

T. D.  
N/26

EVALUACION DE LA  
PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA  
EN EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO  
DE LA PATOLOGIA NODULAR  
DE TIROIDES

ELENA NAVARRO GONZALEZ

R. 17-659



AVDA. DR. FEDRIANI S/N  
SEVILLA

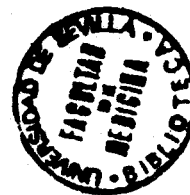
UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DIRECCION

Depositado en

de la  
de esta Universidad desde el día  
hasta el día



Sevilla de de 19

EL DIRECTOR DE

RAMON PEREZ CANO, Director del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

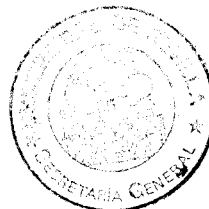
AUTORIZA: a D<sup>a</sup> ELENA NAVARRO GONZALEZ, Licenciada en Medicina y Cirugía, a presentar el trabajo titulado "LA VALORACION DE LA EFICACIA -- DIAGNOSTICA DE LA PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA EN LA PATOLOGIA NODULAR DE TIROIDES", para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmo la presente en Sevilla, a diecinueve de Julio de Mil Novecientos Noventa.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Departamento de Medicina  
DIRECCION

Fdo.: *R. Pérez Cano*  
Dr. R. Pérez Cano  
Dtor del Dpto de Medicina

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DIRECCION DE TESIS  
Queda registrado con el número 160 del libro correspondiente. 10 del libro correspondiente.  
3 AGO. 1990  
Sevilla.  
El Jefe del Negociado de Tesis.



P.A. *[Signature]*



**Servicio Andaluz de Salud**

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

**JUNTA DE ANDALUCIA**

*Consejería de Salud*

RICARDO ASTORGA JIMENEZ, Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Jefe de Sección de Endocrinología / del Hospital Universitario "Virgen del Rocío", en colaboración con el Profesor José Villar Ortiz, Prof. Titular del Departamento de MEDICINA:

C E R T I F I C A N:

Que el trabajo de investigación que lleva por título: "VALORACION DE LA EFICACIA DIAGNOSTICA DE LA PUNCION / ASPIRADO CON AGUJA FINA EN LA PATOLOGIA NODULAR DE TIROIDES", ha sido realizado bajo nuestra Dirección por la Licenciada D<sup>ª</sup>. ELENA NAVARRO GONZALEZ, reuniendo / las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos el presente Certificado en Sevilla, a 9 de Julio de / 1.990.

Fdo...: Dr. R. Astorga Jimenez

Fdo.: J. Villar Ortiz

*a Fran...*

Aunque han sido muchas las personas que de una u otra manera han colaborado conmigo en la realización de este trabajo, me gustaria agradecerlo especialmente a algunas de ellas. A Ricardo Astorga por su orientación para la elaboración de este estudio y por la influencia que ha tenido en mi formación como Endocrinóloga. A Juan A. García Canton, responsable de la sección de Citología en nuestro centro, sin cuya labor no hubiese sido posible la realización de este trabajo. A Francisco Viciano por su cooperación en el estudio estadístico, gracias además por su estímulo y ayuda constante profesional y personal. A Antonia Albadea y a las administrativas del archivo del Centro de Diagnostico por su colaboración desinteresada y siempre agradable. A mi amiga Val por todas aquellas conversaciones telefónicas que nos estimulaban a ambas para continuar en el trabajo.

INDICE

<b>INTRODUCCION</b> . . . . .	5
IDENTIFICACION Y CLASIFICACION: . . . . .	5
PREVALENCIA E INCIDENCIA . . . . .	6
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL . . . . .	9
BOCIO NODULAR COLOIDE: . . . . .	9
TUMORES . . . . .	10
ADENOMAS: . . . . .	10
CARCINOMAS TIROIDEOS . . . . .	11
TIROIDITIS . . . . .	15
ENFERMEDAD DE GRAVES.- . . . .	18
ANOMALIAS DEL DESARROLLO.- . . . .	19
FISIOPATOLOGIA . . . . .	19
BOCIOS COLOIDES Y ADENOMAS FOLICULARES: . . . . .	19
CARCINOMAS EPITELIALES: . . . . .	22
METODOS DE DIAGNOSTICO . . . . .	24
HISTORIA CLINICA Y EXPLORACION FISICA: . . . . .	24
DATOS DE LABORATORIO: . . . . .	26
ESTUDIOS RADIOLOGICOS: . . . . .	27
ESTUDIOS ISOTOPICOS: . . . . .	28
ECOGRAFIA TIROIDEA: . . . . .	35
RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR . . . . .	38
ANTICUERPOS MONOCLONALES . . . . .	39
CITOLOGIA TIROIDEA POR PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA	41
TECNICA DE LA PUNCION ASPIRADO . . . . .	42
PATRONES CITOLOGICOS: . . . . .	45
INDICACIONES DE LA PUNCION ASPIRADO . . . . .	69
CONTRAINDICACIONES DE LA PUNCION ASPIRADO . . . . .	69
COMPLICACIONES DE LA PUNCION ASPIRADO . . . . .	69
RENTABILIDAD DIAGNOSTICA DE LA PUNCION ASPIRADO DE	
TIROIDES . . . . .	70
VENTAJAS DE LA PUNCION ASPIRADO . . . . .	71
MEJORAS Y APLICACIONES FUTURAS DE LA PUNCION	
ASPIRADO . . . . .	72
OTRAS TECNICAS BIOPSICAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO DE LA	
PATOLOGIA NODULAR DE TIROIDES . . . . .	73
BIOPSIA CON AGUJA GRUESA: . . . . .	73

BIOPSIA INTRAOPERATORIA . . . . .	74
PUNCION NO ASPIRATIVA CON AGUJA FINA . . . . .	75
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO . . . . .</b>	<b>77</b>
<b>PACIENTES, MATERIAL Y METODO . . . . .</b>	<b>81</b>
PROTOCOLO: . . . . .	81
PROTOCOLO DIAGNOSTICO: . . . . .	81
CRITERIOS DE INTERVENCION . . . . .	85
PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO . . . . .	86
RECOGIDA DE INFORMACIÓN: . . . . .	86
METODO ESTADISTICO . . . . .	87
ANALISIS DESCRIPTIVO GENERAL . . . . .	87
Categorizacion de variables . . . . .	87
Estudio de frecuencias . . . . .	88
Tablas de contingencia bi y multidimensionales	88
ANÁLISIS BIVARIANTE . . . . .	88
ANALISIS MULTIVARIADO . . . . .	88
Análisis estratificado . . . . .	89
Regresión Logística . . . . .	89
ESTIMACION DE LA EFICACIA DIAGNOSTICA DE UN TEST	90
Estimacion de la Sensibilidad y Especificidad de	
la Puncion Aspirado . . . . .	92
Estimacion de Sensibilidad y Especificidad para	
otras pruebas diagnósticas . . . . .	95
SOPORTE INFORMATICO . . . . .	95
<b>RESULTADOS . . . . .</b>	<b>98</b>
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA . . . . .	98
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS NODULOS . . . . .	98
DATOS DE LABORATORIO . . . . .	99
ESTUDIOS MORFOLOGICOS . . . . .	100
GAMMAGRAFIA CON TECNECIO- 99 . . . . .	100
ECOGRAFIA . . . . .	101
RADIOLOGIA SIMPLE . . . . .	102
RESULTADOS DE LA PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA . .	102
INDICACIONES PARA CIRUGIA . . . . .	104



RESULTADOS DEL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS PACIENTES OPERADOS . . . . .	105
CONCORDANCIA ENTRE LOS DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICOS . . . . .	107
ESTUDIO MULTIVARIADO DE LA ASOCIACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS CLINICO-MORFOLOGICAS Y LOS DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS E HISTOLOGICOS . . . . .	109
EVALUACION DE LAS TECNICAS DIAGNOSTICAS . . . . .	111
ESTUDIO ISOTOPICO . . . . .	111
ECOGRAFIA . . . . .	111
PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA . . . . .	112
COMPARACION DE LAS TECNICAS . . . . .	114
PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO. PUNCIONES REPETIDAS . . . . .	114
DESCRIPCION PARTICULAR EN LOS BOCIOS MULTINODULARES	115
EVALUACION ESPECIFICA DE LAS CITOLOGIAS DIAGNOSTICAS DE PROLIFERACION FOLICULAR BENIGNA . . . . .	118
 DISCUSION . . . . .	 121
 CONCLUSIONES . . . . .	 149
 TABLAS Y FIGURAS . . . . .	 153
 BIBLIOGRAFIA . . . . .	 174

# INTRODUCCION

## **1. INTRODUCCION**

La patología nodular de tiroides es un motivo frecuente de consulta, supone un 20% del total de la patología tiroidea<sup>1</sup>. Su manejo sigue siendo aun motivo de controversia y representa un problema diagnóstico, ya que virtualmente cualquier enfermedad tiroidea puede manifestarse clinicamente en forma nodular. Por tanto el acercamiento a esta patología obliga a conocer todas las alteraciones tiroideas y su fisiopatología individual, teniendo en cuenta la enorme variabilidad que puede existir dentro de la misma categoría clínica.

La importancia de su diagnóstico y manejo radica fundamentalmente en la posibilidad de malignidad de cualquier nódulo tiroideo. Se trata por tanto de realizar una selección de aquellos con mayores probabilidades de malignidad, estableciendo criterios que permitan distinguir benignidad de malignidad, para evitar cirugía y morbilidad innecesaria. En nuestro país, el espectro de posibilidades es aun mas complejo, dada la alta frecuencia de bocio endémico que evoluciona hacia bocio multinodular a largo plazo<sup>2</sup>.

### **1. IDENTIFICACION Y CLASIFICACION:**

Se denomina nódulo tiroideo a una forma de crecimiento anormal del tiroides, diferenciada del tejido tiroideo circundante y con un tamaño mayor de 0.5-1 cm<sup>3</sup>.

Su clasificación es muy difícil, dada la multiplicidad en su etiología y depende de los diferentes criterios utilizados. En general la mas aceptada es la que diferencia en: NODULO SOLITARIO y MULTINODULARIDAD. Esta forma de clasificación sigue siendo problemática por varios motivos:

1.- La definicion de solitario es variable, hay autores que la utilizan para describir un único nódulo, mientras que para otros es equivalente a un nódulo dominante.

2.- Es una división basada en la exploración clínica, demostrandose mediante estudios ecográficos y cirugía que muchos nódulos aparentemente únicos son multinodulares<sup>4</sup>.

Aunque estas irregularidades contribuyen a crear confusión en los resultados estadísticos, sigue siendo la forma mas util de clasificacion de la patologia nodular de tiroides.

Otras formas de clasificacion son segun su funcionalidad en tóxicos y no-tóxicos, segun criterios ecográficos en sólidos, quísticos y mixtos.

## 2. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La prevalencia de la patologia nodular de tiroides es variable, depende del sexo, edad, origen de la poblacion estudiada y de la metodologia aplicada.

En 1968 Vander<sup>5</sup> estimo que un 4.2% de la población adulta entre 30-59 años de EEUU tenia nodulos tiroideos, con una incidencia de nuevos nódulos de 0.09% anual, mas alta en mujeres (6.4%), que en hombres (1.5%).

En 1977 Tunbridge<sup>6</sup> publico una prevalencia en Inglaterra de 3.2%, variando esta segun la edad, asi de 0-16 años fue del 0.22%, con un incremento del 2% en la segunda década y un 5% en la septima década.

En 1971 Rallison<sup>7</sup> en Arizona estudio a 2271 niños entre 11-18 años, y describio una prevalencia de 1.5%, con 6,7 nuevos casos/1000/año.

Ademas del sexo y la edad, la incidencia varia tambien en funcion de la zona geografica, siendo mas frecuente esta patologia en zonas endémicas de bocio. Belfiore<sup>8</sup> en 1987

publica un 5.1% de incidencia en zona endémica, frente a 1.9% en zona control.

Otro factor a tener en cuenta es la exposición a radiaciones ionizantes, ya que esta aumenta la incidencia de patología tiroidea benigna y maligna. En un 20-30% de glándulas irradiadas se encuentran anormalidades tiroideas palpables<sup>9,10,11</sup> y de ellas un 50% son lesiones malignas<sup>12</sup>.

Sin embargo, la presencia de nódulos tiroideos puede ser mas frecuente de lo que las revisiones epidemiológicas sugieren. En estudios post-mortem rutinarios Mortensen<sup>13</sup> encontro un 49.5% de incidencia de nodulos tiroideos de tamaño 0,2-7,5 cm en individuos con tiroides clinicamente normal. Segun estudios ultrasonográficos se ha publicado que un 50% de la poblacion tiene nodulos tiroideos.

A pesar de la alta incidencia de nodulos tiroideos en la población general, la incidencia de carcinomas tiroideos evidentes clinicamente es relativamente baja. Segun publico el Servicio Público de Salud de EEUU en 1971<sup>14</sup> hay 10.000 nuevos casos por año, es decir unas 25.000 personas de entre toda la población americana, detectandose un 1% de nuevos casos anuales.

La incidencia de cancer en los nodulos tiroideos varia de 1-10.2% segun los diferentes autores<sup>15,16,17,18,19</sup>. Brown calcula que hay 1-2 canceres de tiroides por cada 3000 nodulos<sup>1</sup>. La incidencia es superior en mujeres que en hombres, y es tambien mayor en jóvenes, de un 14-40%<sup>20</sup>. Clasicamente se ha descrito que hay mas baja incidencia de malignidad en los bocios multinodulares, aunque publicaciones mas recientes han puesto en duda esta afirmacion<sup>4</sup>.

Existe tambien una correlacion entre bocio endémico y carcinoma de tiroides<sup>21,22</sup>, variando esta para cada tipo histológico de cancer: asi el Carcinoma Folicular y/o Anaplásico son mas frecuentes en las regiones con deficit de iodo, mientras que el Carcinoma Papilar tiene mayor

incidencia en aquellas regiones con aporte alimentario suficiente o excesivo de iodo.

Ademas de la baja incidencia, la mortalidad por carcinoma tiroideo es tambien baja, sobretodo comparada con otros canceres. Tiene una supervivencia de mas del 90% a los 5 años, aunque esta varia en función del tipo de cancer. La mayoria de muertes se producen por carcinoma anaplásico, medular y folicular invasivo en este orden.

Una importante consideracion es el Carcinoma tiroideo oculto, considerando como tales a aquellos tumores clinicamente inaparentes, de tamaño inferior a 1 cm de diámetro, que se descubren en estudios necropsicos. Tiene una elevada incidencia y varia segun la poblacion estudiada, de un 3.5-11% en zonas no expuestas a radiación a un 28% en Japon, en zonas expuestas a bomba atómica. En EEUU su frecuencia es baja, en un estudio realizado en 1978<sup>23</sup> de 5600 autopsias consecutivas solo un 0.6% tenian Carcinoma tiroideo en un examen rutinario de la glandula.

Este hecho tiene importantes implicaciones clínicas, sobretodo en relacion con las lesiones no palpables que aparecen en la ultrasonografia de alta resolucion o en los canceres ocultos descubiertos incidentalmente en la cirugia. No esta clara si estas lesiones son un estadio inicial del cancer o bien son tumores de distinto comportamiento y menor malignidad. Su evolucion y mortalidad se desconocen.

### 3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Cualquier enfermedad tiroidea puede presentarse clinicamente en forma de uno o varios nodulos tiroideos. Por ello el diagnostico diferencial es muy amplio y engloba:

1.- BOCIO COLOIDE

2.- TUMORES:

- \* Adenomas
- \* Carcinomas:
  - Tiroideos primarios
  - Metastásicos
- \* Linfomas

3.- TIROIDITIS:

- \* Agudas
- \* Subagudas
- \* Crónicas

4.- ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

5.- ANOMALIAS DEL DESARROLLO:

- \* Agenesia de un lóbulo
- \* Quiste dermoide
- \* Quiste del conducto tirogloso
- \* Teratomas

1.- BOCIO NODULAR COLOIDE:

Es un término que se usa como sinónimo de bocio multinodular y de bocio endémico. De hecho es frecuente que nodulos aparentemente únicos a la palpación, muestren varios nodulos, aun pequeños repartidos por todo el parenquima tiroideo. Tienen un tamaño de 1-5 cms de diametro, estan bien diferenciados del tejido tiroideo circundante, aunque no suelen estar rodeados de capsula fibrosa. Histologicamente se caracterizan por poseer gran cantidad de coloide. Son mucho mas frecuentes en mujeres en proporcion 8:1.

## 2.- TUMORES

### 1.- ADENOMAS:

Son neoplasias benignas, mas frecuentes en mujeres jovenes. Pueden ser foliculares o papilares, aunque estos últimos son extremadamente raros.

Los adenomas foliculares son tumores solitarios de tamaño variable, entre 1-7 cms, bien circunscritos y separados claramente del tejido tiroideo circundante por una capsula fibrosa. Pueden tambien sufrir cambios degenerativos: necrosis, hemorragia, calcificaciones y degeneracion quistica.

Se clasifican segun su arquitectura en varios tipos<sup>24</sup>, por orden de frecuencia en: Fetal o Microfolicular, Coloide o Macrofolicular, Embrionario o Atipico o Trabecular y Adenoma de celulas de Hürthle.

La histologia y actividad mitótica de estos tumores es similar en las lesiones benignas y las malignas, indicandose la malignidad cuando existe evidencia de microinvasion capsular y/o vascular.

Los adenomas macrofoliculares no tienen apenas potencial de microinvasión, mientras que los otros tipos de adenomas si que tienen potencial microinvasivo, sobretodo el tipo Microfolicular, en un 25% de casos.



## 2.- CARCINOMAS TIROIDEOS

Segun la American Thyroid Association<sup>25</sup> y la OMS<sup>26</sup> los carcinomas tiroideos se clasifican en:

### 1.- CARCINOMAS EPITELIALES:

- \* Carcinoma Papilar
- \* Carcinoma Folicular:
  - C. Folicular puro
  - C. Folicular de celulas claras
  - C. de celulas oxifílicas o Carcinoma de Hürthle.
- \* Carcinoma Medular
- \* Carcinomas Anaplásicos o Indiferenciados:
  - De celulas pequeñas
  - De celulas gigantes

### 2.- LINFOMAS

### 3.- CARCINOMAS NO EPITELIALES :

- \* Benignos
- \* Malignos: Fibrosarcoma

### 4.- TUMORES METASTASICOS

### 5.- TUMORES MISCELANEOS:

- \* Hemangioendotelioma
- \* Teratoma

### 6.- TUMORES NO CLASIFICADOS

## CARCINOMAS EPITELIALES

### **CARCINOMA PAPILAR**

Es el tipo mas frecuente de carcinoma tiroideo. Supone un 50-60% del total de los canceres de tiroides. Es mas frecuente en mujeres en proporcion 3:1 y aunque aparece a cualquier edad el pico máximo de incidencia es en la tercera década de la vida. Su incidencia varia en funcion de la poblacion, siendo mas baja en las zonas de bocio endemico y mas elevada en zonas no bociogenas, y al paracer hay una relacion directa entre incidencia de carcinoma papilar y exceso de iodo<sup>27</sup>. Su incidencia esta aumentando en los ultimos años, probablemente en ralacion con la iodizacion de las aguas y la sal.

Se ha relacionado también con la tiroiditis, considerando a esta como un factor predisponente para el desarrollo de carcinoma papilar, pero estudios más recientes parecen no confirmar esta relación<sup>22</sup>.

Es también el tipo de carcinoma tiroideo que aparece más frecuentemente tras irradiaciones<sup>12,22,11</sup>.

Son tumores de crecimiento lento, aunque con gran tendencia a metastatizar en ganglios cervicales, apesar de cual tienen un buen pronóstico, con una supervivencia de un 90% a los 5 años y del 87% a los 10 años. El índice de supervivencia depende de varios factores, pero fundamentalmente la edad y el tamaño tumoral, el mejor pronóstico es en los menores de 40 años<sup>28</sup>.

Histologicamente son tumores bien diferenciados, pero no encapsulados, con gran tendencia a la degeneración quística y a presentar calcificaciones denominadas calcosperitas o cuerpos de psamoma, las cuales pueden aparecer en el tumor, en el tejido adyacente o incluso distantes al tumor.

#### **CARCINOMA FOLICULAR**

Representa el 13-17% del total de cánceres de tiroides. Es mucho más frecuente en mujeres y tiene mayor incidencia en grupos de mediana y elevada edad. Es mucho más frecuente en áreas de bocio endémico, y aunque se describe también asociado a radiaciones previas, su frecuencia en este último caso es muy baja, de un 9%<sup>22</sup>

Son tumores bien encapsulados, solitarios, que raramente metastatizan en ganglios cervicales, pero que si lo hacen por vía hemática, preferentemente en pulmón y huesos.

Tienen también un buen pronóstico, con un 74% de supervivencia a los 5 años y un 62% a los 10 años<sup>28</sup>.

Histologicamente no se diferencian de los adenomas foliculares excepto por la presencia de invasión capsular y/o vascular.

### CARCINOMA MEDULAR

Es un tumor que deriva de las células C o parafoliculares productoras de calcitonina. Representa del 0-17% del total de cánceres de tiroides. Afecta por igual a ambos sexos. Aparece de forma esporádica en un 75-80% de los casos, pero en un 15-25% aparece en forma familiar<sup>23,22</sup> transmitido por herencia autosómica dominante y habitualmente formando parte de los llamados síndromes de neoplasia endocrina múltiple: MEN tipo 2a y 2b. Las distintas formas de carcinoma medular se observan en la siguiente tabla:

<u>Tipo</u>	<u>Herencia</u>	<u>Distr.glandula</u>	<u>Asociación</u>	<u>Pronóstico</u>
* Esporad.	----	Unilateral	----	Malo
* MEN 2a	Auto.Dom	Bilateral	Feocromoc Hiperpara	Bueno
* MEN 2b	Auto.Dom	Bilateral	Feocromoc. Neuromas Morfortipo	Malo
* No MEN	Auto.Dom	Bilateral	No	Bueno

Son tumores productores de varias sustancias, pero la más importante es la calcitonina, cuyos niveles plasmáticos suelen estar elevados en los casos de carcinoma medular esporádico, no así en los familiares, pero en estos últimos se puede poner de manifiesto tras la administración de Pentagastrina y/o Calcio<sup>29</sup>.

Son tumores agresivos, con una supervivencia de un 60% a los 10 años, aunque esto es variable según el tipo de carcinoma medular, así en orden de mayor a menor agresividad son: MEN 2b, con 50-60% de mortalidad, C. Medular esporádico, con 30-40% de mortalidad, MEN 2a con 10% de mortalidad y No MEN con baja o escasa mortalidad.

### **CARCINOMA ANAPLASICO**

Es muy poco frecuente, supone de un 5-10% de los canceres de tiroides <sup>23,15,17</sup> y su incidencia esta disminuyendo en los ultimos años<sup>22</sup>. Es mas frecuente en mujeres, a partir de la sexta, septima decada de la vida y con historia de bocio de larga evolucion. Su incidencia es mayor en las areas de bocio endemico.

Son tumores de crecimiento muy rapido y con gran agresividad local, causando disfagia, disnea y hemoptisis por infiltracion traqueal. Tambien metastatiza a distancia sobretodo en pulmon. Es rapidamente mortal en pocos meses.

### **LINFOMA TIROIDEO**

Es una forma localizada de Linfoma, que se ha considerado como una rara entidad, aunque su frecuencia se esta incrementando, probablemente porque se diagnostica mas correctamente en la actualidad, ya que anteriormente a menudo se diagnosticaba de carcinoma de celulas pequenas<sup>22</sup>.

Su incidencia varia de 1,6-8%, siendo mayor en mujeres, en proporcion 4.1, y en edades de 60-65 años. Es raro en personas menores de 40 años.

Se ha descrito una asociacion entre linfoma tiroideo y Tiroiditis de Hashimoto <sup>30</sup>. Muchos de los pacientes diagnosticados de Linfoma tienen una historia previa de bocio, con anticuerpos antitiroideos circulantes e hipotiroidismo.

Clinicamente se caracteriza por su rapido crecimiento, con sintomas compresivos locales, adenopatias cervicales y endurecimiento de la glandula con fijacion a tejidos vecinos.

El pronostico depende de varios factores, siendo los mas importantes el tipo de Linfoma, el grado de invasion local y la presencia o no de metastasis.



### TUMORES METASTASICOS

El tiroides es un órgano en el que raramente aparecen metastasis. Se han descrito en 1.5-3.1%, siendo este porcentaje mas elevado en los estudios necropsicos, en los que se eleva a 2-26.4%<sup>31</sup>.

Los tumores que mas frecuentemente metastatizan en tiroides son de mayor a menos frecuencia: riñon, mama, pulmon y melanoma. El tiroides pueden tambien ser afectado por invasion local directa de carcinomas esofágicos y laringeos.

Clinicamente las metastásis se pueden manifestar en forma de multiples nodulos menores de 2 mm, en forma de nódulo único o como extension difusa por toda la glándula.

### TUMORES MISCELANEOS

Son muy poco frecuentes. Dentro de este grupo el mas habitual es el hemangioendotelioma, y se han descrito tambien sarcomas y teratomas.

### **3.- TIROIDITIS**

Se define asi a una infiltracion del tiroides por celulas inflamatorias, secundaria a un diverso grupo de enfermedades infecciosas e inflamatorias, que pueden ser de

afectación única tiroidea o formando parte de una afectación sistémica. Se clasifican en tres grupos:

- a) TIROIDITIS AGUDAS O SUPURATIVAS
- b) TIROIDITIS SUBAGUDAS:
  - \* Granulomatosa
  - \* Linfocítica
- c) TIROIDITIS CRONICAS:
  - \* T. de Hashimoto
  - \* T. de Riedel
  - \* T. supurativa crónica

Cualquiera de estas formas de tiroiditis puede presentarse clínicamente en forma nodular.

a) TIROIDITIS AGUDAS:

Son muy poco frecuentes. Suelen estar causadas por gérmenes patógenos bacterianos como el estafilococo, estreptococo y neumococo, mas raramente por hongos. La infección tiroidea se produce por difusión hematológica o linfática, o bien por entrada directa a través de traumatismo local o persistencia del conducto tirogloso. Clínicamente se presenta en forma de absceso, con fiebre elevada y adenopatías locales. La función tiroidea no se altera y gammagraficamente se comporta como una zona no captante.

b) TIROIDITIS SUBAGUDAS:

**T. Granulomatosa o de Quervain:**

Es una entidad de etiología vírica, que afecta mas frecuentemente a mujeres en proporción 5:1 y preferentemente entre 20-50 años. Las virasis mas frecuentemente implicadas en su etiología son parotiditis, sarampion, influenza, Epstein-Barr, Coxackie y Adenovirus. Se ha observado tambien

una asociacion entre este tipo de tiroiditis y el antigeno HLA-Bw35<sup>32</sup>

Clinicamente se manifiesta como un agrandamiento doloroso en region tiroidea, habitualmente nodular y duro , que suele ser unilateral, precedido de unos prodromos de tipo "virémico". Durante las primeras semanas de la enfermedad hay una hiperfuncion tiroidea, que dura de 2-6 semanas, se sigue de un periodo de eutiroidismo y una cuarta parte de los enfermos tiene una tercera fase de hipotiroidismo transitorio. La duracion entera del proceso es de 2-6 meses.

#### **T.Linfocítica o Indolora:**

Se denomina inicialmente Tiroiditis linfocitica con hipertiroidismo de resolucion espontanea. Actualmente se denomina silente o indolora. Puede aparecer a cualquier edad, aunque la edad media de 35 años, predominando en mujeres. Hay una coincidencia de este tipo de tiroiditis durante el periodo del postparto.

Clinicamente se manifiesta como un hipertiroidismo y aumento de tamaño glandular, que dura unos 2-4 meses y se sigue de una situacion de eutiroidismo y normalizacion.

#### **c) TIROIDITIS CRONICAS.**

##### **T. de Hashimoto:**

Es la forma mas comun de tiroiditis y es una de las causas mas frecuentes de bocio esporádico. Es un transtorno autoinmune organo-específico, que afecta mas frecuentemente a mujeres a cualquier edad.

Clinicamente se manifiesta con bocio con o sin nodularidad, se suele acompañar de hipotiroidismo y de titulos elevados de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en un 50% y 90% de los casos respectivamente<sup>33</sup>.

Se asocia con frecuencia a síndromes poliendocrinos autoinmunes, hepatitis crónica, miastenia, artritis reumatoide...

**T. de Riedel o fibrosa invasiva:**

Es una rara entidad de etiología incierta, en la que hay una afectación progresiva del tiroides, que lleva a la destrucción completa de la glándula, por proliferación de tejido fibroso.

Clinicamente hay un agrandamiento glandular de uno o ambos lóbulos, con gran endurecimiento e incluso síntomas compresivos locales.

**T. Supurativa crónica:**

Es una manifestación de infecciones sistémicas tales como Tuberculosis, Actinomicosis, Aspergilosis, ... muy poco frecuente.

**T. No Supurativa Crónica:**

Se produce por afectación tiroidea en el curso de enfermedades sistémicas, tales como la sarcoidosis o amiloidosis.

**4.- ENFERMEDAD DE GRAVES.-**

Ocasionalmente en la enfermedad de Graves pueden aparecer a la exploración uno o varios nódulos y a pesar de que es una entidad clínica cuyo diagnóstico no requiere confirmación histológica, se ha publicado una incidencia de un 9% de malignidad en pacientes con enfermedad de Graves sometidos a tiroidectomía<sup>34</sup>.



## **5.- ANOMALIAS DEL DESARROLLO.-**

### **QUISTE TIROGLOSO:**

Aparece debido a la persistencia del conducto tirogloso, la cual puede dar lugar a la aparición de fístulas y/o quistes. Clínicamente se manifiesta como una zona nodular localizada en la línea media entre el cartílago hioideos y la glándula tiroideas. Se infecta frecuentemente e incluso puede romperse de forma espontánea.

Habitualmente no se malignizan, aunque se han descrito casos de carcinoma tiroideo que asientan sobre restos del conducto tirogloso, se han publicado solo 95 casos en toda la literatura, con una incidencia mayor de 1% y sobretodo del tipo Papilar<sup>35</sup>.

## **4. FISIOPATOLOGIA**

### **1.- BOCIOS COLOIDES Y ADENOMAS FOLICULARES:**

La etiología de los nódulos tiroideos tipo bocio coloide y adenomas foliculares se ha relacionado clásicamente con la disminución en la producción de hormonas tiroideas, resultante de un déficit de yodo o bien de la toma de sustancias bociogénas, tales como los tiocianatos, fenólicos o Litio entre los conocidos y otros agentes polucionantes aun no bien conocidos, ni demostrados<sup>36</sup>.

Al reducirse los niveles de hormonas tiroideas, se incrementa la TSH, y por tanto hay una estimulación de las células foliculares del tiroides, produciéndose una neoformación de foliculos, hecho este primordial en la bociogénesis.

Pero esta premisa no explica la aparición de nodulos tiroideos en ausencia de elevacion de la TSH, por ello se han estudiado otros aspectos de la fisiopatologia del bocio<sup>37,38,39,40</sup>, en los que se ponen de manifiesto las siguientes características:

1º) Existe una heterogeneidad natural de los folículos tiroideos con respecto a sus funciones: capacidad de iodización, replicación, actividad endocítica y respuesta a la TSH.

Cada folículo se compone de diferentes clones de células, cada uno de los cuales tiene diferentes capacidades, para cada una de las funciones. Así los folículos denominados "calientes" procederían de "células madre" con alta capacidad de iodización, y los denominados "fríos" de "células madre" con baja capacidad de iodización.

Por tanto existe una variabilidad interfolicular en distintas áreas de la misma glándula, lo que daría lugar a crecimientos distintos en cada una de ellas, ante los mismos estímulos.

2º) Acumulación del tejido conectivo debida a una intensa replicación estromal que se produce de forma simultánea a la multiplicación del epitelio folicular, ello da lugar a un aporte de sangre escaso a través de capilares elongados y distorsionados y por tanto a la aparición de zonas de necrosis que son reemplazadas por tejido fibroso.

Esta comunicación existente entre epitelio y estroma se cree que es de tipo humoral, mediada por el IGF-1 o Factor de Crecimiento Insulin-Like<sup>38</sup>, producido habitualmente por los fibroblastos y necesario para el crecimiento folicular. Según otros estudios este IGF-1 solo es producido por células tumorales<sup>41</sup>.

3º) La formación de los adenomas sería debida a un crecimiento rápido de un "clon" de células, por lo que darían lugar a tumores homogéneos y bien delimitados.

En conclusión:

- La TSH es el más efectivo factor estimulante del crecimiento de las células foliculares tiroideas, aunque existen otros factores. La excesiva estimulación da lugar a la formación de nódulos y adenomas.
- Los bocio coloides poseen un epitelio policlonal y por tanto son heterogéneos.
- Los adenomas tienen un epitelio monoclonal y resultan de la mutación de 1 "clon" de células foliculares.

Sobre ello actuarían varios factores:

- Variación en la cantidad de yodo de la dieta y/o consumo de bociógenos.
- Factores genéticos: alteraciones hereditarias del mecanismo de control de crecimiento de la célula epitelial.
- Factor "azar": variación casual del rango de producción o eficiencia normal de las hormonas tiroideas, variación casual de los sistemas de control feed-back, ...

## **2.- CARCINOMAS EPITELIALES:**

Se ha invocado la influencia de varios factores, como implicados en la génesis del cancer de tiroides. Estos factores son:

### Deficit de iodo:

Durante muchos años se ha relacionado el deficit de iodo con el bocio endémico por un lado, y con el cancer de tiroides por otro. Pero en los últimos años se ha puesto en duda esta propuesta. En una revision epidemiologica realizada por Nataf<sup>21</sup> encontro que en algunos paises, tales como EEUU, Australia y Finlandia tenian un descenso en la incidencia del bocio endemico, pero con incremento en la de cancer de tiroides, y en Suiza desde la instauracion del uso de sal iodada se redujo la incidencia de bocio, pero no la de cancer de tiroides.

Al revisar la incidencia por tipo histologico de tumor, se observa que el deficit de iodo se asocia con los carcinomas foliculares y anaplasticos, mientras que el alto contenido en iodo se asocia al carcinoma papilar<sup>8,21</sup>.

El mecanismo por el cual se estimula la carcinogenesis en las zonas defientes en iodo no es bien conocido, en principio seria a traves de la TSH como factor de crecimiento celular, pero problablemente no sea el unico y el resto de factores no son aun conocidos.

### Exposicion a radiaciones:

Las radiaciones ionizantes producen modificaciones sobre el tiroides, variando estas en funcion de las dosis. Con dosis de radiacion bajas, entre 10 y 1500 rads , da lugar a la aparicion de neoplasias malignas y benignas, mientras que con dosis mas elevadas suele dar lugar a

cambios funcionales y tiroiditis. La probabilidad del efecto esta en relacion con la intensidad, el tipo de exposicion, el tiempo transcurrido desde la exposicion y edad y sexo <sup>12</sup>.

El mecanismo por el cual actua seria multifactorial:

- Por lesiones directas sobre el material genético de las celulas.
- Por modificaciones en la cinética de la proliferación celular, con alteraciones en la producción hormonal, y por tanto incremento de la TSH.

#### Hormonas sexuales:

Se ha postulado que dado el mejor pronóstico y menor agresividad de los carcinomas diferenciados de tiroides, en mujeres en edades inferiores a la menopausia, los estrógenos jugarian un papel en este sentido, de forma que un medio rico en estrógenos puede modificar los efectos de inicio y/o desarrollo de la carcinogénesis<sup>42</sup>.

Estos supuestos no tienen aun ningun tipo de confirmacion experimental.

#### Anormalidades cromosómicas:

Las anomalías cromosómicas se han descrito en varias condiciones patológicas, no solamente en tumores. Segun un estudio realizado por Beierwaltes<sup>43</sup> examinando varias patologías tiroideas (bocio, adenomas, hipertiroidismo, tiroiditis y cancer) describio que existia un incremento en el porcentaje de celulas aneuploides y numerosas anomalías cromosómicas tanto en los bocios como en los carcinomas, pero mas intensas en estos ultimos.

Mediante estudios citomorfométricos se ha demostrado que los tumores foliculares<sup>44</sup> y de Hürthle<sup>45</sup> contienen un mayor porcentaje de celulas aneuploides.

## **5. METODOS DE DIAGNOSTICO**

La importancia de los metodos diagnosticos empleados en la patologia nodular de tiroides radica fundamentalmente en la posibilidad que estos tengan de establecer criterios que permitan distinguir benignidad de malignidad, evitando la necesidad de justificar la cirugia ante cualquier nodule tiroideo, es decir lo importante es evitar tratamientos agresivos y morbilidad innecesarios.

Estos metodos son:

### **1.- HISTORIA CLINICA Y EXPLORACION FISICA:**

Dentro de la historia clinica hay que tener en cuenta varios criterios, que pueden ser indicativos de malignidad y son los siguientes:

#### **1º) Edad:**

Los nodulos tiroideos que aparecen en menores de 20 años se consideran habitualmente como sospechosos, pero esta aseveracion resulta controvertida. Hay autores que no encuentran mayor incidencia de malignidad en estas edades<sup>46</sup><sup>7,23</sup>, y por tanto no justifican la absoluta indicacion de cirugia, mientras que otros autores<sup>20</sup>, publican una incidencia de cancer de tiroides dos veces superior en menores de 20 años que en adultos.

#### **2º) Sexo:**

La patologia nodular de tiroides se considera mas sospechosa de malignidad en varones, a pesar de que la incidencia global de cancer de tiroides es menor en estos y se han publicado estudios en los que no hay diferencia significativa entre ambos sexos<sup>19</sup>.

3º) Funcion tiroidea:

La presencia de hipo o hipertiroidismo sugiere la existencia de benignidad, aunque existen excepciones, tales como el hipotiroidismo asociado a linfoma.

4º) Antecedentes de radiaciones ionizantes

5ª) Historia familiar:

Cuando existen otros miembros de la misma familia con patologia tiroidea maligna, hay que sospechar que estamos ante un posible carcinoma medular de tiroides.

6º) Historia de Patologia tiroidea previa:

La tiroiditis de Hashimoto puede degenerar a linfoma<sup>47,48</sup>, pero otro tipo de patologia benigna no suele ser causa de carcinoma tiroideo. Aunque se ha descrito que las mujeres con historia de bocio tiene mayor riesgo para el desarrollo de carcinomas<sup>23</sup>.

7º) Sintomas compresivos:

La presencia de disnea, disfagia, parálisis recurrencial o síndrome de Horner, pueden indicar invasión local por tumor. Solo un 5-10% de los cancer tiroideos<sup>49</sup> dan lugar a síntomas compresivos locales. Estos síntomas pueden aparecer también en bocios multinodulares y en Tiroiditis.

8º) Crecimiento rapido:

La aparición de un nuevo nódulo y/o el crecimiento rápido de un nódulo ya existente se considera usualmente como una indicación de malignidad, aunque estos síntomas pueden estar causados por patologia benigna, tal como una hemorragia intraquística.

Por el contrario los nódulos estables de varios años de evolución no son necesariamente benignos, mas aun los

carcinomas tiroideos, excepto el carcinoma anaplásico suelen ser de crecimiento muy lento.

9º) Exploracion:

Las características físicas de un nódulo tiroideo son poco específicas para valorar malignidad. La dureza, infiltración a tejidos vecinos o superficie irregular pueden sugerir malignidad, pero se pueden observar también en las tiroiditis o en nódulos coloides de larga evolución calcificados.

La presencia de adenopatías cervicales duras y no dolorosas si es una importante indicación de presencia de malignidad<sup>19,233</sup>.

El riesgo de malignidad es más bajo en los bocios multinodulares, que en los nódulos solitarios. El carcinoma de tiroides aparece en un 15-20% de los nódulos solitarios, pero solo en un 10% de los multinodulares<sup>346</sup>, aunque otros autores no han encontrado diferencias en la incidencia de carcinoma entre nódulos únicos y bocios multinodulares<sup>4</sup>.

**2.- DATOS DE LABORATORIO:**

Las determinaciones analíticas que pueden ser utilizadas para el estudio de los nódulos tiroideos son las siguientes;

1º) Test de función tiroidea:

Se determinan habitualmente T3, T4 o TSH para valorar la existencia de hipo o hipertiroidismo, aunque usualmente la función tiroidea se mantiene normal en los casos de cáncer de tiroides<sup>50,51,52,53</sup>.

Algunos autores<sup>54</sup> proponen que no se determinen de forma rutinaria, sino solo en aquellos nódulos de tamaño superior a 2,5 cm o que crecen a este volumen.



2º) Anticuerpos antitiroideos:

Son unicamente utiles para realizar el diagnosticos de tiroiditis, ya que no diferencian malignidad.

3º) Marcadores tumorales:

- CALCITONINA: Esta elevada en un 75% de los pacientes con carcinoma medular<sup>46</sup>, y es un marcador muy sensible pero unicamente para el carcinoma medular.

- CEA: Puede aparecer elevado en algunos casos de carcinoma medular, al igual que Serotonina, Histamina y Prostaglandinas, pero no son tan especificos, ni sensitivos como la calcitonina<sup>23</sup>.

-TIROGLOBULINA: Los niveles de tiroglobulina no identifican malignidad, ya que pueden estar elevados en patologia nodular benigna y maligna, e incluso en el bocio difuso y enfermedad de Graves<sup>55</sup>. La tiroglobulina es un excelente marcador tumoral tras la tiroidectomia total para control de posibles recurrencias de carcinomas foliculares y papilares.

3.- ESTUDIOS RADIOLOGICOS:

1º) Radiologia simple:

Los hallazgos radiologicos no dan informacion significativa en los tumores tiroideos. El hallazgo radiológico mas valorable en estos casos es la presencia de calcificaciones. Cuando estas son densas y bien encapsuladas indican benignidad<sup>56</sup>. La presencia de calcificaciones psamomatosas que aparecen tenues, polimorfos y de distribucion caótica son sugestivas de carcinoma papilar.

La radiologia simple es de utilidad para valorar signos compresivos tales como crecimiento intratoracico y/o desplazamiento traqueal en los bocios multinodulares y

nodulos grandes. Es asimismo util para conocer la extension de la enfermedad en el caso de malignidad: presencia de metastasis pulmonares y/o infiltracion traqueal.

2°) Angiografia:

Sus resultados son equivocos<sup>3</sup> y dado las dificultades técnicas en la realizacion y las dificultades en la interpretacion, hoy en dia se considera impracticable.

3°) Xeroradiografia:

Es de mayor resolucio n que la radiologia convencional y permite una mayor evaluacion de la existencia o no de infiltracion traqueal. Se ha descrito que es de mayor resolucio n para detectar calcificaciones en tejidos blandos y la presencia de adenopatias de alta densidad<sup>37</sup>.

4°) Tomografia Axial Computarizada:

Su uso en la patologia nodular de tiroides va fundamentalmente dirigido a conocer la extension tumoral y la cuantificacio n de desplazamientos traqueales, y para la detecci3n de tejido tiroideo ect3pico<sup>56</sup>. No se utiliza como metodo diagnostico habitualmente, pues no diferencia malignidad de benignidad.

**4.- ESTUDIOS ISOTOPICOS:**

Durante muchos años los estudios isotopicos han sido el proceder diagnostico de elecci3n ante cualquier patologia tiroidea. Se pueden utilizar varios tipos de isotopos, que son:

1º) RADIOIODINA:

Fue el primer isotopo utilizado en los estudios tiroideos, su ventaja es que al organificarse permite diferenciar tejido tiroideo ectopico, entre nodule unico y multinodular e identificar lesiones no apreciables clinicamente.

Las formas de radioiodina mas utilizadas son el I131 y el I123. El I131 actualmente no se usa de forma rutinaria, ya que emite mas cantidad de radiacion, por tanto es de eleccion el I123, pero en nuestro medio su utilizacion es minima por carecer en nuestro pais de la fuente productora del mismo (ciclotrones)<sup>58</sup>.

Segun la capacidad para organificar la iodina las lesiones tiroideas se han clasificado en :

- \* Nodulo Frio: no capta el trazador
- \* Nodulo Caliente: Intensa captacion del trazador, con exclusion o no del resto del parénquima.
- \* Nodulo Templado: Capta el trazador en la misma intensidad que el resto del tejido. La mayoria de ellos son nodulos frios que por interposicion con el tejidos normal se presentan como isocaptantes.
- \* Multinodularidad: Alternan zonas de hipo e hipercaptacion de forma heterogenea.

Es una tecnica que presenta varios inconvenientes: una glandula asimetrica puede dar una apariencia de lesion fria, no se aprecian bien las lesiones de pequeño tamaño y las lesiones itsmicas son dificiles de evaluar. A pesar de estos se propugno inicialmente como una sensitiva tecnica discriminatoria entre benignidad y malignidad, pero posteriormente se ha demostrado que es de poca utilidad en este sentido. En 1981 Ashcraft<sup>59</sup> realizo una revision de la literatura en pacientes intervenidos, clasificando a estos en dos grupos:

**Grupo A:** Todos los pacientes se operaban:

- 84% Nodulos frios, de los cuales 16% eran malignos
- 10.5% Nodulos templados, de los que 9% eran malignos
- 9% nodulos calientes, de los que 4% eran malignos

Es decir: 1 de cada 6 nodulos frios es maligno, 1 de cada 10 nodulos templados o calientes es maligno.

**Grupo B:** Solo se operaban aquellos pacientes con sospecha clinica de malignidad:

- 67.5% nodulos frios: 37,6% cirugia: 19% malignos
- Templados o calientes: 8% cirugia: 1% malignos

Segun estos datos se puede deducir:

\* La incidencia de malignidad es mayor en los nodulos frios  
\* La seleccion clinica puede ser mas eficaz que los estudios con radioiodina para detectar malignidad: 19% del grupo B, frente al 16% del grupo A.

\* Los estudios isotopicos con radioiodina no son eficaces como metodo discriminativo, ya que proporcionan poca mas informacion que la obtenida mediante la historia clinica y la exploracion<sup>60</sup>.

Por estas consideraciones su uso no es frecuente y se han buscado otros radioisotopos de mayor sensibilidad.

## 2ª) TECNECIO

Se usa el Tecnecio 99, isotopo que es captado activamente por el tiroides, pero no organificado. Su ventaja fundamental es la simplicidad de la técnica y que proporciona menor dosis de radiacion. Sus desventajas son: 1ª) tiene una baja captacion tiroidea de aproximadamente un 2%, a pesar de lo cual la buena relacion fondo/tiroides permite imágenes con buena resolucio<sup>58</sup> y 2ª) no es util para

evaluar correctamente la función tiroidea, ya que no se organifica, por tanto para realizar estudios funcionales se precisa la administración de yoduros.

Actualmente es el isótopo más utilizado, en base fundamentalmente a que se administra menor dosis de radiación, y aunque se han descrito discrepancias entre los resultados de los estudios obtenidos con tecnecio y los obtenidos con yoduros, según la revisión de Ashcraft<sup>9</sup>:

- 22% de nódulos fríos son malignos
- 13% de nódulos templados son malignos
- 29% de nódulos calientes son malignos

Por tanto en las lesiones frías los resultados son comparables, pero no así en las lesiones templadas y calientes obnervadas con tecnecio, en las que no se puede excluir malignidad y precisan la realización de estudio con radioyodina.

### 3º) 131 CLORURO DE CESIO

La captación de este isótopo se considera indicación de proliferación celular, y según esto se pensó que podría diferenciar benignidad de malignidad, pero tanto los adenomas como los carcinomas tienen celularidad aumentada y por tanto incorporación de este isótopo. Utilizando este isótopo los nódulos se clasifican en:

- Calientes: con aumento en la incorporación de cesio
- Templados: normal incorporación de Cesio
- Fríos: con baja incorporación de Cesio

Los resultados publicados recopilados por Ashcraft<sup>9</sup> son los siguientes:

- \* 37.4% de lesiones calientes son malignas
- \* 14% de lesiones templadas son malignas
- \* 3.5% de lesiones frías son malignas

4°) CITRATO DE GALIO 67:

Es un isótopo que se utiliza para el diagnóstico de tumores. Se deposita en macrófagos, membrana linfocitaria e intracelularmente en los lisosomas.

Su mayor utilidad diagnóstica es en Linfomas tiroideos y carcinoma anaplásico, pero con poca capacidad para el diagnóstico de carcinoma folicular, papilar y medular<sup>58</sup>. Además de falsos negativos, los falsos positivos son también frecuentes en las lesiones inflamatorias y granulomatosas.

5°) SELENIOMETIONINA 75

Su mecanismo de captación es a través de la incorporación del isótopo a la síntesis proteica, por tanto una elevada captación indica un rápido crecimiento, lo cual es a su vez indicativo de malignidad.

Según los resultados publicados<sup>59</sup>:

- 35% de lesiones calientes son malignas
- 19% de lesiones indeterminadas son malignas
- 18% de lesiones frías son malignas

6°) TC 99 - BLEOMICINA:

Durante algunos años fue muy utilizada en el diagnóstico gammagrafio de tumores. En nuestro medio estaba incluida dentro del protocolo de estudio de los nodulos tiroideos<sup>61</sup>, pero este tipo de estudio se abandono, ya que tenia un elevado indice de falsos negativos (15%) y de falsos positivos (28%).

7°) CLORURO DE TALIO 201:

Es una técnica utilizada para la detección de tejidos en los que hay celularidad aumentada. El mecanismo de



concentracion de este isotopo a nivel tiroideo es aun desconocido, aunque se postulan varias hipotesis<sup>62</sup>:

- \* Atrapamiento del mismo por la bomba de yoduros
- \* Sustitucion del potasio en la bomba Na-K
- \* Hipervascularizacion e incremento de la permeabilidad de la membrana tumoral.

Se ha utilizado con buenos resultados en estudios de carcinoma bronquial, linfomas, carcinoma esofagico, mama e higado<sup>62</sup>. En la patologia tiroidea su uso aun no esta muy desarrollado, pero los estudios realizados muestran un indice de positividad elevado, con 82% de especificidad, 5% de falsos negativos y 18% e falsos positivos<sup>58,63</sup>.

Cuando se evalua su captacion tanto temprana - a los 5-15 minutos de su administracion-, como Tardia -a las 3-5 horas de su administracion- se consigue mejorar la especificidad de la prueba<sup>64</sup>. Segun esto serian malignos aquellos nodulos que acumulan el Talio en el estudio temprano, sin que disminuya su actividad a las 3 horas, y serian benignos los que no acumulan Talio o bien este acúmulo desaparece en los estudios tardios.

Sus ventajas son: una menor dosis de radiacion y su uso permite la visualizacion de metastasis en estudios previos a la tiroidectomia.

## 8<sup>2</sup>) AMERICIO 241 FLUORESCENTE

Es una tecnica de scanning mediante la cual se puede determinar la cantidad de yodina presente en cualquier area del tejido tiroideo<sup>65</sup>. Se basa en que las lesiones malignas tienen baja capacidad de organificacion y poco contenido en yodina<sup>66</sup> y dado que la cantidad de radiacion liberada es proporcional a la cantidad de yodina presente, las imagenes se clasifican en :

- Areas " Claras": lesiones con poca cantidad de yodina y por tanto sugestivas de malignidad.

- Areas "Oscuras": lesiones con elevado contenido en iodina

El contenido normal de iodina en el tiroides es de  $10.7 \pm 4.8$  mgrs<sup>66</sup>. Todos aquellos nodulos con cantidades de iodina inferiores a 0.60 mgrs serian sugestivos de malignidad<sup>66,65</sup>

Sus ventajas serian la baja dosis de radiacion administrada, la rapidez de su realizacion y que proporciona una informacion cuantitativa de la cantidad de iodina, es decir da idea del estado funcional del tiroides.

Sus inconvenientes son la necesidad de un equipamiento especial, la existencia de errores derivados de la malposicion de scanner, comparado con otros radioisotopos tiene menor resolucion para lesiones pequeñas y puede dar falsos positivos si previamente se han realizado estudios con contrastes iodados.

Inicialmente se considero como una técnica muy util para valorar malignidad, describiendose una sensibilidad del 100%, con especificidad del 79%<sup>66</sup>, pero posteriormente en la revision realizada por Ashcraft<sup>59</sup>, solo un 40% de las zonas "claras" fueron malignas, ninguna de las zonas "oscuras" fue malignas, y se obtuvieron 60% de falsos positivos. Segun estos ultimos resultados su uso no tiene mucho mas futuro que las otras tecnicas isotopicas.

Los estudios isótopicos son pues útiles para la valoracion funcional del tiroides, pero no son adecuados para predecir la existencia o no de malignidad, ya que los resultados obtenidos con los diferentes isotopos son poco fiables.



## 5.- ECOGRAFIA TIROIDEA:

Introducida en 1965, actualmente la ecografia se utiliza de forma habitual en la patologia nodular de tiroides, tanto para la valoracion del tamaño de la glandula, como para el estudio de la patologia nodular. Sus ventajas son multiples:

1º) Es una tecnica facil de realizar, que no requiere preparacion previa.

2º) No dolorosa

3º) Facilmente reproductible

4º) No supone radiacion para el paciente, es pues muy util en embarazadas y niños.

5º) Tiene una gran sensibilidad para diferenciar anormalidades, tanto en lo que se refiere al tamaño glandular, como a la presencia de nodulos informando con mucha precision del tamaño, número y características físicas de los mismos.

Es util tambien para la identificacion de adenopatias cervicales y de tejido tiroideo ectopico.

La mas utilizada es la ecografia en modo-B. Para su realizacion el paciente esta acostado con el cuello en hiperextension, con una bolsa de agua acoplada en el area cervical, utilizando aceite de parafina como contacto, se introduce el transductor de 5-7.5 KHz en la bolsa y se realizan cortes transversales y longitudinales cada 5 mm cubriendo la totalidad de la glandula.

Los nodulos tiroideos se clasifican segun la ecografia en:

\* QUISTICOS: El area nodular es una estructura anecoica, perfectamente delimitada, con márgenes internos limpios y nitidos y refuerzo marcado de la pared posterior.

\* MIXTOS: En ellos predomina el aspecto quístico, pero en su interior aparecen estructuras ecogénicas, constituidas por trabeculaciones, mamelones o proyecciones intraquisticas de la pared interna.

\* SOLIDOS: El area nodular es una estructura ecogenica, claramente delimitada, homogenea o heterogenea, en la que pueden o no existir areas degenerativas.

\* MULTINODULARIDAD: Presencia de lesiones multifocales de tamaño variable, de limites generalmente mal definidos, en cuyo interior pueden o no observarse areas degenerativas.

La sensibilidad de esta tecnica para diferenciar anormalidades en el tejido tiroideo es muy alta. Diferencia las lesiones puramente quisticas con una exactitud del 95-100%<sup>67,68</sup>. Permite una mejor discriminacion que otras tecnicas entre lesiones solitarias y multinodularidad<sup>69,70</sup>.

Por el contrario la especificidad para determinar malignidad de benignidad es muy baja<sup>71,72</sup>, aunque se han descrito una serie de criterios ecograficos, que pueden ser utiles en este sentido:

1º) Un nódulo quístico suele ser benigno, cuando tiene un tamaño superior a 4 cms. de diametro es diagnostico de benignidad con un 98% de precision<sup>3,67</sup>. Sin embargo se debe tener en cuenta que un carcinoma puede tambien sufrir degeneracion quistica, sobretodo aquellos cuyo diametro es superior a 3 cms<sup>46</sup>.

Por otra parte solo 1/500 nodulos, es decir un 20% es puramente quistico<sup>23,3,69</sup>.

2º) La probabilidad de malignidad de los nodulos mixtos es baja, aproximadamente de un 10%<sup>71,70</sup>.

3º) Los nodulos solidos tienen mayor probabilidad de malignidad. Segun algunos autores<sup>3,70</sup> la incidencia de malignidad fue:- 21% en nodulos solidos

- 11% en mixtos
- 7% en quisticos

Pero no solo se ha de valorar la existencia de nodule solido, sino tambien las características de los mismos para intentar precisar el diagnostico. Estas son:

A.- Ecogenicidad: Cuando un nodule solido es hipoecogenico, las posibilidades de malignidad son mayores<sup>56,71,70,73,72</sup>.

B.- Signo del "Halo": Se denomina asi a la presencia de una banda de sonolucencia que aparece alrededor del area nodular, perfectamente delimitada y de nitidos contornos. Clasicamente se ha considerado como indicativo de benignidad, pero se ha descrito tambien asociado a carcinomas tiroideos<sup>74</sup>.

C.- Homogeneidad: Si la estructura interna del nodule es homogenea, la posibilidad de benignidad es del 89%<sup>73</sup>.

C.- Calcificaciones: Su presencia no es significativa.

En la ultima década se han introducido los estudios ultrasonograficos obtenidos mediante transductores de alta resolucion y en tiempo real, lo cual ha permitido una mejora en la visualizacion de la patologia glandular, aumentando por tanto su sensibilidad. Pueden objetivarse lesiones quisticas de hasta 1 mm de diametro y solidas de hasta 3 mm<sup>67,3</sup>. Esta elevada sensibilidad de la tecnica no se corresponde con un aumento en la especificidad en lo que a deteccion de malignidad se refiere<sup>70,69,75,71</sup>, pero se ha creado un nuevo problema clinico ya que no se conoce el significado de estos pequeños nodulos y su evolucion aun queda por definir.

Segun estas consideraciones anteriores, se consideran utiles los estudios ecograficos en los siguientes casos:

I.- Para valorar modificaciones en el tamaño de un nodule, una vez iniciado el tratamiento supresor con hormonas tiroideas.

II.- Como guia para puncion aspirado evacuadora, en el casos de nodulos quisticos.

III.- Para localizacion de lesiones en aquellos pacientes con historia de factores de riesgo para el carcinoma de tiroides, tales como radioterapia cervical previa y sindromes de adenomatosis endocrina multiple.

IV.- Para discriminar patologia interna o externa tiroidea, en el casos de masas cervicales.

V.- Como medio de discriminar entre patologia difusa o focal y nodule solitario o multinodularidad.

## **6.- RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR**

En 1952 F.Bloch y E. Purcell recibieron el premio Nobel por sentar las bases de la espectroscopia por RMN<sup>76</sup>. Se trata de una nueva técnica destinada a la obtencion de secciones transversales del cuerpo humano que no expone al paciente a radiaciones ionizantes y que ofrece imágenes que aportan informacion anatomica de gran calidad y una vision de la dinámica implicada en los procesos quimicos.

El parametro que valora la RNM es la densidad protonica, y para ello se mide:

- T1, o Tiempo de relajacion longitudinal, de pocos segundos de duracion en liquidos, pero prolongado en solidos.

- T2, o Tiempo de relajacion transversal con una duracion de pocos segundos en liquidos y microsegundos en solidos.

Cada uno de estos parametros da lugar a su correspondiente imagen.

Dado que mediante RMN se pueden obtener los cortes tomograficos en cualquier direccion del espacio, las imagenes que se obtienen son de gran calidad, muy similares a un corte anatomico.

Los estudios con RNM en patologia tiroidea son aun muy escasos actualmente, y segun ellos <sup>77,78,79</sup> es util para discriminar tejido tiroideo normal y patologico, pero no benignidad de malignidad, sin que se haya llegado aun a definir ningun patron tipico de sospecha de malignidad.

Actualmente no se aconseja su uso de forma rutinaria, sino unicamente en estudios de investigacion<sup>78</sup>.

## 7.- ANTICUERPOS MONOCLONALES

Se definen asi a aquellos anticuerpos identicos frente a un mismo determinante antigenico. Se describieron en 1975 por C. Milstein<sup>80</sup>, el cual consiguio fusionar celulas de mieloma de raton con linfocitos de bazo de ratones inmunizados con un determinado antigeno. Estas celulas del mieloma hibrido o "hibridoma" pueden clonarse y cada clon produce grandes cantidades de un anticuerpo especifico para un solo determinante antigenico. Ademas los clones pueden conservarse indefinidamente.

Un anticuerpo monoclonal es pues un reactivo quimico bien definido y que puede reproducirse a voluntad y en cantidades ilimitadas y que se puede preparar de forma especifica contra distintos componentes de cualquier mezcla compleja.

Los anticuerpos altamente especificos obtenidos por este metodo general han resultado ser herramientas de gran valor en muchas areas de la clinica medica, y actualmente se

aplican tanto como metodos diagnosticos, como agentes terapeuticos.

En lo que a patologia tiroidea se refiere su utilidad actualmente es la siguiente:

### DIAGNOSTICA:

#### 1.- IN VITRO:

\* Han supuesto una importante mejora en la sensibilidad y especificidad cuando se aplican en tecnicas de RIA, para medicion de TSH<sup>81</sup>, Tiroglobulina<sup>82</sup> y Calcitonina<sup>83</sup>.

\* Estudios inmunohistoquimicos de tejido tiroideo<sup>84</sup>.

#### 2.- IN VIVO:

Se usan los anticuerpos fijados a agentes radiotrazadores, realizandose asi inmunogrammagrafias<sup>85</sup>.

Hay estudios actuales que utilizan anti-CEA junto con Tecnecio 99 en tumores productores de CEA como son el carcinoma colo-rectal, mama, pulmon y C, medular de tiroides, reportandose una sensibilidad del 91% y especificidad del 87%<sup>86</sup>. Se ha asociado tambien anti-Cea a Indio 111 como metodo para localizacion de metastasis en los carcinomas medulares<sup>87</sup>. Su uso asociado a iodina tiene el inconveniente de que su metabolizacion "in vivo" es muy rapida<sup>88</sup>

### TERAPEUTICA:

La union de los anticuerpos monoclonales con iodo 131 lograria una radioterapia selectiva de los tumores tiroideos, con minima irradiacion general. Pero este uso actualmente apenas esta desarrollado, y cabe esperar una mejor informacion en los proximos años.

## **6. CITOLOGIA TIROIDEA POR PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA**

El diagnostico por citologia mediante puncion aspirado fue ya intuido por Lebert en 1851<sup>88</sup>, se publicaron los primeros trabajos en 1914 por Ward y en 1921 por Cuthrie<sup>89</sup> y pasaron practicamente desapercibidos. En 1930 Martin y Ellis publicaron sus resultados de citologia por aspiracion de adenopatias, tiroides y glandulas salivares en 65 casos<sup>89</sup> y en 1933 Stewart<sup>90</sup> publico ya una serie con 2500 casos. Esta tecnica apenas alcanzo aceptacion en Estados Unidos, mientras que en Europa continuo desarrollandose, sobretodo en los paises Escandinavos. A partir de los trabajos de Södeström en 1952 relacionando cuadros citologicos con estados funcionales del tiroides y Frenzen en 1962 que describio la fiabilidad de la puncion aspirado en el estudio de los nodulos tiroideos<sup>91</sup> la popularidad de esta tecnica se extendio al resto de Europa y mas tardiamente, a partir de 1980 a Estados Unidos.

Es por tanto una tecnica de inicio y desarrollo europeo, siendo pionera la Escuela del Karolinska Hospital de Estocolmo, donde tienen una experiencia de mas de 30 años, publicando en 1981<sup>92</sup> los resultados de mas de 20000 aspiraciones tiroideas, con una frecuencia aproximada de 2500 punciones/año.

En nuestro pais la introduccion de esta tecnica ha comenzado a partir del año 1980 y aunque inicialmente se realizaba en muy escasos centros, actualmente su uso es practicamente rutinario.

## 1.- TECNICA DE LA PUNCION ASPIRADO

El equipo necesario para realizar una puncion aspirado con aguja fina es muy sencillo. Se precisa:

- Soporte portajeringas o "pistola" de la marca CAMECO, que puede usarse con una sola mano.
- Jeringas de 10 o 20 cc de cono LUER
- Agujas hipodermicas de cono LUER de calibre de 20-25 mm
- Portaobjetos para preparaciones microscópicas
- Cubeta para fijacion de las preparaciones

Los requerimientos para lograr una correcta aspiracion son<sup>93</sup>:

- 1º) Palpacion correcta de la masa a puncionar
- 2º) Aspiracion de material suficiente
- 3º) Adecuada tecnica de preparacion del aspirado

### 1º Palpacion:

Se coloca al enfermo en decubito supino con la cabeza en hiperextension, con un soporte bajo el cuello. El citologo se situa en el lado contrario del lóbulo que se vaya a puncionar. Se desinfecta la piel y se localiza la lesion, inmovilizandola entre los dedos indice y medio de una mano. Se solicita la inmovilidad del paciente, sin deglutir y se punciona el nódulo en la direccion de su diámetro mayor para conseguir un mayor espacio util de aspiracion.

### 2º Aspiracion:

Se aspira tirando del "gatillo" del soporte portajeringas, moviendo la aguja hacia dentro y afuera con pequeños movimientos. Se va desplazando lateralmente la jeringa en diversos angulos dibujando con este movimiento un "abanico". Se repite la aspiracion 2 o 3 veces sobre cada lesion para obtener asi suficiente material. Una vez finalizada la aspiracion se extrae la aguja y se presiona la zona punzada.



### 3º Preparacion:

Se desconecta la jeringa del soporte y de la guja y se aspira aire. Se vuelve a conectar la aguja y se proyecta suavemente el material obtenido sobre varios portaobjetos. Una vez sobre ellos se extiende el material con la ayuda de otro portaobjetos colocado de forma paralela para no deformar las celulas. Si el material es liquido se centrifuga y se examina el sedimento.

#### FIJACION de las preparaciones:

Se usan diversos metodos segun la tecnica de tincion que vaya a utilizarse posteriormente:

- \* Fijacion con alcohol, para la tincion de Papanicolau
- \* Secado al aire, para la tincion de May-Grünwald Giemsa

#### TINCION:

Pueden usarse dos metodos:

\* M. de Papanicolau: Permite observar con mayor claridad los detalles de las estructuras nucleares, y por tanto hace que el estudio sea mas compatible con las celulas observadas en los cortes histologicos, es decir facilita la correlacion cito-histologica<sup>94</sup>.

\* M. de May-Grünwald-Giemsa: usado preferentemente por la escuela sueca, en base a que consigue una fijacion mas consistente, tiñe bien el coloide y el citoplasma y aunque los detalle nucleares se visualizan peor, es suficiente para el estudio citologico<sup>92</sup>.

No existe aun unanimidad en lo que se refiere al tipo de tincion mas adecuada, y por tanto es habitual teñir la mitad de las preparaciones con cada uno de los metodos.

#### 4° Interpretacion:

Para una correcta interpretacion de las muestras se precisa un buen conocimiento de la anatomia e histologia tiroidea.

La glandula tiroidea normal se localiza en la cara anterior del cuello, delante de la traquea. Consta de dos lobulos conectados entre si por un itsmo, al cual ocasionalmente puede agregarse un lobulo piramidal o piramide de Lalouette. Tiene en total un peso aproximado de 15 gramos.

Cada lobulo esta formado por varios lobulillos, separados entre si por tejido conectivo muy vascularizado. Cada lobulillo a su vez, contiene un numero variable de foliculos.

El FOLICULO representa la unidad funcional del parenquima tiroideo. Tridimensionalmente tiene forma de un saco cerrado, lleno de coloide y forrado de una sola capa de epitelio cuboidal. Estas celulas del epitelio son de bordes bien definidos, con nucleo central rodeado por cromatina finamente granular y escaso citoplasma. El tamaño de los foliculos y las dimensiones de las celulas foliculares dependen de la actividad tiroidea:

- los foliculos en reposo, muestran una celulas epiteliales planas y cúbicas, y estas llenas de coloide.
- en hiperfuncion las celulas epiteliales son cilindricas y altas, con nucleo de mayor tamaño y vacuolas ricas en coloide.

Las celulas foliculares pueden transformarse en "oncocitos" o celulas de Hürthle, por motivos aun no conocidos. Son celulas grandes con abundante citoplasma y grandes nucleos, a veces multiples y nucleolos prominentes. Pueden revestir los foliculos o proliferar en forma de láminas sólidas.

El tiroides contiene también células Claras o Células C en forma dispersa que pertenecen al grupo de las células neurosecretoras.

## 2.- PATRONES CITOLÓGICOS:

En las muestras obtenidas por punción aspirado, se pierde la arquitectura histológica, y por tanto no puede realizarse un diagnóstico basado en hallazgos histológicos. Con el fin de clarificar el diagnóstico de las muestras, se han descrito una serie de características de cada una de las patologías que pueden asentar en un nódulo tiroideo, definiéndose así una serie de patrones citológicos, que según varios autores<sup>94,35,93,95</sup> son los siguientes:

- \* QUISTES
- \* BOCIO COLOIDE
- \* TIROIDITIS
- \* TUMORES FOLICULARES
- \* LESIONES DE CELULAS DE HÜRTHLE
- \* CARCINOMA PAPILAR
- \* CARCINOMA MEDULAR
- \* CARCINOMA ANAPLÁSICO
- \* LINFOMA TIROIDEO
- \* CARCINOMA METASTÁSICOS

### QUISTES:

Las lesiones quísticas suponen del 10-30% de los nódulos tiroideos<sup>96,97</sup>. Habitualmente son secundarios a procesos de degeneración, necrosis o hemorragias de bocios coloides o neoplasias. Los quistes verdaderos originados a partir de restos del conducto tirogloso se localizan por encima del tiroides y son menos frecuentes.

Los quistes tiroideos suelen ser benignos y por tanto su manejo suele ser conservador, pero se ha descrito una incidencia del 17-32% de malignidad<sup>96,94,35,97</sup>, ya que aunque los carcinomas puramente quísticos son poco frecuentes, la degeneración parcial puede ocurrir en un 2-4% de casos, sobretodo en neoplasias de tamaño superior a los 4 cm.

El aspirado de un quiste puede variar desde unas gotas hasta varios mililitros de líquido. puede ser transparente, turbio, amarillento, pardo o hemático, sin que estas características estén en relación con la naturaleza de la lesión.

#### CITOLOGIA:

El material obtenido en un 50% de nodulos no es apto para el estudio citológico, debido a la escasa celularidad. En general la citología de los quistes se caracteriza por la presencia de macrófagos, con hemosiderina y células inflamatorias, aunque la citología depende del tipo de lesión original.

\* Quistes derivados de bocio coloide: El líquido suele ser claro y prácticamente acelular, con histiocitos y cristales de colesterol. Rara vez se observan células foliculares y cuando aparecen pueden mostrar cambios degenerativos, lo que puede dificultar el diagnóstico con células malignas.

\* Quistes derivados de neoplasias: Son difíciles de diagnosticar, ya que suele haber hemorragias y escasas células, a menudo alteradas por los cambios degenerativos. Incluso pueden verse cuerpos de psamoma como única alteración.

\* Quistes del conducto tirogloso y quiste branquial: En ambos se observan células escamosas queratinizadas y no queratinizadas.

### BOCIO COLOIDE:

Se denomina también bocio nodular, bocio adenomatoso e hiperplasia nodular.

MACROSCOPICAMENTE esta formado por un número variable de nodulos de diverso tamaño: de pocos mm a varios cm, bien circunscritos, pero no necesariamente encapsulados.

MICROSCOPICAMENTE se observan foliculos de tamaño variable, dependiendo del estadio evolutivo, aunque suelen ser grandes, distendidos, con gran cantidad de coloide y revestidos por celulas epiteliales aplanadas, alternando con areas de foliculos pequeños revestidos de celulas epiteliales cilindricas. Es frecuente observar metaplasia de celulas de Hürthle y hemorragias con destrucción de foliculos y formacion de quistes con detritus celulares y fibrosis.

### CITOLOGIA:

Los aspirados contienen abundante cantidad de coloide, celulas foliculares, macrofagos y oncocitos.

\* El Coloide aparece en forma de depositos esferoidales que se tiñen de rosado con hematoxilina-eosina y gris o rosa palido con Papanicolau, A veces no esta bien estructurado y aparece como un fondo difuso y pálido que contiene celulas foliculares o macrófagos.

\* Las Células Foliculares aparecen en forma aislada o en cúmulos. Son foliculos pequeños, uniformes, con citoplasma claro, nucleos redondos, cromatina granular bien definida. A veces pueden verse sin citoplasma en forma de nucleos "desnudos". No es raro aspirar foliculos enteros, que se

muestran como conglomerados esferoidales de células epiteliales con citoplasma vacuolado.

\* La Metaplasia de Células de Hürthle puede también aparecer con cierta frecuencia.

\* Los macrófagos mono y multinucleados, con abundante citoplasma "espumoso" y con hemosiderina, se ven frecuentemente.

\* Pueden también verse células fusiformes de tipo fibroblástico y ocasionalmente, si estas son jóvenes con áreas de fibrosis activa, pueden confundirse con células malignas.

El número de células foliculares, su disposición, la cantidad y distribución del coloide varían de un caso a otro, pero un frotis de valor diagnóstico debe contener varias láminas de células foliculares. Si la celularidad es escasa se debe considerar el aspirado como inadecuado.

### TIROIDITIS:

Es una patología inflamatoria del tiroides, de factores etiológicos aun no aclarados, y que se clasifica según morfología y tiempo de evolución en:

#### TIROIDITIS AGUDA

Causada por infecciones bacterianas. CITOLOGICAMENTE los aspirados muestran un infiltrado neutrófilo y con restos celulares. Ocasionalmente es difícil de diferenciar del aspirado del Carcinoma anaplásico.

#### TIROIDITIS SUBAGUDA

A) T. Granulomatosa o de Quervain:

Puede presentarse en forma de afectacion difusa o como afectacion focal en forma nodular.

MICROSCOPICAMENTE hay destruccion del epitelio, con formaciones granulomatosas formadas por células gigantes alrededor del coloide, con tejido fibroso cicatricial e infiltrado inflamatorio formado por neutrofilos, eosinófilos, linfocitos y celulas plasmaticas.

CITOLOGIA:

El aspirado se caracteriza por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas tipo Langhans. Puede aparecer tambien histiocitos, y en las fase iniciales hay neutrófilos y eosinófilos y en estadios avanzados celulas del estroma y fibroblastos.

B) T. Linfocítica subaguda: Con un aspirado muy similar a la anterior, pero con predominio del infiltrado linfocitico.

TIROIDITIS CRONICA:

A) T.Fibrosa o de Riedel:

La glandula es sustituida por tejido fibroso.

MICROSCOPICAMENTE los foliculos son sutituidos por tejido fibroso rico en colágeno.

CITOLOGICAMENTE los aspirados suelen contener solo sangre y ocasionalmente pequeños fragmentos de tejido conectivo.

B) TIROIDITIS LINFOCITARIA O DE HASHIMOTO:

Es la forma mas comun de tiroiditis. Su patogenia esta en relacion con procesos autoinmunes.

**MACROSCOPICAMENTE:** Gran aumento de tamaño de la glandula, de consistencia firme, con superficie de corte pálida y carnosa, sin cambios degenerativos.

**MICROSCOPICAMENTE:** Infiltracion difusa por Linfocitos, folículos linfoides con centros germinativos y células plasmáticas. El parenquima glandular se reduce a pocos folículos dispersos y abundantes células oxifílicas. estas alteraciones varían de uno a otro lóbulo e incluso dentro del mismo.

**CITOLOGIA:**

Los aspirados de la T. Linfocitaria son muy variados<sup>98,99</sup> con mezclas de células inflamatorias y epiteliales en proporciones variables. La celularidad también es variable, dependiendo del estadio y de la extensión.

Usualmente se observa:

\* Componente inflamatorio: formado por linfocitos pequeños, células plasmáticas y folículos linfoides en varios estadios de transformación, incluyendo histiocitos e inmunoblastos. A veces puede haber tan densa población de células linfoides que asemeja una aspiración de un ganglio linfático.

\* Componente epitelial: Las células foliculares pueden aparecer aisladas o formando pequeños conglomerados, siendo característica la presencia de células de Hürthle pleomórficas en tamaño y forma, pudiando ofrecer dificultades en su interpretación y ser confundidas con células neoplásicas. Lo más común es encontrar patrones de atipias nucleares tanto en las células foliculares regulares, como en los oncocitos.





\* Celulas gigantes multinucleadas, aparecen infrecuentemente.

\* Coloide escaso o ausente

El diagnostico citológico de las tiroiditis es relativamente facil cuando en los aspirados se observan celulas epiteliales y linfoplasmáticas en proporciones adecuadas. Los problemas en el diagnostico pueden aparecer cuando:

1º) Hay predominio del componente inflamatorio y/o epitelial y se altera la presentacion usual.

2º) Hay cambios en la morfologia de las células epiteliales, similares a los de las células neoplasicas.

3º) Coexistencia de T. Linfocitaria con neoplasias

Los problemas diagnosticos mas frecuentes son:

a) TL versus T.Subaguda:

En la T Subaguda hay linfocitos, pero no celulas germinales presentes en la TL. La presencia de celulas multinucleadas caracteristica de T subaguda e infrecuente en la TL.

b) TL versus Tumor de Hürthle:

Es el mayor problema de diagnostico diferencial<sup>99</sup>. Cuando en un aspirado aparece una gran cantidad de oncocitos, con pocos linfocitos, el diagnostico puede ser muy dificil. Segun Ravinsky<sup>100</sup> los criterios de diferenciacion son:

- Tamaño celular
- Patron de cromatina nuclear
- Presencia de nucleolos

En la TL:

Láminas lisas y racimos de celulas epiteliales con cambios oncociticos y ocasionalmente fragmentos

tisulares con ceúlas bien orientadas unas hacia otras.  
Cromatina nuclear suave y sin macronucleolos.

En Tumor de Hürthle:

Escasa cohesión celular, con abundantes. Células sobrepuestas, poco orientadas y/o numerosas células aisladas. Cromatina nuclear fina o densamente granular o irregular. Presencia de macronucleolos.

c) TL versus Tumor Follicular:

Aunque en la TL pueden aparecer cels. foliculares, es muy poco frecuente que aparezca un patrón folicular. Además la presencia de cualquier célula inflamatoria prácticamente excluye el tumor folicular.

d) TL versus C. Papilar:

Ocasionalmente en la TL se puede observar una hiperplasia papilar, aunque generalmente este proceso no tiene los típicos cambios morfológicos nucleares del C. Papilar. Puede dar lugar a errores, pero no cuando se aplican los criterios mínimos de C. Papilar<sup>35</sup>.

e) TL versus Linfoma:

Cuando el aspirado contiene una gran población de linfocitos el diagnóstico diferencial con linfoma puede ser muy difícil. La presencia de células germinales polimorfas favorece el diagnóstico de TL, pero según varios autores<sup>35,99</sup>, se precisa realizar varias punciones y una gran experiencia.

f) TL asociada a otras Neoplasias:

Se ha descrito una asociación entre neoplasias tiroideas y TL en proporciones variables, entre el 5-17%<sup>101</sup>, fundamentalmente con el carcinoma Papilar y con Linfoma. La asociación con Linfomas parece significativa. Para intentar obviar este problema, que puede dar lugar a interpretaciones erróneas deben de realizarse aspiraciones en varias zonas.

Por tanto la interpretación de los aspirados de la Tiroiditis linfocitaria requiere un gran cuidado, y el diagnóstico debe de ser concordante con datos clínicos y títulos de anticuerpos antitiroideos, aunque los títulos positivos no excluyen la presencia de una neoplasia asociada y solo son positivos en aproximadamente un 70% de las Tiroiditis Linfocitarias<sup>99,101</sup>.

**TUMORES FOLICULARES:**

Bajo esta denominación se incluyen cuadros caracterizados por la alta celularidad y escasez de coloide. Este diagnóstico no define malignidad de benignidad, para conseguir esta precisión debe realizarse el estudio histológico de la pieza.

Se incluyen en este grupo:

- \* ADENOMAS FOLICULARES
- \* CARCINOMA FOLICULAR

A) ADENOMA FOLICULAR:

Son tumores encapsulados, que tras el bocio coloide es la patología más frecuente que asienta sobre el nódulo tiroideo.

**MACROSCOPICAMENTE:** Nodulo esferoidal solitario, de tamaño variable y bien delimitado del tejido tiroideo circundante. Puede tambien sufrir hemorragias y cambios degenerativos.

**MICROSCOPICAMENTE:** Segun sus características histológicas se han subclasificado en varios tipos y aunque esta subclasificación es de dudoso valor, si es importante conocerla para poder realizar una correcta correlación citohistológica<sup>35</sup>. Los tipos de A. Folicular son los siguientes:

\* **ADENOMA COLOIDE O MACROFOLICULAR:** Muestra abundantes foliculos agrandados que contiene gran cantidad de coloide. Es pues similar al bocio coloide, excepto la encapsulación.

\* **ADENOMA SIMPLE:** Formado por foliculos de tamaño normal, con epitelio cuboidal y nucleos de tamaño normal. El contenido en coloide es variable. Tiene alternancia de zonas de foliculos poco y bien diferenciados.

\* **ADENOMA MICROFOLICULAR O FETAL:** Formado por foliculos poco desarrollados, con escaso coloide o sin él. El epitelio es cuboidal, con nucleos grandes.

\* **ADENOMA TRABECULAR O EMBRIONARIO:** El patron dominante es la disposición en cordones de las células foliculares, lo cual indica una escasa diferenciación arquitectonica y funcional.

\* **ADENOMA ATIPICO:** Es muy celular, con pleomorfismo celular. Nucleos grandes e hipercromáticos, nucleolos grandes y actividad mitótica. La diferenciación con el carcinoma folicular es muy difícil, considerandose

como benigno la presencia de una capsula conectiva intacta y ausencia de invasion vascular.

\* ADENOMA DE CELULAS DE HÜRTHLE: Se engloba tambien en este grupo, pero es mas util incluirlo dentro de las Lesiones de Celulas de Hürthle.

#### CITOLOGIA:

a) Los aspirados del Adenoma coloide son practicamente indistinguibles del bocio coloide, ya que muestran abundante cantidad de coloide y epitelio folicular con pequeños folículos.

b) El patron citológico del Adenoma simple depende de su diferenciacion histológica. Si es similar a la glándula normal, puede semejar un bocio coloide, pero habitualmente contiene mas cantidad de celulas foliculares, que de coloide.

Las células foliculares son de citoplasma pálido, nucleos centrales, cromatina granular y nucleolos visibles. Aparecen en forma aislada o en láminas.

A veces los aspirados son muy celulares en forma de conglomerados de celulas con nucleos mas grandes, pero manteniendo la cromatina granular y los nucleolos pequeños. Es en estos casos cuando el diagnóstico diferencial con carcinoma folicular es mas dificil.

#### B) CARCINOMA FOLICULAR:

Es un tipo de tumor de crecimiento lento y con gran tendencia a metastatizar por via hemática en huesos y pulmon.

**MACROSCOPICAMENTE:** Tumores bien diferenciados del parénquima circundante, rodeados de capsula, y que pueden presentar areas de cambios degenerativos.

**MICROSCOPICAMENTE:** Folículos bien formados de varios tamaños, con cantidades variables de coloide. Las celulas que revisten los foliculos son mas grandes, pero sin características atípicas evidentes. La diferenciacion histológica con los Adenomas viene dada por la presencia o no de infiltración por parte del tumor de la cápsula o de los vasos sanguíneos. En este sentido en la actualidad, aun existe debate sobre la definición de invasion capsular y delo grado de invasión significativo. Por tanto el diagnostico de las lesiones foliculares encapsuladas, puede aun ser muy variado segun los distintos autores.

Algunos autores<sup>35</sup> incluyen ademas el adenoma atípico dentro de la categoria de carcinoma, aunque no se observe invasion capsular.

Por tanto los carcinomas foliculares podrian clasificarse en varios grupos, segun distintos criterios:

- Segun grado de diferenciación:

- Bien diferenciado
- Poco diferenciado

- Segun invasión:

- No invasivo:
  - Adenoma Atípico
  - Atipias celulares sin invasión
- Invasivo:
  - Invasión mínima
  - Invasión marcada

#### CITOLOGIA:

Patron muy celular, con células dispuestas en conglomerados, superposición nuclear en aspecto rosetoide. Nucleos mas grandes de bordes irregulares, cromatina gruesa, nucleolos prominentes, citoplasma mal delimitado. Coloide habitualmente poco o ausente.

Segun los autores Escandinavos<sup>93</sup> todos los aspirados que contienen abundantes celulas foliculares deben considerarse dentro de la categoris de "neoplasias foliculares" y mediante la citologia no es posible la diferenciacion entre malignidad y benignidad, a no ser que existan atípias celulares evidentes. Por tanto esto da lugar a disparidades en la correlacion cito-histológica:

- El adenoma atipico a menudo interpretado como carcinoma citologicamente seria causa de falsos positivos.
- El carcinoma folicular bien diferenciado similar al adenoma, seria causa de falsos negativos.
- Diagnostico erroneo con el bocio coloide cuando en este hay abundante celularidad, sobretodo en los adenomas macrofoliculares y simples.

#### **LESIONES DE CELULAS DE HÜRTHLE:**

Las células de Hürthle, tambien denominadas oncitícticas, oncocitos o células de Askanazy, son células grandes, con abundante citoplasma granular, nucleos grandes hipercromáticos y nucleolos prominentes, que no sintetizan Tiroglobulina.

Su significado se desconoce, se cree que refleja un estado funcional de "involución" celular. Pueden aparecer en varias patologias tiroideas, como la Tiroiditis de Hashimoto, Bocio Coloide, enfermedad de Graves, ...

Dentro de las lesiones de células de Hürthle podemos diferenciar dos grupos:

- Neoplasias o Tumores de Hürthle
- Lesiones de células de Hürthle no neoplasticas

A) TUMORES DE CELULAS DE HÜRTHLE:

Estos tumores resultan controvertidos en lo que refiere a definición, comportamiento biológico y formas de tratamiento. Inicialmente se considero a estas neoplasias como variantes de las neoplasias foliculares, pero posteriormente<sup>102</sup> se ha señalado que su comportamiento biológico es impredecible y que la distinción entre adenoma y carcinoma no se puede realizar facilmente segun los mismos criterios que los tumores foliculares, ya que tumores sin invasión capsular y/o vascular demostrada, a menudo tienen un comportamiento muy agresivo con recurrencias locales y metástasis a distancia, aunque hay autores que los consideran como tumores con pocas posibilidades de degeneración maligna<sup>103</sup>.

**MACROSCOPICAMENTE:** Son tumores bien delimitados, frecuentemente con areas de necrosis y hemorragias. Los carcinomas suelen tener un tamaño superior a los 4 cm y es comun la multicentricidad.

CITOLOGIA:

Las características de los aspirados de los tumores de celulas de Hürthle son las siguientes:

- \* Aspirados muy celulares formados por células monmorfas que se presentan aisladas o agrupadas en pequeños conglomerados.
- \* Células grandes, de forma oval o poligonal de bordes bien definidos. Citoplasma abundante y granular.
- \* Nucleos de localización excéntrica, pequeños, con cromatina finamentegrular y amanudo binucleadas.
- \* Nucleolo único y grande como hallazgo mas característico.
- \* Escaso coloide



\* Puede haber histiocitos, con o sin hemosiderina, pero no hay Linfocitos.

Se considera sugestivo de carcinoma cuando se observan algunas de las siguientes características:

- Células pequeñas con núcleo grande
- Fragmentos de tejido de borde celulares mal definidos.
- Pleomorfismo nuclear y/o varios nucleolos.

A pesar de este patrón citológico tan definido, no es fácil diferenciar las neoplasias de las lesiones no neoplásicas. Los errores diagnósticos más frecuentes son:

- 1º) Incapacidad para la distinción de las lesiones malignas y benignas según criterios citológicos.
- 2ª) Confusión con la metaplasia de Hürthle que se observa en el bocio coloidal o tiroiditis.
- 3º) Confusión con el carcinoma medular

#### B) LESIONES DE CELULAS DE HÜRTHLE NO NEOPLASICAS:

Pueden aparecer asociadas al bocio coloidal, las tiroiditis y ocasionalmente a la enfermedad de Graves. Clínica y morfológicamente no se diferencian mucho de las neoplasias y citológicamente no siempre es fácil la distinción.

#### Metaplasia de Hürthle en el Bocio Coloide:

Es frecuente encontrar algunos oncocitos esparcidos entre las células foliculares en los aspirados de bocio coloidal. Son células que tienden a ser cohesivas, con bordes bien definidos y núcleo central. Es frecuente también observar formas celulares en transición entre folículos

regulares y células poligonales. El coloide está presente en cantidades variables, aunque suele ser abundante.

#### Metaplasia de Hürthle en las Tiroiditis de Hashimoto:

La metaplasia de Hürthle es un hallazgo rutinario en la histología de la TL. En un aspirado la presencia de células de Hürthle y linfocitos debe hacer sospechar una TL, y cuando además se observa pleomorfismo celular, con células oxifílicas, epitelio folicular normal y linfocitos el diagnóstico de TL es bastante seguro.

#### CARCINOMA PAPILAR:

Es el tumor maligno más frecuente del tiroides. Gran tendencia a metastatizar en ganglios cervicales, en un 30% de los casos hay adenopatías en el momento del diagnóstico, a pesar de lo cual tienen un favorable pronóstico.

**MACROSCOPICAMENTE:** Son tumores no encapsulados, de tamaño variable, con tendencia a la fibrosis y a la degeneración quística y a la aparición de calcificaciones.

**MICROSCOPICAMENTE:** Puede presentar varios patrones. El más típico se caracteriza por la presencia de ejes fibrovasculares tapizados de células epiteliales. El epitelio suele ser simple, aunque puede aparecer estratificado. En los tumores bien diferenciados no hay atipia celular evidente, y a menudo se observan áreas de patrón folicular. Otros hallazgos son:

- Cuerpos de Psamoma o calcosperitas, aparecen en un 30-50%. Son birrefringentes y basófilos y pueden aparecer en el tejido tiroideo adyacente.
- Células gigantes multinucleadas.
- Infiltrado linfocitario

- Inclusiones citoplasmáticas intranucleares o pseudonucleolos.
- Surcos nucleares: líneas longitudinales en el núcleo que se continúan con la membrana nuclear, se observan en microscopía electrónica<sup>104</sup>.
- Coloide de viscosidad aumentada

#### CITOLOGIA:

Los criterios citológicos de carcinoma papilar son numerosos y complejos, y el diagnóstico no puede basarse en un solo criterio. Los aspirados son en general muy celulares, con escasa cantidad de coloide y sus características citológicas son:

\* Tendencia a constituir conglomerados celulares bien delimitados, siendo el más característico en forma estratificada y con ramificaciones en empalizada. Puede aparecer también en forma de placas monodimensionales o en grupos tridimensionales compactos. Las células en forma aislada aparecen en proporción variable, siendo mayor en los carcinomas menos diferenciados<sup>95</sup>.

\* Células de bordes regulares, con abundante citoplasma eosinófilo y denso. Núcleos de tamaño variable y nucleolos pequeños. En los menos diferenciados hay mayor variabilidad del tamaño nuclear y nucleolos de mayor tamaño.

\* Inclusiones citoplasmáticas intranucleares: son zonas claras dentro de los núcleos, que representan invaginaciones citoplasmáticas. Aparecen en número variable y su presencia es importante para el diagnóstico, pero no exclusiva, ya que también pueden observarse en carcinoma folicular y medular e incluso en melanomas<sup>92</sup>, aunque no

aparecen en condiciones no neoplásicas<sup>105</sup>. Se observan en un 50-90% de los casos<sup>92,88,91</sup>,

\* Nucleos en "vidrio esmerilado": tras la tinción se ven con un centro pálido y reborde nítido de cromatina y sobre el fondo se ven solo los nucleolos. Pueden aparecer tanto en las células aisladas, como en las de los conglomerados, y puede afectar a un número variable de células. La naturaleza de este fenómeno se desconoce, pero parece bastante específico del carcinoma papilar<sup>94</sup>.

\* Cuerpos de Psamoma: Se presentan como fragmentos irregulares de material calcificado, con algunas células adheridas, mas raramente se pueden ver sus láminas concéntricas de secreciones proteinaceas calcificadas. Su presencia no es muy frecuente, solo se ven en 25-35%<sup>104</sup>, pero es de mucha ayuda para el diagnostico, sobretodo en las forma quísticas, en las que puede ser la unica evidencia de posible malignidad.

\* Células Gigantes Multinucleadas

\* Escaso coloide, en forma de gruesos grumos

\* Infiltrado linfocitico, con cierta frecuencia

Revisando los hallazgos citologicos de 329 casos de carcinoma papilar, Kini<sup>35</sup> ha definido una serie de criterios citológicos mínimos, que deben estar presentes para realizar el diagnostico. Estos criterios han sido definidos en función de su frecuencia de aparición en la serie revisada y son los siguientes:

- Patrón arquitectónico (100%)
- Micro y/o macronucleolos (100%)
- Inclusiones intranucleares (93%)

- Cromatina linear arrugada (88%)

Son criterios de segunda linea:

- Células gigantes multinucleadas (60%)
- Cuerpos de Psamoma (30%)

Cuando estos criterios no se aplican, y se basa el diagnostico en uno solo, es cuando aparecen los falsos positivos.

Los carcinomas papilares se suelen identificar sin muchas dificultades, aunque existen algunas formas de presentación que pueden suponer dificultades diagnosticas, que son:

A) VARIANTE FOLICULAR: Se caracteriza por un patrón predominantemente folicular, con escasas papilas. Las características nucleares son similares y frecuentemente aparecen inclusiones intranucleares, lo cual es muy util para el diagnostico.

B) C.PAPILAR QUISTICO: Son habitualmente causa de falsos negativos, ya que se obtiene un material muy poco celular y ademas los cambios degenerativos resultantes de la hemorragia y la necrosis ocultan las células.

C) ASPIRADO CON PATRON DE CELULAS AISLADAS: Cuando ocasionalmente el aspirado muestra una población de células aisladas, puede tiparse como carcinoma medular, ya que las células tienen una morfologia similar.

#### **CARCINOMA ANAPLASICO:**

Es el mas agresivo de los tumores tiroideos, con un crecimiento muy rápido y con importante afectación local y metástasis a distancia.

**MACROSCOPICAMENTE:** Tumores grandes, con gran infiltración de tiroides que se extiende a tejidos vecinos, muy a menudo con fenómenos necróticos.

**MICROSCOPICAMENTE:** Se distinguen dos tipos de C. Anaplásico, de células gigantes fusiformes y de células pequeñas, aunque pueden aparecer también formas intermedias entre ambos.

**CARCINOMA ANAPLASICO DE CELULAS GIGANTES:**

Formado por células grandes, pleomórficas y fusiformes, con varios núcleos y abundantes figuras mitóticas. Con grandes áreas de necrosis e inflamación. Son muy similares a los sarcomas.

**CITOLOGIA:**

Células neoplásicas pleomórficas, de gran tamaño y forma caprichosa. Núcleos hipercromáticos con cromatina en grumos gruesos y nucleolos grandes. Pueden verse también inclusiones intranucleares. Numerosas figuras mitóticas a menudo atípicas. Evidencia de necrosis e inflamación. Cuando esta es muy extensa a menudo dificulta el diagnóstico, ya que puede asemejar una Tiroiditis.

**CARCINOMA ANAPLASICO DE CELULAS PEQUEÑAS:**

Formado por células redondeadas y pequeñas. Núcleos hipercromáticos, nucleolos grandes y abundantes figuras mitóticas. Tiene un patrón histológico similar al Linfoma.

**CITOLOGIA:**

Los aspirados contienen abundantes células malignas pequeñas, con escaso citoplasma y núcleos grandes. No es frecuente encontrar fenómenos inflamatorios y necrosis.

Cuando en los frotis las células aparecen en forma aislada es difícil diferenciarlo de un Linfoma, pero la presencia de conglomerados celulares muy adheridos apoya el diagnóstico de Carcinoma.

Aunque los aspirados del C. Anaplásico son relativamente característicos, se pueden presentar también problemas diagnósticos en los siguientes casos:

- Con células benignas:
  - \* Proliferación fibroblástica que se observa en los granulomas, en la cual los fibroblastos tienen grandes núcleos y macronúcleolos.
  - \* Histiocitos
  - \* Células foliculares con cambios regresivos, que pueden observarse tras tratamientos con Iodo 131.
  
- Con neoplasias malignas:
  - \* Tumores metastásicos poco diferenciados. En estos el diagnóstico es muy difícil, incluso con técnicas de inmunohistoquímica, ya que el C. Anaplásico puede ser positivo o negativo a la Tiroglobulina.
  - \* Carcinoma Medular

### CARCINOMA MEDULAR

Son tumores originados a partir de las células C o parafoliculares. Pertenecen al grupo de las neoplasias endocrinas que sintetizan hormonas polipeptídicas y aminas. Se caracterizan por la presencia de granulos neurosecretorios citoplasmáticos. El producto endocrino principal que sintetizan es la Calcitonina, cuyos niveles se encuentran elevados en plasma en los pacientes portadores de C. Medular.

**MACROSCOPICAMENTE:** Se presenta habitualmente en forma de nódulo duro, único, bien de limitado, pero no encapsulado.

**MICROSCOPICAMENTE:** Esta formado por láminas sólidas y nidos celulares de forma variable. Las células son poliédricas o fusiformes, sin evidencia de folículos o estructuras papilares, siendo característica la presencia de Amiloide. Mediante estudios ultraestructurales pueden observarse granulos secretores citoplasmáticos y mediante histoquímica se documenta la presencia de Calcitonina.

**CITOLOGIA:**

\* Aspirados muy celulares, con células en forma aislada o formando conglomerados pequeños, sin que se observen estructuras papilares o foliculares.

\* Celulas grandes y con gran variabilidad de tamaño y forma. podemos encontrar células elongadas, redondas, ovoides, triangulares o poligonales.

\* Nucleos redondeados u ovoides, excéntricos, de aspecto plasmocitoide. Pueden observarse tambien inclusiones intranucleares.

\* Presencia de amiloide, que aparece como una sustancia eosinófila, amorfa y homogénea, o bien como bastones. No se visualiza en las preparaciones teñidas con el método de Papanicolau.

El diagnostico diferencial citologicamente puede ser dificultoso en los siguientes casos:



- Carcinoma de Hürthle: En algunos casos este diagnostico es muy difícil. Cuando los bordes celulares estan bien definidos, citoplasma granular, sin inclusiones intranucleares y cromatina granular fina podemos decir que se trata de un Carcinoma de Hürthle.

- Carcinoma anaplásico: En ausencia de otras características el aspirado de células pleomórficas de grandes núcleos, puede ser similar al carcinoma anaplásico. Es la presencia de las otras características la que ayuda al diagnostico de C. Medular.

- Células estromales del bocio coloide: En el bocio coloide los fibroblastos y los granulomas resultantes de las hemorragias previas, puede dar aspirados similares al C. Medular.

En todos los casos de duda diagnóstica, uno de los métodos de más ayuda para tener la certeza de C. Medular es demostrar una elevación de la Calcitonina plasmática.

## LINFOMA

El linfoma tiroideo es una forma de linfoma localizado, poco frecuente y que se asocia con la presencia de Tiroiditis linfocitaria.

**MACROSCÓPICAMENTE:** Tiroides engrosado, duro y homogéneo, que puede envolver a tejidos circundantes y habitualmente sin cambios degenerativos. Puede ser difuso o bien en forma nodular.

**MICROSCÓPICAMENTE:** Son Linfomas no Hodgkin de células B o T, aunque se han descrito también tipo Burkitt y Plasmocitomas.

CITOLOGIA:

Aspirados muy celulares de linfocitos poco diferenciados, en forma de células aisladas, con ausencia de centros germinales y de células epiteliales. Frecuentemente hay en el aspirado roturas celulares y nucleos fragmentados.

Es ocasionalmente difícil el diagnóstico diferencial con Tiroiditis Linfocitaria, pero debe también diferenciarse de la Hiperplasia Linfocítica atípica y del Carcinoma Indiferenciado.

CARCINOMA METASTASICO

El tiroides es un órgano usualmente poco metastatizado. Los carcinomas que más frecuentemente metastatizan en tiroides son pulmón, riñón, mama y melanoma. El tiroides puede verse también afectado por contiguidad en los carcinomas de esófago y laringe.

Las metastasis se pueden manifestar en forma de nódulo único, múltiples metastasis de pequeños tamaño inferiores a 2 mm o bien en forma difusa.

CITOLOGIA:

Es variables, dependiendo de la forma de metastatización:

- Si es múltiple se ven las células cancerosas alternando con células foliculares normales.
- Si es nodular, solo se observan las células cancerosas

El diagnóstico suele ser fácil, solo puede haber problemas diagnósticos con los carcinomas indiferenciados versus carcinoma anaplásico.

### **3.- INDICACIONES DE LA PUNCION ASPIRADO**

1º.- Estudio de la potencialidad maligna en la patología nodular de tiroides.

2º.- Selección de pacientes con patología nodular que requieren intervención quirúrgica.

3º.- Estudio de bocios difusos sobretodo ante la sospecha de Tiroiditis.

4º.- Sospecha de carcinoma anaplásico

5º.- Cuando existen antecedentes de radioterapia, aunque no exista patología palpable.

### **4.- CONTRAINDICACIONES DE LA PUNCION ASPIRADO**

A) ABSOLUTAS: Transtorno grave de la coagulación

B) RELATIVAS:

- \* Transtorno leve de la coagulación
- \* Tiroides hipervascularizado
- \* Nodulo con componente intratorácico, que pueda presentar compromiso de espacio, en caso de hemorragia intranodular.

### **5.- COMPLICACIONES DE LA PUNCION ASPIRADO**

En ninguna de las series revisadas se han descrito complicaciones importantes, por tanto puede considerarse un método prácticamente inucuo, que proporciona unicamente una mínima sensación de malestar local. Se han descrito:

- Pequeños hematomas locales, de resolución espontánea
- Parálisis recurrencial de resolución espontánea<sup>67,23</sup>.
- Necrosis del nódulo<sup>106</sup>, es una complicación poco frecuente, que se cree debida a trombosis venosa traumática.
- Elevaciones transitorias de la Tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina<sup>23</sup>.

No se ha descrito ningún caso de diseminación tumoral, a lo largo del trayecto de la aguja.

## **6.- RENTABILIDAD DIAGNOSTICA DE LA PUNCION ASPIRADO DE TIROIDES**

Actualmente se considera que la punción aspirado de tiroides es la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica y que proporciona mayor información en el estudio de la patología nodular de tiroides, ya que permite distinguir si un nódulo es o no neoplásico y en la mayoría de los casos permite reconocer el tipo de neoplasia<sup>92</sup>.

La sensibilidad de esta técnica con respecto a la detección de malignidad varía del 55-95% y la especificidad del 75-99% según los distintos autores<sup>107,108,109,110,111,112,113</sup>. Depende también del tipo de tumor, ya que es de mayor precisión diagnóstica en los carcinomas indiferenciados y C. Medulares, en los que es del 90%<sup>23</sup> e inferior en los C. Papilares en los que es del 80%<sup>114</sup>. Se ha descrito una proporción de Falsos negativos inferior al 10% y de Falsos positivos inferior al 2%<sup>92</sup>.

Estas variaciones en la precisión son debidas como motivo inicial a la experiencia de la persona que realiza la aspiración y del citólogo que la examina. Se ha publicado que se necesitan un mínimo de 100-200 aspiraciones para poder obtener resultados aceptables<sup>67</sup>, y que se consiguen mejores resultados cuando la punción está realizada por el citólogo que la interpretará, de esta forma además de

mejorar la precisión se disminuye el porcentaje de aspirados no válidos.

La puncion aspirado tiene tambien otras limitaciones que son en primer lugar la imposibilidad de diferenciar malignidad de benignidad en los aspirados de Neoplasias Foliculares y en segundo lugar los aspirados de quistes, en los que el material suele ser acelular y dificulta el diagnóstico.

A pesar de estas limitaciones el uso de la Puncion aspirado como método diagnóstico ha conseguido disminuir el número de intervenciones por patologia nodular de tiroides, aumentando la incidencia de carcinoma en los operados<sup>115,116,117</sup> con la consiguiente disminucion del costo sanitario<sup>67,115,117</sup>.

Muchos autores proponen que la Puncion aspirado se utilice como test diagnostico inicial en el estudio del nódulo tiroideo<sup>67,52,54,53,118</sup>.

#### **7.- VENTAJAS DE LA PUNCION ASPIRADO**

- 1.- Es un método seguro, barato y preciso para realizar la selección de pacientes con patologia nodular de tiroides tributarios de tratamiento quirúrgico.
- 2.- Es un método cómodo, que no requiere hospitalización y con el que se obtienen rápidos resultados.
- 3.- Como tratamiento del quiste tiroideo, ya que mediante la aspiración se resuelven del 20-65% de los quistes tiroideos, y en un 30% se consigue una disminución de tamaño<sup>23,46</sup>.
- 4.- Reducción del gasto sanitario, ya que es una técnica barata por si misma y ademas disminuye el número de intervenciones por patologia nodular de tiroides<sup>118,115,67</sup>.

## 8.- MEJORAS Y APLICACIONES FUTURAS DE LA PUNCION ASPIRADO

1.- Empleada simultaneamente con la ECOGRAFIA permite:

- Puncionar nodulos mas pequeños, e incluso seleccionar zonas de puncion dentro del nodule<sup>119</sup>.
- La administración de agentes esclerosantes usados como tratamiento de los quistes tiroideos<sup>3</sup>.

2.- Puede ampliarse el estudio citológico mediante análisis mas sofisticados, como son:

\* Microscopia electronica, que permite una mejor observación sobretodo de los nucleos<sup>104,105</sup>.

\* TECNICAS INMUNOCITOQUIMICAS utilizando anticuerpos monoclonales, tanto para detectar marcadores tumorales<sup>120</sup>, como para estudio de la funcionalidad, es decir determinaciones de Tiroglobulina en aspirados de bocio nodular<sup>90</sup>

\* ANALISIS MORFOMETRICOS de los aspirados, midiendo el área y perímetro nuclear de las células como método diferenciador entre benignidad y malignidad, aunque segun algunos estudios, estas técnicas por si solas son inadecuadas como predictoras de malignidad<sup>121</sup>.

\* TECNICAS DE CITOFOTOMETRIA, para valorar el contenido de DNA celular. Las células normales contienen valores de DNA diploides, mientras que las células malignas tienen cantidades muy variables de DNA. Segun el contenido nuclear de DNA los tumores malignos se clasifican en euploides y aneuploides, siendo estos ultimos de gran potencial maligno.

En lo que se refiere a su aplicación en patologia tiroidea se ha comprobado que las muestras obtenidas por aspiracion son muy adecuadas para realizar este tipo de

estudios, y se ha sugerido<sup>122</sup> que este análisis cuantitativo de DNA puede diferenciar los adenomas de los carcinomas foliculares, pero estudios posteriores<sup>44</sup> demuestran que este tipo de análisis no permiten esta diferenciación, ya que ambos adenoma y carcinoma pueden presentar tipos de distribución de DNA euploide imposible de distinguir. Sin embargo las mediciones de DNA si permiten establecer la diferenciación entre tumores de conducta poco o muy maligna en función de la presencia o no de aneuploidia, ya que su presencia es una indicación importante de malignidad.

## 7. OTRAS TECNICAS BIOPSICAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO DE LA PATOLOGIA NODULAR DE TIROIDES

### **1.- BIOPSIA CON AGUJA GRUESA:**

Es comun la confusion entre puncion aspirado con aguja fina (PAB) y biopsia con aguja gruesa de Vim-Silverman o Tru-Cut, aunque ambos métodos son cualitativamente diferentes, pues estan basados en distintos principios. Con la aguja gruesa se obtiene una muestra de tejido para examen HISTOLOGICO, mientras que mediante la aspiración con aguja fina se obtiene material para examen CITOLOGICO.

Esta ha sido una técnica ampliamente utilizada en Estados Unidos desde 1950<sup>123</sup>, aunque su uso va decreciendo en la última década, a medida que se implanta el uso de la PAB.

Tiene una rentabilidad diagnòstica similar o incluso inferior a la PAB, planteando el mismo problema diagnòstico entre adenoma y carcinoma folicular<sup>124,125</sup>. Sus inconvenientes son mayores, ya que es mas dolorosa y precisa anestesia local y mas frecuentemente se sigue de complicaciones tales como hematomas, paralisis recurrential transitoria. Su uso

ademas esta limitado por el tamaño del nodule, ya que solo se realiza en aquellos que son mayores de 2 cm<sup>92</sup>.

A pesar de estas consideraciones, aun existen autores que defienden su uso como método complementario y coadyuvante de la PAB<sup>126,127,89,125</sup>.

## **2.- BIOPSIA INTRAOPERATORIA**

Su uso esta indicado como guia para valorar la extension de la tiroidectomia, sobretodo en aquellos pacientes con citologia diagnostica de malignidad o sospechosa.

Cuando se realiza PAB mas biopsia intraoperatoria se obtiene una mejor aproximación para el manejo quirúrgico de los nodulos<sup>128</sup>.

Hay varios estudios que comparan la precisión diagnóstica de la PAB y biopsia preoperatoria<sup>128,129,130</sup>, sin que existan diferencias significativas entre ambos métodos, ya que aunque con la biopsia se consigue practicamente eliminar los falsos negativos, sigue existiendo el problema de diferenciación entre adenoma y carcinoma folicular, ya que solo se pueden diferenciar por criterios histologicos. A pesar de ello se consigue tambien disminuir los falsos positivos<sup>128</sup>.

## **3.- PUNCION NO ASPIRATIVA CON AGUJA FINA**

Es una nueva técnica que consiste en insertar la aguja fina en la lesión a estudiar, y extrae material para estudio citológico, pero sin realizar aspiración activa, siendo esta sustituida por por la propiedad de la tensión capilar. El principio físico en el que se basa, es que el fluido o semifluido asciende espontaneamente hacia un tubo estrecho en proporción inversa al diámetro de ese tubo.



Santos y Leiman<sup>131</sup> aplican esta técnica a la patología nodular de tiroides comparandola con la PAB convencional, y los resultados obtenidos son similares en ambas técnicas en lo que se refiere a la obtención de material válido para estudio, pero la calidad del material es superior en las muestras obtenidas por técnica no aspirativa, ya que es un material celular mas concentrado, menos traumático y menos distorsionado. Estudios posteriores<sup>132,133</sup> confirman estos resultados.

En cualquier caso es una técnica que aunque al parecer en Francia ha sido ampliamente utilizada, pero sin publicar resultados<sup>131</sup>, esta aun por desarrollar. Sus ventajas teóricas serian el evitar la mezcla de sangre en el aspirado y mejorar la información táctil sobre la zona a puncionar.

## OBJETIVOS

## 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los nódulos tiroideos son un motivo muy frecuente de consulta en la práctica clínica habitual. Se ha descrito una incidencia de patología nodular de tiroides del 4-7%<sup>5</sup> en la población general. A pesar de esta elevada incidencia de nódulos tiroideos, el cancer de tiroides clinicamente manifiesto es relativamente raro, se ha publicado que aparece solo en un 10-20% de los nodulos diagnosticados clinicamente<sup>15,18,46</sup>. La mayoría de los nodulos tiroideos se deben pues a patología benigna.

El manejo del nódulo tiroideo sigue siendo aun controvertido, dado que cualquier patología de la glándula puede manifestarse clinicamente en forma nodular. El principal reto pues en esta patología es el identificar los pocos tumores malignos que aparecen dentro de un gran grupo de lesiones benignas, con el fin de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias y por tanto la consiguiente morbilidad y coste socio-sanitario que estas originan.

Los datos de la exploración física, tales como la dureza e irregularidad y la presencia de adenopatias permiten la identificación de muy pocos carcinomas tiroideos, y cuando lo hacen suelen ser en estadios avanzados.

Los datos de laboratorio tienen un papel muy limitado, excepto la determinación de Calcitonina en el Carcinoma Medular, ya que no existen marcadores específicos para los otros tipos de tumores tiroideos.

El acercamiento tradicional a esta patología ha sido mediante los Estudios Isotópicos, siendo los mas usados el I 131 y el Tc 99, mediante los cuales se clasifica a los nodulos en calientes o frios, siendo los nodulos calientes de menor probabilidad de malignidad, pero se ha descrito que

la incidencia de malignidad es del 9% en frios y de 4% en calientes<sup>39</sup> y dado que la mayoría de los nodulos tiroideos son frios, su valor como indicador de probable malignidad es escaso. Se ha intentado el uso de otros isótopos, pero sin que se haya conseguido mejorar estos resultados.

Posteriormente se introdujeron los estudios Ultrasonográficos, pero tampoco existen criterios que permitan distinguir malignidad segun esta técnica, ya que la Ecografia clasifica a los nódulos en sólidos, quísticos o mixtos y aunque la posibilidad de malignidad es baja en las lesiones quísticas, tambien los carcinomas tiroideos pueden sufrir degeneracion quística y solo un bajo porcentaje de los nodulos solidos son malignos. Ni aun en los últimos años y mediante el uso de Ultrasonografia de alta resolución en tiempo real se ha conseguido mejorar la eficacia en el diagnostico de tumores malignos, es mas este nuevo procedimiento ha venido a crear un nuevo problema diagnóstico, ya que detecta pequeñas lesiones no evidenciabiles clinicamente y cuya evolucion se desconoce aun.

A partir de los años 50 en los Países Escandinavos comenzo a desarrollarse y difundirse la técnica de Puncion Aspirado con aguja fina, inicialmente se extendio su uso a algunos países Europeos y posteriormente a Estados Unidos. En España esta técnica se ha comenzado a desarrollar a partir de la decada de los 80.

Es un método con numerosas ventajas, ya que ofrece una información mas directa que cualquier otra técnica, es de sencilla realización, económica, y practicamente sin complicaciones, ni contraindicaciones. La eficacia diagnostica del estudio citológico tiroideo varia del 50-97% segun los distintos autores<sup>67</sup>, dependiendo esta fundamentalmente de la experiencia del citólogo, tanto en la obtencion del aspirado, como en la interpretacion del mismo.

- Objetivos -

En nuestro Servicio comenzamos a utilizar la técnica de Puncion Aspirado con aguja fina a partir de 1980 y desde entonces se ha usado como método diagnostico dentro del protocolo de estudio y seguimiento de la patologia nodular de tiroides.

Dado que los nodulos tiroideos son un problema clínico frecuente en Endocrinologia, hemos realizado este estudio retrospectivo con el fin de profundizar en el conocimiento de esta patologia y su manejo en nuestro medio, y por ello nos hemos propuesto considerar los siguientes puntos:

- 1.- Conocer las características clinicas de los nódulos tiroideos y valorar su importancia en el diagnostico de la patologia nodular.
- 2.- Conocer si las características morfológicas obtenidas mediante estudio isotópico y ecografico pueden ser de utilidad en el diagnostico de malignidad.
- 3.- Evaluar el papel de la Puncion aspirado con aguja fina en el diagnostico de los nodulos tiroideos, su eficacia, sus limitaciones y magnitud de las mismas, comparandola con otras técnicas diagnósticas utilizadas en nuestro Servicio.
- 4.- Estimar la utilidad del uso de la puncion aspirado como metodo de seguimiento clínico, mediante la realización de punciones repetidas.

*MATERIAL Y METODOS*

### **3. PACIENTES, MATERIAL Y METODO**

#### **Centro:**

Este estudio ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Sección de citología del Hospital Universitario "Virgen del Rocio".

#### **Periodo de estudio:**

Comprende el periodo de tiempo transcurrido entre Octubre de 1980 y Febrero de 1989.

#### **Sujetos de estudio:**

El criterio para entrar a formar parte del protocolo de estudio fue unicamente el diagnostico mediante exploración física -palpación- de uno y/o varios nodulos tiroideos.

La población estudiada esta formada por un total de 1261 pacientes, de los cuales 1145 (91%) son mujeres y 113 (9%) hombres, con un rango de edad entre los 7-86 años (media de edad de 40 años).

#### **1. PROTOCOLO:**

Dentro del protocolo de estudio de la patologia nodular de tiroides se distinguen dos aspectos (Figura 1):

- 1º Protocolo diagnostico
- 2º Protocolo de seguimiento

#### **1.- PROTOCOLO DIAGNOSTICO:**

1) **HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA** cuidadosa, comprobandose a la palpación la existencia de uno o varios nodulos tiroideos. Se valoro la consistencia de estos y su tamaño.

## 2) ESTUDIO MORFOLOGICO DE TIROIDES

\* ESTUDIO ISOTOPICO tiroideo tras la administración de 5 mCi de Tecnecio 99 y mediante gammacámara con colimador Pinhole.

Mediante este estudio se clasifico a los nodulos en:

- Nodulo UNICO Frio o Caliente
- Multinodularidad
- Nodulos extratiroideos

\* ECOGRAFIA mediante ecografo marca Philips de alta definición y en tiempo real, y transductor de 7.5 mHz. Los nodulos se clasifican en sólidos, mixtos o quísticos.

\* RADIOLOGIA SIMPLE de Torax, en los Bocios Multinodulares y en nodulos de importante tamaño, para valorar compresion o desviacion traqueal y/o prolongacion intratoracica. Se realizo tambien Radiologia de torax en todos aquellos pacientes que fueron intervenidos, como estudio pre-operatorio.

## 3) ESTUDIOS DE LABORATORIO

\* Estudio de la función tiroidea, determinandose T3 y T4 mediante RIA convencional.

\* Determinacion de Anticuerpos antitiroideos (AntiTiroglobulina y Antimicrosomales), en aquellos casos de sospecha clinica de Tiroiditis y cuando la citologia fue sospechosa o diagnostica de la misma



#### 4) PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA (PAB)

Se realizo PAB en todos los casos, tanto en los uninodulares como en los multinodulares, en los nodulos frios y en los calientes.

##### Técnica de la Puncion aspirado:

Fue realizada por el propio citólogo en todos los casos, con el asesoramiento del clínico y una cuidadosa valoración de los datos exploratorios.

El paciente se coloca en decúbito supino, con la cabeza en hiperextensión. Sin utilizar anestesia local, se hace la punción mediante agujas desechables y estériles de 0.55 x 0.25 adaptadas a jeringas de 10-20 ml, acopladas estas a un dispositivo de sosten o "pistola" marca CAMECO.

En cada nodule se efectuaron como mínimo 2-3 punciones aspirativas. En los bocios multinodulares en los que el número de nodulos es elevado se puncionaron los mas representativos o los que habian crecido recientemente.

Una vez obtenido el aspirado se extiende sobre un porta y se seca al aire, e inmediatamente se procede a su tincion segun el metodo de May-Grünwald-Giemsa, con los siguientes pasos:

1º) Solucion Metilica de Triarilmetano (Quick Panoptico 1) durante 15"

2º) Solucion tamponada de Xanteno (Quick Panoptico 2) durante 30"

3º) Solucion tamponada de Tiazina (Quick panoptico 3) durante 15"

4º) Se intrduce en agua destilada por 3 veces el portaobjetos

5º) Se seca al aire y se monta al dia siguiente con Enkitt.

Cuando el nodule es quistico se aspira el máximo de contenido liquido, el cual se recoge en un tubo seco, se centrifuga a 25000 revoluciones durante 10-15', y se coloca

el sedimento en un portaobjetos (se hacen 3 cristales), se fija con citospray y se tiñe al día siguiente según técnica de Papanicolau.

Todos los aspirados fueron diagnosticados por el mismo citólogo.

### Interpretación citológica:

El diagnóstico citológico se realizó según los criterios del Hospital Karolinska<sup>92</sup>, englobándose los diagnósticos en 4 grupos:

\* GRUPO 0: Cuando el material obtenido no fue válido para el estudio citológico, por no presentar adecuado material celular.

\* GRUPO I o BENIGNO: En el que se incluyen las lesiones diagnósticas de bocio coloide, material quístico con presencia de macrófagos, Tiroiditis linfocitaria, subaguda o inespecífica, y aquellos casos de proliferaciones foliculares en los que existiendo una elevada celularidad, no hay atipias celulares y presentan abundante contenido en coloide.

\* GRUPO II o SOSPECHOSOS: Clasificamos dentro de este grupo a las proliferaciones foliculares con abundante celularidad y/o atipias celulares y escasa o nula cantidad de coloide. Es decir a aquellos casos diagnosticados como Tumor folicular, incluyendo también en este grupo a los diagnósticos citológicos de Tumor de células de Hürthle.

\* GRUPO III o MALIGNO: Incluye a todos aquellos aspirados con diagnóstico en base a sus características citológicas de carcinoma papilar, carcinoma folicular o de Hürthle,

Carcinoma medular, Carcinoma anaplásico, Linfomas y tumores metastásicos.

## 2.- CRITERIOS DE INTERVENCION

Tras este protocolo diagnostico se hace una valoración de todos los datos obtenidos, indicandose la intervención quirúrgica en los siguientes casos:

1º) Cuando el diagnostico citológico esta incluido en los grupos II y III, es decir en aquellas citologias sospechosas o malignas.

2º) Cuando a pesar de un diagnóstico citológico de benignidad hay datos clínicos y/o radiologicos de compromiso de espacio, es decir compresión de órganos vecinos o prolongación intratorácica.

3º) En los nodulos hiperfuncionantes, una vez conseguida la normofunción mediante tratamiento con antitiroideos.

4º) En aquellos casos en los que con diagnostico citológico de benignidad y sin ninguna de las condiciones anteriormente descritas el paciente solicitaba voluntariamente la intervencion quirurgica.

5º) En los nodulos extratiroideos con diagnostico clínico y citológico de quiste tirogloso y/o quiste braquial.

El tipo de intervención varia en función de diagnostico de la lesion en la biopsia intraoperatoria. En los casos de malignidad se reliza una Tiroidectomia casi total, y en los casos de benignidad una Hemitiroidectomia.

Las piezas histológicas fueron estudiadas por varios patólogos pertenecientes a la sección de Patología Quirúrgica, aplicando criterios histológicos según O.M.S.

### **3.- PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO**

En todos aquellos casos en los que no se decidió la intervención quirúrgica, se indicó tratamiento supresor con hormona tiroidea en forma de L-Tiroxina a dosis de 100 microgr/día, excepto los pacientes que presentaban contraindicaciones por patología cardiovascular.

Se repitió la Punción aspirado anualmente durante los 3 primeros años y posteriormente cada 3 años, siempre y cuando no hubiese modificaciones clínicas o citológicas en el nódulo, en cuyo caso se indicaría la intervención según los criterios anteriormente descritos.

En este seguimiento no han participado todos los pacientes, ya que o no realizaban el tratamiento prescrito o no acudían a revisión para la realización de nueva punción o bien lo hacían de forma irregular.

### **2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN:**

Con el fin de evaluar la eficacia de este protocolo, decidimos en el año 88 realizar un estudio retrospectivo, para lo cual se confeccionó un sistema de recogida de datos basado en :

A) LOCALIZACIÓN de pacientes portadores de patología nodular. Ello lo realice a partir de los registros diagnósticos existentes en nuestro Servicio y en la Sección de Citología. Dada la no informatización en los servicios de archivos de nuestro centro, la obtención de las historias

clínicas fue dificultosa, de forma que un número escaso de historias (32) no se han podido localizar.

B) DISEÑO de un formato de recogida de información a partir de la historia clínica, que permitiese su posterior informatización para el manejo de estos datos (Tabla I)

C) ALMACENAMIENTO informático de estos datos se hizo en una base de datos en formato DBASE.

### 3. METODO ESTADISTICO

#### **1.- ANALISIS DESCRIPTIVO GENERAL**

##### 1.- Categorización de variables

La información recogida en nuestro protocolo de estudio son en su mayoría variables cualitativas, con excepción de la edad y las cifras de hormonas tiroidea las cuales para su manejo han sido transformadas en variables discretas, así la edad fue recodificada en cuatro grupos (menor de 20 años, de 20-39, 40-59 y más de 60) y las cifras de hormonas tiroideas en tres grupos (Normal, disminuida y aumentada).

Los datos del diagnóstico citológico e histológico que se recogieron de forma detallada en el protocolo se agruparon para obtener un número manejable de categorías, así:

- En los diagnósticos citológicos inicialmente se hicieron 19 grupos, que se agruparon entre sí posteriormente hasta 4 grupos (maligno, benigno, sospechoso y material no apto) (Tabla II)

- con los diagnósticos histológicos se hizo un procedimiento similar, siendo la última agrupación reducida a dos (benigno, maligno) (Tabla III)

## 2.- Estudio de frecuencias

Se estudio la distribucion de las distintas variables entre la poblacion estudiada a partir del cálculo de las frecuencias relativas y absolutas.

## 3.- Tablas de contingencia bi y multidimensionales

Se estudio la distribución de las características en su conjunto y las frecuencias absoluta y relativas en cada una de las diferentes categorías, tabulando la información de dos o mas variables. Por ejemplo distribución de los diagnosticos citológicos por edad y sexo.

## **2.- ANÁLISIS BIVARIANTE**

Es la comparación de la proporción de una determinada caracteística entre dos grupos. Se han hecho numerosas comparaciones de este tipo para comprobar las diferentes probabilidades de aparición

de una determinada característica entre dos subgrupos diferentes de la población estudiada. Por ejemplo diferencias de proporción de los diagnosticos citologicos malignos entre varones y mujeres.

Este tipo de comparación fue valorada mediante:

- Medida de Intensidad: Razón de frecuencias de aparición (similar al riesgo relativo)
- Medida de significatividad de las diferencias: Chi cuadrado corregido por Mantel-Haenszel para tabla de 2x2 y por el test de Fisher cuando alguno de los valores esperados fue inferior a 5.

## **3.- ANALISIS MULTIVARIADO**

Este tipo de análisis se utiliza para evaluar la influencia de otros factores sobre la relación entre dos variables y que no puede ponerse de manifiesto en los estudios simples bivariantes. Se han usado dos acercamientos:

### 1.- Análisis estratificado

Consiste en estudiar la influencia que una serie de variables de control tienen sobre una comparación de frecuencias de dos variables dicotómicas en una tabla de 2x2, por ejemplo la concordancia cito-histológica (maligna-benigna) estratificado por grupos de edad y sexo. Con esta técnica se pretende averiguar si estas variables de control modifican el efecto general por estratos de las dos características básicas estudiadas.

El análisis se hace igual que el bivariante para cada estrato, pero se obtienen además unas medidas globales que resumen la información del conjunto de los estratos.

Este tipo de análisis viene varias limitaciones, una de las cuales es que se precisa que el número de casos en cada estrato sea suficiente y por tanto el número de estratificaciones no puede ser excesivo<sup>134</sup>, por lo que hemos realizado el otro tipo de análisis.

### 2.- Regresión Logística

Es un modelo matemático de análisis que puede trabajar con múltiples variables dicotómicas. Permite estimar la probabilidad de que una persona con determinada serie de características padezca o no determinada enfermedad<sup>135</sup>

La ecuación matemática que representa esta función<sup>136</sup> se expresa en forma de probabilidad:

$$\text{Pr}(c) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots \beta_n X_n) / [1 - \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots \beta_n X_n)]$$

Bien en su forma de "ORDS":

$$\text{Ln}[\text{Pr}(c) / (1 - \text{Pr}(c))] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots \beta_n X_n$$

Donde  $X_1, \dots, X_n$  representan características relacionadas con la ocurrencia de las enfermedades, y pueden ser tanto valores continuos como variables dicotómicas (0,1) y

$\beta_1, \dots, \beta_n$  son los coeficientes de la ecuación de regresión logística estimados a partir de nuestros datos.

#### 4.- ESTIMACION DE LA EFICACIA DIAGNOSTICA DE UN TEST

Para evaluar la eficacia diagnostica de un test hemos utilizado como muchos autores<sup>137, 138, 139</sup>, un acercamiento probabilístico Bayesiano, es decir un estudio basado en las probabilidades condicionadas previa y posterior a la realización del test.

Antes de definir cada uno de los parametros estudiados, listamos las abreviaturas que posteriormente se utilizaran:

M= Prevalencia

PP= porcentaje de casos positivos en la poblacion estudiada

VPP= Valor Predictivo positivo

VPN= Valor predictivo negativo

S= Sensibilidad

E= Especificidad

EF= Eficacia

C= Caso (con enfermedad)

NC= No caso ( sin enfermedad)

+ = Test positivo

- = Test negativo

VP= número de casos correctamente diagnosticados por el test

VN= Número de no casos en los que el test es negativo

FN= Número de casos no diagnosticados por el test

FP= Número de no enfermos en los que el test es positivo

Los parámetros estudiados han sido:

**PREVALENCIA:** Es el porcentaje de casos que hay en la población estudiada, en este estudio es el porcentaje de cancer que existe en el total de pacientes con nodulos estudiados. Se define como la probabilidad previa que tiene





un individuo de una población de la que no conocemos ninguna característica de tener la enfermedad.

$$M = \Pr(c)$$

**SENSIBILIDAD:** Es el porcentaje de pruebas positivas que se produzcan al probar un test en una población en la que conocemos previamente su condición de casos. Se dice que un test es sensible cuando todos o la mayoría de los sujetos que presentan la enfermedad dan positivo en el test. Se define también como la probabilidad de que un sujeto con enfermedad de positivo en el test.

$$S = \Pr(=/c) = VP/VP+FN$$

**ESPECIFICIDAD:** Es la proporción de individuos que no padecen la enfermedad y han resultado negativos al aplicarles el test. Una prueba es específica cuando la mayoría de sujetos no enfermos tienen test negativo. Es pues la probabilidad de que un sujeto no enfermo tenga test negativo.

$$E = \Pr(-/c) = VN/VN+FP$$

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO:** Es la proporción de casos entre los individuos con test negativo. O sea la probabilidad de que un sujeto con prueba positiva tenga la enfermedad.

$$VPP = \Pr(c/+) = VP/VP+FP$$

**VALOR PREDICTIVO NEGATIVO:** Es la proporción de sujetos sin enfermedad entre los que tienen test negativo. Es decir la probabilidad de que un individuo con test negativo no padezca la enfermedad.

$$VPN = \Pr(nc/-) = VN/VN+FN$$

**PROPORCIÓN DE SUJETOS CON TEST NEGATIVO:** Corresponde a la probabilidad previa de un sujeto de la población estudiada de tener un resultado positivo del test.

$$PP = \Pr(+)$$

**EFICACIA:** Es el porcentaje de sujetos correctamente diagnosticados por el test

$$EF + VP+VN/VP+VN+FN+FP = S \cdot M + E(1-M) = M(S-E) + E$$

Sensibilidad y Especificidad son las medidas básicas de valoración de un test. Los valores predictivos son facilmente derivables a partir de los anteriores junto con la prevalencia, esta dependencia de los valores predictivos de la prevalencia es la que determina que las comparaciones con los resultados de otros autores debe hacerse con la Sensibilidad y Especificidad y no con los valores Predictivos, aunque son estos últimos los que tienen una mayor utilidad clínica. Tampoco es comparable la eficacia ya que es una funcion lineal de la prevalencia.

La evaluacion correcta de todos estos parámetros requiere que se confirme el test en estudio bien en todos los sujetos en los que se ha realizado o bien en una muestra aleatoria de los mismos. En nuestro estudio la confirmacion del test solo puede realizarse mediante el estudio histologico tras intervención quirúrgica, por tanto deberiamos de operar a todos los pacientes con nodulos o bien a una muestra aleatoria de ellos, sin embargo por motivos éticos no se puede plantear este tipo de estudio.

Estas consideraciones hacen que tengamos que adaptarnos a un protocolo de intervencion previamente construido en el cual el principal criterio de intervencion es el diagnostico citológico, por ello el diagnostico definitivo se conoce en mayor medida en los pacientes con punción positiva, mientras que en los de la puncion negativa conocemos en menor número de ellos el diagnostico final.

### 1.- Estimacion de la Sensibilidad y Especificidad de la Puncion Aspirado

Si bien la estimación inmediata de estos parámetros consiste en calcularlos directamente sobre el subgrupo de pacientes operados, que no son necesariamente una muestra representativa de la población estudiada, y de hecho muchos autores asi lo realizan, este procedimiento es

conceptualmente erróneo, ya que infraestima tanto los verdaderos como los falsos negativos produciendo un sesgo según el cual se infravalora la Especificidad del test. Los valores de Sensibilidad estimados mediante este procedimiento serán mayores cuanto más estrictos sean los criterios de intervención, y serán menores cuando se operen más sujetos con test negativo, ya que en este último caso aumenta la posibilidad de detectar falsos negativos.

Estas consideraciones determinan que los valores de Sensibilidad y Especificidad estimados a partir de este procedimiento no sean directamente comparables entre los distintos autores, ya que dependen específicamente del protocolo y diferentes criterios de intervención que cada uno realice.

Por ello planteamos la necesidad de estimar estos valores teniendo en cuenta a los pacientes no operados, en los que no hay confirmación diagnóstica, para lo cual es necesario aproximarnos al número de casos que pueden existir en este grupo de no operados. Esta aproximación puede hacerse en dos formas:

- Suponer que en el grupo de operados no hay ningún caso no detectado. Podemos apoyar este razonamiento con un protocolo específico de seguimiento y vigilancia de estos pacientes, si no se detecta enfermedad es lícito suponer que no poseen la enfermedad.
- Considerar que la prevalencia de enfermedad que hemos encontrado en los operados con punción negativa es extrapolable a los no operados. Este acercamiento no está tampoco libre de sesgo, ya que no podemos inferir que los criterios de selección de los sujetos operados con punción negativa sean independientes del resultado histológico.

Según lo anterior hemos evaluado Sensibilidad y Especificidad según dos métodos:

**METODO I:** Asumiendo que la prevalencia global en los pacientes con nódulos es solo aquella que hemos

detectado, es decir los únicos falsos negativos son aquellos que hemos encontrado en los operados y los no intervenidos son todos verdaderos negativos.

METODO II: Asumiendo que la proporción de casos en los sujetos con punción negativa y no operados es similar a la encontrada en aquellos con punción negativa que han sido operados.

En ambos métodos se han tenido en cuenta los resultados esperables en aquellos pacientes con punción positiva y sospechosa que no han sido intervenidos, aunque estos no suponen un porcentaje valorable.

Las fórmulas generales para el cálculo de estos parámetros han sido:

VPP = VPP estimado entre los pacientes operados

VPN = VPN estimado entre los pacientes operados

METODO I:

M = Prevalencia observada (ajustada para los positivos no confirmados)

$S = VPP \cdot PP / M$

$E = VPN \cdot (1 - PP) / (1 - M)$

METODO II:

$S = VPP \cdot PP / [VPP \cdot PP + (1 - VPN) \cdot (1 - PP)]$

$E = (1 - VPN) \cdot (1 - PP) / [(1 - VPN) \cdot (1 - PP) + (1 - VPP) \cdot PP]$

A partir de estos valores de sensibilidad y especificidad estimados por ambos procedimientos se reestimo la prevalencia basada en la siguiente fórmula<sup>140</sup>:

$$M = (PP + E - 1) / (S + E - 1)$$

Esta fórmula es deducible segun lo dicho en apartados anteriores. Al utilizarla podemos ver si los resultados son o no consistentes, asi cuando se aplica a las estimaciones de Sensibilidad y Especificidad obtenidas teniendo en cuenta a los pacientes operados se obtienen en algunos casos

prevalencias negativas, lo cual apoya la inconsistencia de este procedimiento.

## 2.- Estimacion de Sensibilidad y Especificidad para otras pruebas diagnósticas

En nuestro protocolo algunas de las pruebas diagnósticas realizadas tales como la ecografia y Gammagrafia no intervienen directamente en la decisión de intervención quirúrgica y por tanto en la confirmación diagnóstica. Por ello el acercamiento para valorar la rentabilidad diagnostica de las mismas no puede ser el mismo que el utilizado para la Punción aspirado.

Dado que tanto nuestros datos, como los recogidos en la bibliografia demuestran que la Punción aspirado es del conjunto de información disponible la que mayor poder discriminante tiene para predecir los resultados histológicos, hemos ajustado los valores basandonos tanto en el resultado de la prueba, como en el de la punción, para aquellos pacientes no operados. Este sistema permite que los valores de prevalencia estimados para estas pruebas sean similares a los estimados para punción aspirado.

## **5.- SOPORTE INFORMATICO**

Para los análisis anteriores hemos utilizado los siguientes programas:

- 1) EPI-INFO MODULO ANALYSIS (Division of Surveillance and Epidemiologic studies CDC Atlanta), para el análisis descriptivo general, análisis bivariante y análisis estratificado.
- 2) LOGRESS (Dan Mcgee CDC Atlanta) para el análisis de regresion logistica

3) Los calculos de Sensibilidad y Especificidad se han realizado en una Hoja de Cálculo (OPEN ACCESS).

## RESULTADOS

#### **4. RESULTADOS**

##### **1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA**

\* La poblacion estudiada esta formada por un total de 1258 pacientes, de los cuales 1145 son MUJERES (91%) y 113 VARONES (9%), con una relacion mujer/varon de 10:1.

\* La edad media de la poblacion ha sido de 40 años, con un rango de edad de 7-86 años.

\* La mayor frecuencia de nodulos tiroideos en numeros absolutos aparece entre la 2ª - 5ª decadas de vida, tanto en varones como en mujeres (**Figura 2**), pero observados los datos porcentualmente en los varones es mas frecuente la aparicion de nodulos en los menores de 20 años, con disminucion progresiva a medida que aumenta la edad (**Figura 3**).

##### **2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS NODULOS**

\* En ningun caso se recogio el antecedente de radioterapia cervical.

\* La mayoria de pacientes (76%) no tienen antecedentes familiares de patologia tiroidea.

\* El tamaño mas frecuente de los nodulos estudiados fue de 2-4 cms en un 57% de casos, en un 26% fueron nodulos pequeños de menos de 2 cm, y solo en un 16% fueron nodulos mayores de 4 cms.

Al relacionar el tamaño de los nodulos con el diagnostico anatomopatologico en aquellos nodulos operados se encontro una asociacion entre los nodulos de menor tamaño



y malignidad ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias significativas en el resto de los tamaños.

Paradójicamente en relación con la Citología encontramos una asociación de orden inverso entre tamaño y diagnóstico citológico de malignidad, es decir un porcentaje significativamente más bajo de malignidad en los nodulos de menor tamaño ( $p < 0.01$ ).

\* La consistencia de los nodulos en un 48% de casos fue semidura, en un 37% blanda y fue dura o petrea en el 13%. Se relaciono la consistencia de los nodulos con los hallazgos de la anatomia patologica en los pacientes operados y se encontro una asociación significativa entre nodulos blandos y benignidad ( $p < 0.01$ ), y entre nodulos duros y petreos y malignidad ( $p < 0.01$ ).

Estas asociaciones se encontraron igualmente y con la misma dirección al relacionar consistencia con diagnósticos citológicos.

### 3. DATOS DE LABORATORIO

\* La determinación de hormonas tiroideas fue normal en la mayoría de casos (86%), hiperfunción tiroidea en un 7%, e hipofunción en el 0.8%.

En los pacientes intervenidos solo 28 mostraban hiperfunción tiroidea, a destacar la existencia de la misma en 3 casos de Carcinoma Papilar y 1 de Carcinoma Folicular.

\* La determinación de anticuerpos antitiroideos se ha realizado solo en 98 pacientes (7.8%), siendo positivos en 39 de ellos (39.7%).

- de los casos con anticuerpos positivos 18 tiene diagnóstico citológico de tiroiditis (46%), y el resto de otras patologías (BNC 15, 6 NF).

- De los casos con anticuerpos negativos hay 7 casos con el diagnostico citologico de tiroiditis.

#### 4. ESTUDIOS MORFOLOGICOS

##### **1.- GAMMAGRAFIA CON TECNECIO- 99**

\* En 23 casos no hay estudio isotopico. En los casos restantes la mayoria, un 69% son nodulos frios, el 21% son multinodulares y el 4% calientes.

\* Al relacionar los resultados de la gammagrafia y los diagnosticos citologicos (**Figura 4**) se observa:

- la mayoria son bocios coloides independientemente del resultado isotopico.

- El porcentaje de diagnosticos citologicos malignos es similar en los nodulos frios (4.2%), y en los Bocios Multinodulares (4.9%). No hemos encontrado citologias malignas en los nodulos calientes.

- En los nodulos frios y calientes es mayor la frecuencia del diagnostico citologico de neoplasia folicular (19% y 10% respectivamente).

\* Al relacionar los resultados de la gammagrafia con la anatomia patologica (**Figura 5**), se observa:

- En los nodulos frios hay mayor frecuencia de patologia neoplasica en general, a expensas de adenoma Folicular en un 45% de casos y de Malignidad en un 22%. El porcentaje de Bocio coloide es bajo (28%)

- No hay diferencias significativas en cuanto a frecuencia de malignidad entre Nodulos frios (22%) y Bocios Multinodulares (19%).

- Los Adenomas Foliculares tienen similar representacion entre los nodulos frios (45%) y los nodulos Calientes (35%), no asi en los Multinodulares (9%).

- El mayor número de bocio coloide aparece en los bocios multinodulares, siendo este porcentaje menor en los nodulos sólidos.

## 2.- ECOGRAFIA

\* En 279 pacientes no se realizo estudio ecografico. En el resto los nodulos estudiados fueron el 44% solidos, el 23 % mixtos y 10% quisticos.

\* Comparando los resultados ecograficos y los diagnosticos citologicos (**Figura 6**) se observa que:

-La citologia diagnostica de bocio coloide es la mas usual independientemente del resultado ecografico. Este diagnostico es menos frecuente en los nodulos solidos (69%) frente a los nodulos mixtos o quisticos (85% y 88% respectivamente), diferencia que resulta significativa ( $p < 0.01$ ).

- Las citologias malignas tienen una distribucion similar en los nodulos solidos y mixtos (5% y 3.5% respectivamente) no asi en los quisticos (0.8%).

- Las neoplasia folicular es un diagnostico citologico que se da mas habitualmente en los nodulos solidos (40%), aunque la proporcion de neoplasia folicular en mixtos es tambien elevada (27%)

- El porcentaje de material no apto para estudio citologico es mayor en los nodulos quisticos (4.5%) frente a un 1.2% y 1.4% en mixtos y solidos, pero sin que esta diferencia sea significativa.

\* En relacion con el estudio histologico en los pacientes operados (**Figura 7**):

- La frecuencia de bocio coloide es similar en los nodulos mixtos y quisticos (57% y 60%), no asi en los solidos en los que el bocio coloide supone un 32% de los casos.

- El porcentaje de malignidad es superior en los nodulos solidos (22%), aunque sin diferencias significativas con los nodulos mixtos (15%).
- El diagnostico de adenoma folicular aunque se da sobretodo en los nodulos solidos (40%), aparece en los nodulos mixtos en un 26% y en los quisticos en un 32%, sin que existan diferencias significativas entre los 3 grupos.

### **3.- RADIOLOGIA SIMPLE**

La radiologia simple mostro alteraciones en 352 casos (28%), en forma de desviacion traqueal y/o crecimiento intratoracico. Estas alteraciones estan en relacion con el tamaño del nodule, siendo mas frecuentes en los nodulos de tamaño superior a 3 cms, en los que las alteraciones radiologicas se dieron en un 82% de casos, frente a un 20% en los de menor tamaño. Las alteraciones radiologicas se observaron con mayor frecuencia en los bocios Multinodulares , ya que aparecian en un 44% de los mismos, mientras que en los nodulos unicos se presentaron en un 22% de casos.

### **5. RESULTADOS DE LA PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA**

\* Ninguno de los pacientes puncionados presento complicaciones tras la realizacion de PAB.

\* Los diagnosticos citologicos obtenidos por PAB fueron de patologia benigna en la mayoria de casos ( 76.6%), Neoplasia folicular o de celulas de Hürthle en 13.5%, malignidad en 4.7% y material no apto para estudio citologico en 1.6% (Tabla IV).

Dentro de la patologia benigna el diagnostico mas frecuente fue de Bocio Coloide con o sin quistificacion en un 62 %. En 128 casos (10%) se constato un Bocio Coloide con

proliferacion de celulas foliculares considerada benigna. Un 3% de la patologia benigna fue diagnosticada de Tiroiditis.

Dentro de la Patologia Maligna se observa un claro predominio del Carcinoma Papilar, que supone un 2.8%.

\* Se compararon los diagnosticos citologicos por grupos de edad (**Figura 8**) observandose una mayor frecuencia de citologias malignas en menores de 20 años (47%) con clara significacion estadistica cuando se compara con los otros grupos de edad ( $p < 0.01$ ). En los mayores de 60 años hay tambien mayor porcentaje de diagnosticos citologicos malignos (22%), pero sin diferencias significativas con los otros grupos de edad. En el grupo de edad de 20-59 años hay un 18% de citologias malignas.

\* Si se evaluan los diagnosticos por sexo hay un claro prodominio de citologias malignas en varones (43%), frente a las mujeres (18%), diferencia que resulta significativa ( $p < 0.01$ )

Cuando estos resultados se evaluan separadamente por grupos de edad en ambos sexos (**Figura 8**) los resultados obtenidos varian, en menores de 20 años sigue siendo superior el porcentaje de malignidad en varones (69%) frente a mujeres (43%), pero esta diferencia no resulta estadisticamente significativa, ello ocurre tambien en los mayores de 60 años, pero en el grupo de edad de 20-59 años las diferencias establecidas en funcion del sexo son claramente significativas ( $p < 0.01$ ).

Las neoplasias foliculares tienen una distribucion similar a la descrita para malignidad, es decir son mas frecuentes en menores de 20 años tanto varones como mujeres, y en el resto de grupos de edad de predominio en varones.

Las tiroiditis son mas frecuentes en menores de 20 años en ambos sexos, pero a partir de los 20 años hay un claro predominio en las mujeres.

\* Valoramos los resultados citologicos segun los periodos de realizacion de la PAB, definiendo 3 periodos: del año 80-82, del 83-86 y del 86-89. Se observo un incremento progresivo del numero de nodulos, de forma que el 50% de los nodulos se punciono en los años 86-89 (**Figura 9**). No se observaron modificaciones valorables en los diagnosticos citologicos, ni en el porcentaje de material apto para estudio a lo largo de los distintos periodos.

## 6. INDICACIONES PARA CIRUGIA

\* Se operaron un total de 390 pacientes, es decir un 31% de la poblacion estudiada. El motivo para la intervencion en la mayoria de casos fue el diagnostico citologico, ya que por citologia maligna o sospechosa se operaron 208 pacientes (53%), por presentar sintomas compresivos se operaron 104 pacientes (26%), por hiperfuncion tiroidea 29 (7.4%) y por otros motivos 49 pacientes (12.5%), presentando todos ellos citologia benigna. Estos resultados podemos observarlos en la **Tabla V**.

No se operaron 3 pacientes con citologia de Carcinoma Papilar, que tenian todos ellos mas de 80 años.

Del total de pacientes con citologia sospechosa no se han operado 20 casos, que estan pendientes de intervencion.

\* De los operados por citologia sospechosa o maligna en el 36% de ellos se confirmo la malignidad (**Figura 10**), y en 50% el diagnostico histologico fue de Neoplasia benigna (Adenoma Folicular).

\* De los intervenidos por síntomas compresivos en el 94% de casos se comprobó la benignidad, pero en un 6% el diagnóstico histológico fue de malignidad.

\* De los operados por hiperfunción fueron benignos el 100%, con el diagnóstico histológico de Bocio Coloide en 79% y de Adenoma Folicular en el 20% restante.

\* De los operados por otros motivos fueron malignos 2 casos (6.8%), 1 familiar de Carcinoma Medular con Calcitoninas elevadas, y 1 paciente con PAB en otro Centro diagnóstica de Carcinoma Papilar, pero en la muestra obtenida por nuestro citólogo fue diagnóstica de Bocio Coloide.

## **7. RESULTADOS DEL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS PACIENTES OPERADOS**

\* El diagnóstico anatomopatológico que se encontró con mayor frecuencia fue el de Bocio Coloide en un 39%, en un 33% de casos fue Adenoma Folicular (incluyendo Adenoma de Células de Hürthle). El tipo de Carcinoma más frecuente fue el Carcinoma Papilar en un 13.5% de casos. En global los diagnósticos citológicos de benignidad supuso un 44% del total de operados, de neoplasias benignas un 33% y de malignidad un 22% (Tabla VI).

\* En la distribución de los resultados histológicos por grupos de edad (Figura 11) se observa un mayor porcentaje de malignidad en menores de 20 años (33%), con diferencia significativa con el resto de grupos de edad ( $p < 0.05$ ). En los mayores de 60 años también es superior la frecuencia de malignidad (27%), pero sin diferencias significativas, lo que varía en este grupo de edad es el tipo de carcinoma, ya que aparecen carcinomas anaplásicos y

Linfomas, que aparecen tambien en otros grupos de edad pero con menor frecuencia.

\* Los resultados histologicos por sexo (Figura 12) muestran un claro predominio de la patologia neoplasica en general ( 65%) y maligna en particular (36%) en los varones, frente a las mujeres en las que la patologia neoplasica supone un 50% y la maligna un 18%. La diferencia entre ambos grupos tiene significacion estadistica ( $p < 0.05$ ).

\* Al evaluar los resultados por grupos de edad y sexo (Figura 13) se observa:

- En el grupo de edad menores de 20 años el porcentaje de malignidad es similar en varones y mujeres (40% y 32% respectivamente). Existen sin embargo diferencias en lo que se refiere al tipo de tumor, así en los varones no se ha dado ningun caso de carcinoma folicular frente a un 10% en mujeres. En el resto de hallazgos histologicos es de destacar el porcentaje de tiroiditis elevado en varones que no aparece en otras edades, quiza influenciado por el escaso numero de casos.

- En el grupo de edad de 20-59 años es superior el porcentaje de malignidad en varones del 32%, frente a un 16% en mujeres, diferencia que tiene significación estadística ( $p < 0.01$ ). No hay diferencias en los que se refiere a tipo de tumor.

- En el grupo de edad de mayores de 60 años aunque el porcentaje es muy superior en varones del 100% frente a un 24% en mujeres, no resulta significativa esta diferencia, por el escaso numero que varones que hay en este grupo de edad (solo hay 2 casos).



## 8. CONCORDANCIA ENTRE LOS DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICOS

\* Se efectuó inicialmente una concordancia global cuyos resultados se muestran en la **Figura 14**, de forma que:

- de 180 pacientes intervenidos con citología benigna en 172 se confirmó la benignidad, es decir en un 95.5% de los casos, con 8 falsos negativos que suponen un 4.5%.
- De 55 pacientes intervenidos con citología maligna se confirmó la malignidad en 51 casos, es decir en el 93%, con 4 casos de Falsos Positivos que suponen un 7.2%.
- De 152 intervenidos con citología sospechosa se encontró malignidad en la pieza histológica en 25, es decir en un 16.5%.

\* Esta misma evaluación global se hizo en 3 periodos de tiempo diferentes, con el fin de valorar la influencia en los resultados de la experiencia del citólogo. Se evaluaron del año 80-82, del 83-86 y del 86-89 (**Figura 15**). Observamos que en los dos primeros años de la técnica hay menor porcentaje de falsos negativos y falsos positivos, pero con un número de pacientes operados 50% inferior a los años siguientes, en los que se observan porcentajes similares.

\* Cuando la concordancia se efectúa por grupos de diagnóstico (**Figura 16**), encontramos que los motivos más frecuentes de disparidad entre diagnóstico citológico e histológico son:

- Bocio Coloide versus Adenoma Folicular en 29 casos
- Neoplasia Folicular versus Bocio Coloide en 21 casos
- Neoplasia Folicular versus Carcinoma Papilar en 12 casos
- Neoplasia Folicular versus Tiroiditis en 8 casos
- Bocio coloide versus Carcinoma papilar en 6 casos
- Linfoma versus tiroiditis en 2 casos

Dentro de estos resultados discordantes los mas importantes de valorar son los Falsos Negativos y los Falsos Positivos cuyas características en nuestra serie han sido:

**FALSOS NEGATIVOS: 8 casos**

\* Citología de BOCIO COLOIDE e histología de C.PAPILAR en 5 casos de los cuales:

- 3 de ellos en bocio multinodulares, comprobándose histologicamente Bocio Multinodular con abundante cantidad de coloide y focos de C. Papilar microscopicos de tamaño menor de 3 mm.

- 1 con PAB realizada en otro centro diagnostica de C. Papilar, pero nuestro citologo diagnostico la puncion de Bocio Coloide. Mostro histologicamente focos multicentricos microscopicos de C. Papilar.

- 1 fue un error de interpretacion histologica a la revision posterior.

\* Citología de BOCIO COLOIDE e histología de C.MEDULAR en 2 casos:

- 1 de ellos se intervino por ser familiar de un C.Medular y tener cifras de Calcitonina elevada. En la pieza histologica se encontro un foco de C. Medular de tamaño microscopico menor de 1mm.

- 1 fue un claro error de interpretacion citologica y coincidio con los primeras punciones realizadas. En la puncion posterior el diagnostico fue de C.Medular que se confirmo histologicamente.

\* Citología de NECROSIS QUISTICA en un paciente portador de un nodule tiroideo no estudiado que sufrio traumatismo cervical, en el cual el estudio histologico fue de Carcinoma Papilar mas Hematoma peritiroideo.

**FALSOS POSITIVOS: 4 casos**

\* Citología de LINFOMA en 2 casos, el estudio histologico posterior mostro:

- 1 Tiroiditis Linfocitaria

- 1 Hiperplasia Folicular Linfoide

\* En una paciente con Leucemia Linfoblástica, la PAB de nódulo tiroideo fue de INFILTRACION BLASTICA de tiroides, mostrando en el estudio histológico una Tiroiditis Linfocitaria.

\* Citología sospechosa de Carcinoma papilar, que histológicamente fue un Adenoma Folicular en 1 caso.

Por grupos de diagnóstico la mayor concordancia citohistológica se da en la patología maligna. Donde mayor porcentaje de discordancia aparece en el diagnóstico citológico de tiroiditis, pero el número de casos operados es muy pequeño (solo 4) para que este dato sea valorable. Tanto en los diagnósticos de Bocio Coloide como de Neoplasia Folicular hay un porcentaje de discordancias de un 25%. Estos resultados podemos verlos en la Figura 17.

#### 9. ESTUDIO MULTIVARIADO DE LA ASOCIACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS CLINICO-MORFOLOGICAS Y LOS DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS E HISTOLOGICOS

Para la realización de este estudio se tomó como variable dependiente los resultados histológicos y citológicos. Como variables independientes se han elegido aquellas que en el análisis previo han mostrado mayor grado de asociación y aquellas que en la bibliografía informa como asociada a malignidad.

Ya que esta metodología exige que se trabaje con variables dicotómicas, las variables seleccionadas han sido tener o no tener las siguientes características: Histología maligna, Punción maligna o sospechosa, Varón, Edad menor de 20 años, Tamaño del nódulo <2cm, Consistencia dura, Nódulo gammagraficamente frío y Nódulo sólido en la Ecografía.

Estas variables se valoraron en dos situaciones: 1) Entre todos los pacientes con respecto al diagnóstico citológico, 2) entre los pacientes con punciones positivas o sospechosas con respecto al diagnóstico histológico. Estos dos grupos se eligieron con objeto de evitar sesgo de selección que el diagnóstico citológico impone sobre el resultado histológico.

La regresión logística se realizó inicialmente con el conjunto de las variables e incluyendo los términos de interrelación, el modelo fue paulatinamente simplificándose por eliminación de aquellos términos que no aportaban una significativa cantidad de información, así se eliminaron rápidamente todos los términos de interacción. Los modelos más sencillos generados al final de este proceso incluían las siguientes variables:

- En el caso 1, con variable dependiente diagnóstico citológico se generó una ecuación que incluía todas las variables (con coeficientes significativamente distintos de 0), mostrando todas ellas una asociación positiva, es decir mayor probabilidad de diagnóstico maligno para los pacientes con la característica, con excepción del tamaño que mostraba una asociación negativa (**Tabla VII**).

- En el caso 2, con variable dependiente histología, el modelo más simple generado solo incluyó con coeficiente significativamente distinto de 0, la consistencia, el tamaño y el diagnóstico previo histológico. Todos ellos con asociación de carácter positivo (**Tabla VIII**)

Estos resultados coinciden a grandes rasgos con los análisis previos univariados y en este aparece también la paradoja de la asociación diferente entre tamaño y diagnósticos histológico y citológico. Los resultados se resumen en las **Tabla IX**.

## 10. EVALUACION DE LAS TECNICAS DIAGNOSTICAS

### 1.- ESTUDIO ISOTOPICO

Para evaluar las características diagnosticas de la Gammagrafia con Tecnecio 99, se considero:

- Test positivo para malignidad cuando es un Nodulo Frio
- Test negativo para malignidad si es un Nodulo Caliente o Multinodular.

Teniendo en cuenta estas condiciones los resultados de la valoración del test que podemos ver en la **Figura 18** son:

#### A) NO CORREGIDA

- Sensibilidad 63%
- Especificidad 35%

#### B) AJUSTADA

- Sensibilidad 67%
- Especificidad 28%

### 2.- ECOGRAFIA

Para evaluar el diagnostico mediante Ecografia se considero:

- Test positivo para malignidad en los nodulos sólidos
- Test negativo para malignidad en los nodulos quisticos
- Resultado equivoco en los nodulos mixtos

Se evaluaron los resultados para dos supuestos:

- . Incluyendo los nodulos mixtos en negativos (Grupo A)
- . Incluyendo los nodulos mixtos en positivos (Grupo B)

Los resultados se muestran en la **Figura 18** y son:

#### A) NO CORREGIDA

- Sensibilidad
  - Grupo A 71%
  - Grupo B 94%
- Especificidad
  - Grupo A 40%
  - Grupo B 32%

#### B) AJUSTADA:

- Sensibilidad
  - Grupo A 71%
  - Grupo B 90%
- Especificidad
  - Grupo A 45%
  - Grupo B 14%

Los resultados numericos de ambas tecnicas los podemos ver en la **Tabla X**

### 3.- PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA

Se evaluo la Sensibilidad y Especificidad de la Tecnica para 3 diferentes situaciones:

GRUPO A: Las citologias sospechosas se incluyen en el grupo de benignidad.

GRUPO B: Las citologias sospechosas se consideran como malignas.

GRUPO C: Valorando el diagnostico de neoplasia

En la **Figura 19** se ven los resultados obtenidos que son los siguientes:

- Las diferencias que existen entre los grupos A Y B en cualquiera de las 2 formas de estimacion. Cuando se incluyen las citologias sospechosas dentro del diagnostico de malignidad aumenta la Sensibilidad, pero con descenso importante de la Especificidad. Cuando las citologias sospechosas se incluyen en malignidad se muestra una gran Especificidad, pero la Sensibilidad disminuye marcadamente sobretodo en la estimacion ajustada, ya que aumentan mucho los falsos negativos.
- Las diferencias que existen entre los 2 tipos de estimacion, ya que la denominada ajustada muestra valores de Sensibilidad mucho menores en los grupos A y C y de Especificidad menor en el grupo B.

Los valores numèricos los podemos ver en la **Tabla XI**

Cuando se analizan los Valores Predictivos y la Eficacia del test (**Figura 20**), se observa:

- La probabilidad de malignidad (VPP) en aquellos pacientes con test positivo es del 92% para el grupo A, pero es muy baja (36.7%) en el grupo B cuando se incluyen las citologias sospechosas como malignas. Si se valora el criterio de

intervencion, la probabilidad de neoplasia en aquellos pacientes con test positivo para neoplasia, es del 85%.

- La probabilidad de no malignidad en aquellos pacientes con el test negativo (VPN) es alta tanto en el grupo A como en el B, aunque es superior en este ultimo.

- La eficacia de la PAB es en cualquiera de los 3 supuestos superior al 80%, aunque es mayor en el grupo A, es decir cuando las citologias sospechosas se incluyen dentro de benignidad.

Hemos evaluado estos parametros por tipo de diagnostico, pero solamente en las patologias mas frecuentes. En los resultados obtenidos se observa (Figura 21 y Tabla XII):

- La Sensibilidad es del 95% para el diagnostico de Bocio Coloide, con una menor Sensibilidad para Neoplasias Foliculares de un 50%, Carcinoma Medular de un 40%, y Carcinoma Papilar 29%.

- La Especificidad en cambio es superior para la patologia neoplasica, del 100% para Carcinoma Medular, 99.6% para Carcinoma Papilar, 94% para Neoplasias Foliculares, mientras que para el Bocio Coloide es del 57%.

- La mayor prevalencia es de Bocio coloide (61%), seguida de Neoplasias Foliculares (23%), Carcinoma Papilar (7.7%) y Carcinoma Medular (2.2%).

- El Valor Predictivo Positivo muestra valores similares en todos los casos: 74% para Bocio Coloide, 72% para Neoplasia Folicular, 88% para Carcinoma Papilar y 91% para C. Medular.

- El Valor Predictivo Negativo es tambien elevado en todos los casos: 88% para Bocio Coloide, 86% para Neoplasia Folicular, 95% para C. Papilar y 99% para C. Medular.

#### 4.- COMPARACION DE LAS TECNICAS

Cuando se comparan las tecnicas diagnosticas entre si (Figura 22), se observa que mientras que las técnicas morfológicas tienen sensibilidades mayores, la especificidad diagnostica que resulta en cuanto a malignidad es muy baja, comparando con la PAB que tanto en el grupo A como en el B tiene especificidad diagnostica alta. En la Figura 23 observamos la comparacion de los valores predictivos, y se ve que mientras que el valor predictivo negativo es similar, la eficacia y el valor predictivo positivo son mucho mas bajos en los estudios morfologicos.

#### 11. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO. PUNCIONES REPETIDAS

Los resultados de las punciones repetidas los podemos ver en la Tabla XIII, se hizo una 2ª puncion en 268 pacientes, una 3ª puncion en 105, una 4ª puncion en 47.

Los resultados obtenidos en las punciones repetidas son los siguientes:

\* En 268 casos que se hizo una 2ª puncion:

- Se mantuvo el diagnostico de benignidad en 215 (81%).
- Cambio el diagnostico a citologia sospechosa (Neoplasia Folicular) en 23 (9%).
- En 2 casos (0.7%) la 2ª citologia fue de malignidad, que se confirmo histologicamente: 1 con citologia inicial de Tiroiditis y 2ª de Linfoma y 1 caso con citologia inicial de Bocio Coloide y 2ª de Carcinoma Medular.
- Se mantuvo el diagnostico de citologia sospechosa en 17 casos (6.5%).
- Se modifico el diagnostico de sospechosa a benignidad en 7 casos (3%).

\* En 105 pacientes se repitio una 3ª puncion:



- El diagnostico de benignidad no se modifico en 97 (93%)
- Cambio el diagnostico de citologia benigna a sospechosa en 7 casos (7%)
- No aparecio ninguna citologia de malignidad

\* En 47 casos se realizo una 4ª puncion:

- No se modifico el diagnostico de benignidad en 45 (96%)
- Cambio de benignidad a sospechosa en 1 caso (2%)
- Cambio de sospechosa a maligna en 1 caso (2%), paso de ser diagnostico de Neoplasia Folicular a Carcinoma Medular, que se confirmo histologicamente.

\* En 15 casos se realizo una 5ª puncion, sin existiesen modificaciones.

\* En 3 casos se realizo una 6ª puncion, sin que apareciesen cambios diagnosticos.

\* En 2 casos se realizo una 7ª puncion sin modificaciones

## **12. DESCRIPCION PARTICULAR EN LOS BOCIOS MULTINODULARES**

Se diagnostico de Bocio Multinodular mediante gammagrafia con Tecnecio 99 a 263 pacientes (21%).

### **CARACTERISTICAS CLINICAS:**

No hubo ningun caso de bocio multinodular en menores de 20 años, y se mostro como una patologia mucho mas frecuente en mayores de 60 años, en los que supuso el 44% de los diagnosticos frente a un 21% en los pacientes de edades comprendidas entre 20-59 años.

La mayoria de los casos tenian un tamaño superior a 4 cms (81%), y suponen la mayoria de la patologia nodular que tiene tamaño superior a 4 cms (92%)

En cuanto a la consistencia de los nodulos no hubo diferencias con el resto de patologia nodular, el hallazgo mas habitual a la exploracion fue la consistencia semidura.

#### **CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS MORFOLOGICOS:**

Ecograficamente no se encontrado diferencias significativas con el resto de nodulos, ya que en la mayoria de casos la ecografia mostro nodulos solidos (41%), mixtos en un 32% y muy bajo porcentaje de quistes (5%).

Las alteraciones radiologicas fueron mas frecuentes en los bocios multinodulares (44%) frente a los nodulos unicos (22%), en forma de desviacion traqueal y/o componente intratoracico.

#### **RESULTADOS DE LA PAB:**

En cuanto a la citologia fue mayor el porcentaje de Bocio Coloide (Figura 4), que en los nodulos unicos, con similar frecuencia de malignidad, pero siendo el diagnostico de neoplasia folicular muy poco frecuente en los bocios multinodulares. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la obtencion de material apto para estudio citologico, que fue de un 99% en multinodulares, frente a un 98% en nodule solitario.

#### **RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOLOGICO:**

\* Se operaron 100 pacientes con Bocio Multinodular, de los cuales 72 se intervinieron por presentar signos de compresion local y los 28 restantes por el diagnostico citologico de sospecha o de malignidad.

\* Los resultados histologicos quedan reflejados en la **Figura 24**, en la que observamos:

- No hemos encontrado ninguna diferencia en cuanto a la frecuencia de malignidad entre los bocios multinodulares y los nodulos unicos.

- No hay diferencias tampoco en cuanto al tipo de carcinoma, ya que aunque es mas frecuente en los B. Multinodulares el C. Anaplasico y el Linfoma, la diferencia que existe con los nodulos unicos no es significativa.

- Si existen diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) en lo que se refiere a la prevalencia de Adenoma Folicular, que es mucho mayor en los nodulos unicos. La prevalencia de Bocio Coloide es muy superior en los B. Multinodulares que en los nodulos unicos, siendo tambien esta diferencia estadisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

\* Cuando se compara la concordancia citohistologica entre los Nodulos solitarios y B. Multinodulares la concordancia global muestra un mayor porcentaje de Falsos Negativos en los B. Multinodulares, de un 4% frente a un 1.37% en los nodulos unicos. No existen en cambio Falsos positivos en los B. Multinodulares.

#### **PUNCIONES REPETIDAS:**

Se repitio la PAB en 78 pacientes diagnosticados de B. Multinodular, sin que se encontrase ningun nuevo caso de malignidad, y siendo minimas las modificaciones citologicas, ya que solamente cambio el diagnostico en 6 pacientes, en 4 de ellos paso de benignidad a neoplasia folicular y en 2 de ellos el cambio fue a la inversa, es decir de neoplasia folicular a benignidad.

#### **13. EVALUACION ESPECIFICA DE LAS CITOLOGIAS DIAGNOSTICAS DE PROLIFERACION FOLICULAR BENIGNA**

Se incluyen en este grupo a aquellas citologias diagnosticas de Bocio Coloide, pero en las que existe gran proliferacion de celulas Foliculares, pero sin características de Neoplasia Folicular, por lo que se consideran dentro del grupo de citologias benignas.

Encontramos un total de 120 casos con este diagnostico citologico (9.5%).

#### **CARACTERISTICAS CLINICAS**

No encontramos ningun caso en menores de 20 años. La distribucion en el resto de edades fue similar: un 11% en el grupo de 20-59 años y un 12% en mayores de 60 años.

No observamos dependencia entre las características físicas de los nodulos y el diagnostico citologico de proliferacion folicular benigna.

#### **CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS:**

\* Ecograficamente: dentro de este grupo de citologias la imagen ecografica no ha mostrado características particulares, ya que se distribuyen por igual entre solidos (46%) y Mixtos (33%) con un comportamiento similar a las citologias de Bocio coloide en las que un 41% son solidos y un 26% son mixtos.

\* Gammagraficamente la forma mas comun de presentacion es como nodule frio (70%).

#### **RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOLOGICO:**

Se operaron 34 pacientes con citologia de Proliferacion Folicular benigna, de ellos en 7 casos el diagnostico fue de Adenoma Folicular, en 3 de Tiroiditis y en 1 de Carcinoma Folicular, el resto fueron Bocios Coloides.

En la **Figura 25** podemos comparar los resultados histologicos de este grupo, con los obtenidos en las citologias de Bocio Coloide y de Neoplasia Folicular, observando que la distribucion histologica en los casos diagnosticados como Proliferacion folicular es totalmente superponible a la de los diagnosticos de Bocio Coloide.

**PUNCIONES REPETIDAS:**

Se repitió la punción en 67 casos, en los cuales persistió el diagnóstico en 24 (36%), se modificó a Bocio Coloide en 29 (43%), y cambió a Neoplasia Folicular en 14 (21%).

Si se compara con las punciones repetidas en los diagnósticos de Bocio Coloide (**Figura 26**), en estas últimas la modificación a Neoplasia Folicular se dio con menor frecuencia (6%), aunque esta diferencia no resulta significativa.

## DISCUSSION

## 5. DISCUSION

Con el presente estudio hemos pretendido mejorar nuestros conocimientos sobre las características clínicas de la patología nodular tiroidea en general y los tumores tiroideos en particular, además de valorar la eficacia de las técnicas diagnósticas utilizadas en nuestra práctica clínica habitual, definiendo eficacia como la capacidad para realizar el diagnóstico de aquellos nodulos tiroideos que son tributarios de intervención quirúrgica con el fin de evitar cirugía innecesaria.

Se ha descrito una prevalencia de Nodulos tiroideos de un 4-7% de la población general<sup>5</sup>. La incidencia de la patología nodular esta relacionada con el sexo y la edad, siendo mucho mas frecuente en mujeres<sup>5</sup> y con incremento progresivo a medida que aumenta la edad<sup>6</sup>. En nuestra serie se comprueba el claro predominio en el sexo femenino, ya que hay una relación Mujer/Varon de 10/1. En lo referente a la edad hay un aumento progresivo en el número de pacientes con nodulos tiroideos a medida que aumenta la misma, estando el mayor grupo en las edades comprendidas entre la tercera y sexta década de la vida, observandose un descenso a partir de los 60 años, al contrario de lo descrito por Tunbridge<sup>6</sup> que observo una prevalencia máxima de patología nodular en la séptima década de la vida. Al evaluar este resultado se debe tener en cuenta un posible sesgo difícil de cuantificar, y es que aquellos pacientes residentes en zonas endémicas de bocio pueden no consultar por este problema tan habitual en su comunidad, sobretodo la población de mayor edad, ya que las nuevas generaciones tienen una mayor tendencia a acudir a consulta médica.

Cuando se evalúa separadamente por sexo en los varones ocurre lo contrario, es decir la patología nodular es más frecuente en las dos primeras décadas y va disminuyendo a medida que aumenta la edad.

En lo que se refiere a malignidad se ha descrito que aparece en un 10-20% de los nodulos tiroideos en los que no existen antecedentes de exposición a radiaciones<sup>15</sup>. En nuestra serie solo un 6.7% de los nodulos estudiados fue maligno, considerando como malignidad aquella que se demostró en el estudio histológico. Si se evalúa la prevalencia de malignidad solo en los nodulos intervenidos, ha sido en nuestra serie de un 21.5%.

Dada esta baja frecuencia de malignidad en los nodulos tiroideos el mayor problema diagnóstico es fundamentalmente el detectar aquellos nodulos que sean malignos y que por tanto sean tributarios de intervención quirúrgica, aunque existen también una serie de condicionantes clínicos que indican la operación independientemente de la etiología, tal como ocurre en aquellos casos en los que hay compromiso de espacio.

Clásicamente se ha descrito que algunas características clínicas de los nodulos tiroideos pueden hacer sospechar la presencia de malignidad, estas son antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes, historia familiar de carcinoma tiroideo, extremos de edad, varones, síntomas compresivos locales fundamentalmente parálisis recurrencial, consistencia dura y presencia de adenopatías y nódulo único. Actualmente se considera que las características clínicas no son un método fiable para diagnosticar malignidad, por lo menos en estadios iniciales de la misma<sup>46,3</sup>, aunque existen autores que justifican la cirugía en base únicamente a criterios clínicos de malignidad<sup>141,142,143</sup>.



En lo referente a la edad se ha considerado característica de sospecha a los grupos extremos de edad, es decir a los jóvenes y a los ancianos. Actualmente se ha demostrado que en los ancianos no hay mayor incremento de carcinoma tiroideo que en otras edades<sup>23,143</sup>,. En nuestra serie no hemos encontrado tampoco un incremento notorio de carcinoma tiroideo en los pacientes mayores de 60 años, ya que aunque el porcentaje de malignidad es superior a los otros grupos de edad, excepto los jóvenes, la diferencia que existe no es significativa y por tanto no hay criterios para considerar que por si sola la edad mayor de 60 años sea un indicador de malignidad.

Si que hemos encontrado una importante asociacion entre neoplasia en general y malignidad en particular en los menores de 20 años, en los que la frecuencia de carcinoma fue 1.66 veces superior (17.5% frente a un 6% en el resto de grupos de edad), sin que en ninguno de los casos se recogieran antecedentes de radiacion. Esta observacion sugiere la posibilidad de que la edad por si misma sea un factor de riesgo para desarrollar carcinoma tiroideo En este sentido existe aun mucha controversia, mientras que algunos autores opinan que la edad menor de 20 años es un importante indicador de malignidad<sup>143,20</sup> otros no lo consideran como criterio de sospecha "per se"<sup>23,142,144</sup>, quizia porque el numero de jóvenes que evaluan es escaso.

Otro factor a tener en cuenta es el Sexo, se ha descrito que los nodulos tiroideos en varones tienen mayor probabilidad de ser malignos<sup>18</sup>, aunque el carcinoma tiroideo al igual que la patologia nodular es mas frecuente en mujeres<sup>3</sup>. Aunque hay autores que no consideran que el ser varon aumente la probabilidad de malignidad<sup>144</sup>. En nuestro estudio la frecuencia de carcinoma tiroideo fue mayor en mujeres que en varones, pero la prevalencia del mismo fue el

doble en varones operados (40% frente a un 19% en mujeres). Segun estos datos consideramos que en un varon un nodule tiroideo tiene mayor probabilidad de ser maligno, y por tanto el sexo varon debe considerarse como criterio clinico de sospecha de malignidad.

Sin embargo cuando estas diferencias en cuanto al sexo se estudian por grupos de edad, observamos que mientras permanecen en edades adultas, desaparecen en los jovenes, en los que no encontramos diferencias significativas, en contra de lo publicado por Belfiore<sup>20</sup>. Ello quiza podria explicarse por la influencia que las hormonas sexuales puedan tener sobre la formacion y desarrollo de los tumores tiroideos, la cual hoy en dia aun no esta definida<sup>21</sup>.

La exposicion a radiaciones ionizantes parece ser un factor de riesgo bien documentado para desarrollar carcinoma tiroideo<sup>46,9,145</sup>. En nuestra serie ninguno de los pacientes estudiados tenia antecedentes en este sentido, luego no podemos valorar la influencia que este factor pueda tener.

No encontramos ninguna relacion entre historia familiar de patologia tiroidea y aparicion de nodulos tiroideos en general, ni carcinoma en particular. Solamente ha habido un caso con antecedentes de Carcinoma Medular y elevacion de Calcitonina, que demostro histologicamente ser un Carcinoma Medular.

Algunos autores<sup>3,146</sup> han señalado que las características de los nodulos a la exploracion no son un indicador fiable para predecir malignidad, sin embargo nosotros hemos encontrado asociaciones significativas entre nodulos de consistencia dura y malignidad y nodulos de tamaño pequeño (< 2 cm) y malignidad, luego es posible que estas características clinicas sean útiles para orientar el diagnostico de malignidad, y de hecho cuando valoramos la influencia de estas en aquellos nodulos de citologia



sospechosa, encontramos que aquellos de consistencia dura tienen mas del doble de probabilidad de ser malignos. Este hallazgo ha sido tambien puesto de manifiesto en otras series<sup>147</sup>, y el dato mas curioso que es la asociaci3n de malignidad con tama1o pequeno del n3dulo ha sido ya referido por Stavric<sup>170</sup> en cuyo serie hay tambien mayor frecuencia de carcinoma en los nodulos menores de 3 cm. El problema en la evaluaci3n de estas caracteristicas cl3nicas es que son unos par3metros subjetivos y su definici3n es poco imparcial y depende mucho del cl3nico.

Otra consideracion a tener en cuenta es la multinodularidad, y en este sentido el primer problema es el establecer la presencia de varios nodulos por la simple exploracion f3sica, ello no es facil y es un criterio muy subjetivo, por tanto la condicion de multinodularidad ha de ser definida mediante estudios morfol3gicos y/o histol3gicos<sup>4,67,148,149</sup>.

En segundo lugar clasicamente se ha considerado que la multinodularidad "per se" disminuye la probabilidad de malignidad<sup>150,149</sup> y de hecho la mayoria de la literatura se refiere al estudio del n3dulo solitario. En nuestra serie no hemos encontrado ninguna diferencia significativa en la frecuencia del diagnostico de malignidad tanto citologico como histologico entre Nodulos unicos y Bocios Multinodulares, y en este sentido ya otros autores han publicado datos similares<sup>52,151,152</sup> luego la actitud diagnostica ante un Bocio Multinodular ha de ser an3loga a la del n3dulo 3nico.

Los bocios multinodulares aparecen con mayor frecuencia en zonas end3micas con deficit de iodo<sup>149</sup>, y se ha descrito que existe una correlacion entre bocio end3mico y carcinoma tiroideo<sup>14,27</sup> sobretodo con el carcinoma Folicular y anapl3sico. Nosotros al evaluar tipo de carcinoma tampoco observamos diferencias significativas en los multinodulares

con respecto a los nodulos únicos, si existen estas diferencias en cambio con respecto a las neoplasias benignas (Adenomas Foliculares), mucho mas frecuentes estas ultimas en nodulos solitarios.

Si es de destacar en los bocios multinodulares la presencia de carcinoma oculto, que hemos encontrado en 3 casos que se han intervenido por presentar sintomas compresivos.

Con el fin de mejorar la valoracion de los nodulos tiroideos desde hace años se aplican una serie de técnicas para el estudio morfológico de la glándula, que son fundamentalmente la gammagrafia y la Ultrasonografia.

En el caso de los estudios isotópicos se ha descrito que en lo que a detección de malignidad se refiere proporcionan poca mas información que la exploración clínica<sup>3,60</sup>, ya que aunque la prevalencia de malignidad es teoricamente mas elevada en los nodulos frios, tambien es cierto que la mayoria de nodulos tiroideos son frios. Nuestra serie confirma estos resultados, y al evaluar la eficacia de la gammagrafia con Tc 99 en el sentido de diagnosticar malignidad, observamos que es una técnica de baja especificidad ya que da resultados positivos en gran número de pacientes no portadores de malignidad, por tanto tras la realizacion de una gammagrafia apenas se modifica la probabilidad de malignidad, incluso menos que al evaluar simplemente las características físicas, pues es un test diagnostico con muy bajo valor predictivo positivo, aunque si tiene un valor predictivo negativo elevado, es decir que la probabilidad de no malignidad en aquellos pacientes que no tienen un nodule frio es elevada. pero esto nos ofrece muy poca utilidad en la practica clinica habitual, ya que la mayoria de nodulos estudiados son nodulos frios.

Ante estos resultados nos planteamos que la realizacion de una gammagrafia con Tc99 carece de utilidad

en el protocolo diagnostico de los nodulos tiroideos, hecho ya apuntado por otros autores<sup>67,53,52,54</sup>. De hecho en nuestro estudio el resultado del estudio isotopico no ha tenido ninguna repercusión sobre la decision a tomar ante cada paciente.

Se ha planteado el realizar unicamente la gammagrafia en aquellos nodulos que tienen diagnostico citologico de sospecha, basandose en que dentro de este grupo estan las Neoplasias foliculares y que las que aparecen en los nodulos calientes son adenoma foliculares benignos y no precisan intervencion quirurgica<sup>152,67</sup>. Este hecho no parece demostrarse en nuestro estudio pues hemos encontrado por una parte que hay mayor porcentaje de neoplasias foliculares en nodulos frios, y por otra parte al analizar si las características gammagraficas podian ayudar a definir malignidad entre los nodulos sospechosos, no encontramos diferencias significativas entre ser nódulo frio o caliente, hecho que concuerda con lo descrito por otros autores<sup>146</sup>.

A la vista de estos resultados creemos que no es util la realizacion de estudio isotópico, ni aun en aquellos casos de citologia sospechosa, y que este estudio estaria solamente indicado en aquellos casos con hiperfuncion tiroidea comprobada para determinar si se trata de un bocio nodular o bien una enfermedad de Graves y tambien en aquellos casos de nódulos supratiroides sospechosos de quiste tirogloso, para comprobar la indennidad anatomica y funcional del tiroides.

Con la Ecografia tiroidea se plantea el mismo tipo de problemática, es decir no existen criterios ecográficos claros para definir malignidad<sup>71,75,72</sup>. Aunque los nodulos quisticos se han considerado como benignos, tambien se ha descrito en ellos la presencia de carcinoma<sup>46</sup>, los nodulos solidos se consideran con mayor probabilidad de malignidad<sup>69</sup> y quedan sin clara definicion los nodulos mixtos. Entre

nuestros pacientes no encontramos ninguna diferencia significativa en cuanto a malignidad entre nodulos sólidos y mixtos, si hubo diferencias significativas entre sólidos y quísticos, ya que en estos últimos la frecuencia de malignidad fue baja, aunque encontramos dos casos de cancer en quistes.

Resulta ser por tanto una tecnica muy sensible cuando se consideran tambien a los mixtos como criterio de malignidad, pero muy poco específica, y que tampoco nos ayuda a decidir terapeutica posterior, pues su realizacion no modifica apenas la probabilidad de que un nodule sea maligno (tiene un valor predictivo positivo bajo). Tampoco encontramos que las características ecograficas puedan ayudar a conocer entre los nodulos con citologia sospechosa a aquellos con mayor probabilidad de malignidad, ya que no encontramos diferencias significativas entre tipo de imagen ecografica y malignidad.

Ante estos resultados podriamos deducir que tampoco la ecografia es una técnica a aplicar en el estudio del nodule tiroideo, pero cabe plantearse que aunque es fundamental valorar la naturaleza maligna de un nodule, hay otra serie de criterios clinicos, que deben tambien ser considerados, como son el discriminar entre patologia local o difusa, externa o interna al tiroides, existencia de multinodularidad y sobretodo evaluar el tamaño del nodule y las modificaciones del mismo durante el tratamiento, circunstancias todas ellas dificiles de valorar por la mera exploracion física en la cual la objetividad es baja. En este sentido la ecografia se ha mostrado como la técnica mas util para detectar variaciones en la arquitectura tiroidea<sup>75,67</sup> y dado que su coste no es elevado creemos que debe seguir siendo utilizada sobretodo en el seguimiento de la patologia nodular.

A partir de 1960 comenzo a aplicarse la puncion aspirado con aguja fina (PAB) en el estudio de los nodulos tiroideos y desde entonces su uso ha tenido varias fases, una inicial de escepticismo y casi rechazo<sup>153,154,155</sup> y una segunda fase de absoluto entusiasmo<sup>113,156,157</sup>. En el momento actual es una técnica generalmente aceptada, pero que presenta algunas limitaciones. Valorar estas limitaciones y su eficacia diagnostica es lo que hemos pretendido en este estudio.

Sus ventajas son multiples, es barata, de sencilla realizacion, no traumática, facilmente repetible y sin apenas complicaciones. En nuestra serie no hemos tenido ninguna complicacion en 1258 pacientes puncionandos y realizando 3-4 aspiraciones por nodule.

Dado que la mayoria de los nodulos tiroideos se deben a patologia benigna, se usa la PAB como test de "screening" para seleccionar aquellos que son tributarios de cirugia. En este sentido numerosos autores han publicado los beneficios que se obtienen con su aplicación rutinaria, asi Hamberger<sup>115</sup> refiere un descenso del 25% de cirugia tiroidea tras la instauracion de PAB, con doble frecuencia de carcinoma tiroideo en los pacientes intervenidos. En nuestro pais otros autores han descrito resultados similares<sup>158,117</sup>. En nuestro Centro desde que comenzo a aplicarse la PAB de forma rutinaria en 1980, se ha incrementado el porcentaje de malignidad en los enfermos operados (observación no publicada).

A pesar de estas consideraciones la PAB tiene algunas limitaciones y creemos oportuno incidir en su valoracion.

En primer lugar los resultados de la PAB dependen de la **experiencia del citólogo** que evalua el aspirado. La experiencia del citologo se evalua en función del porcentaje de obtencion de material apto para estudio citológico<sup>159,111</sup>,

considerando que un aspirado debe contener por lo menos 10-15 grupos de epitelio folicular bien conservado<sup>23</sup>. El porcentaje de material no apto varia en la literatura de un 3-17%, y se ha descrito que va disminuyendo a medida que aumenta la experiencia del citologo<sup>46,92</sup>.

Se ha definido que se necesitan mas de 100-200 aspiraciones realizadas en corto periodo de tiempo y por lo menos 10 aspiraciones semanales, para mantener adecuadamente la habilidad en esta técnica<sup>67</sup>, y otros consideran necesario el tener mas de 4 años de experiencia<sup>114</sup>.

Un punto de discusion es el definir quien debe realizar la PAB, y en general la mayoria de autores describen unos mejores resultados cuando es el propio citologo el que realiza la puncion<sup>114,160,161,93</sup>. Las ventajas derivadas de esta actitud son una mejora en la preparacion de las muestras y por tanto en la calidad de los aspirados y la obtencion de una mayor informacion clinica que se obtiene con el contacyto directo y con el examen "in situ" de la lesion, aunque otros autores describen similares resultados cuando la puncion ha sido realizada por clinicos<sup>115,162</sup>.

En nuestro estudio contamos con un citologo que cumple las características antes descritas como necesarias, es decir mas de 10 aspiraciones semanales, mas de 4 años de experiencia y que realiza personalmente la PAB, lo cual se confirma por el bajo porcentaje de material no apto para estudio que encontramos, que es de un 1.6% o sea inferior al 7% que es lo que hoy en dia se considera aceptable<sup>114</sup>. Pues bien evaluando estos resultados segun periodos no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al porcentaje de material idóneo, que se ha mantenido similar en todos los periodos, hay por tanto que plantearse que esta es una limitacion inherente a la técnica, si bien no muy importante, ya que se presenta en bajo porcentaje.



Los falsos positivos y negativos de la tecnica dependen tambien de la experiencia del citologo, aunque no solamente de este factor como algunos autores propugnan<sup>163</sup>. Nosotros al evaluar los porcentajes de falsos positivos y falsos negativos en los distintos periodos tampoco hemos encontrado ninguna diferencia a medida que aumenta la experiencia, por tanto ademas de este factor deberan tenerse en cuenta otras consideraciones.

Los falsos positivos considerando como tales unicamente a los aspirados diagnosticos de malignidad que histologicamente muestran ser benignos, es decir excluyendo a las lesiones sospechosas, son muy poco frecuentes y no suponen una limitacion muy valorable de la PAB, los datos publicados oscilan entre un 0-8%<sup>164,93,165</sup>, aunque existen series con porcentajes de falsos positivos de hasta un 17%<sup>110</sup> hecho que los autores atribuyen a la experiencia del citologo. En nuestra serie hemos encontrado 4 casos de falsos positivos, que suponen un 7.3% cifra que a pesar de ser comparable a los datos publicados, nos parece elevada, y que no podemos atribuir a la experiencia del citologo, ya que no encontramos variacion en los distintos periodos evaluados, luego este tipo de error debe considerarse como una dificultad intrinseca de la técnica, y puede estar en funcion del tipo de patologia.

Asi se ha descrito que las Tiroiditis Linfocitarias son la causa mas frecuente<sup>94,166,167</sup>, ya que la presencia de células atipicas y células de Hürthle puede parecer una neoplasia folicular, siendo tambien habitual la confusion diagnostica entre Linfoma y Tiroiditis<sup>99,101</sup>, y ademas dada la asociacion de tiroiditis linfocitaria y neoplasia se puede aun mas dificultar el diagnostico. En el último Simposio Internacional de Citologia en Diciembre de 1989<sup>161</sup>, hay varios citologos que expresan una imposibilidad para distinguir tiroiditis de linfoma unicamente por criterios citologicos

y que precisan técnicas de inmunohistoquímica aplicadas a PAB para realizar este diagnóstico. Para evitar este tipo de error se cuenta con la determinación de anticuerpos antitiroideos, pero estos pueden no ser positivos en las tiroiditis, y de hecho Hawkins<sup>158</sup> postula que la PAB puede ser una forma más sensitiva de diagnóstico que los test inmunológicos. En nuestra experiencia un 26% de las tiroiditis tenía anticuerpos negativos.

En nuestros casos de falsos positivos 2 de ellos han sido tiroiditis linfocitarias diagnosticadas citológicamente como Linfomas, y otro de ellos fue en una paciente portadora de leucemia linfoblástica con aspirado diagnóstico de infiltración blástica y que resultó ser una tiroiditis.

Otro de los casos positivos fue un Adenoma Folicular diagnosticado como Carcinoma Papilar. Este tipo de discrepancias se ha descrito que son debidas a la presencia de inclusiones intranucleares, que aunque son características de C. papilar no son patognomónicas del mismo, pues pueden también aparecer en Tiroiditis, neoplasias foliculares y C. Medular<sup>114</sup>, pero este no suele ser una causa habitual de error diagnóstico.

Cuando se considera los falsos positivos teniendo en cuenta a las citologías sospechosas, el porcentaje aumenta mucho y se ha descrito de hasta un 24%<sup>117,113</sup>, aunque ello está en función del porcentaje de neoplasias foliculares que exista en la serie evaluada, y del porcentaje de estas que hayan sido operadas, ya que muchos autores no operan a las citologías de neoplasia folicular. En nuestros datos obtenemos en este caso un porcentaje de falsos positivos muy alto, de un 63%, pero el porcentaje de neoplasias foliculares en nuestra serie es también muy elevado de un 14%, y se operan la mayoría (152 de 164). Cuando comparamos con otros autores con un estudio de similares características, es decir con elevada frecuencia de Neoplasias foliculares y que sean intervenidas, los

resultados obtenidos son similares, asi en la serie de Hsu<sup>165</sup> con un 8% de diagnosticos citologicos de neoplasia folicular y todas ellas operadas el porcentaje de falsos positivos es del 58%, Rosen<sup>168</sup> con 37% de neoplasias foliculares todas ellas operadas publica un porcentaje de falsos positivos de un 60%, otros autores con cifras similares de neoplasias foliculares<sup>111,169</sup>, operan a una baja proporcion de las mismas y por tanto los datos no son equiparables.

Cuando se incluyen las lesiones sospechosas en esta valoracion quiza deberia modificarse el criterio de falsa positividad, es decir considerando positividad para diagnostico de neoplasia en general, no solo para malignidad, en este sentido se modificarian mucho los resultados, asi en nuestra serie pasaria de un 63% de falsos positivos para malignidad a un 15% de falsos positivos para neoplasia.

Los **Falsos Negativos** son el mayor problema de la PAB, en primer lugar porque no estan lo suficientemente evaluados, ya que al ser el diagnostico citologico el que justifica la intervencion se operan muy pocos nodulos benignos y por tanto no existe confirmacion histologica de las citologias benignas, y si se tiene en cuenta que la mayoria de nodulos puncionados son citologicamente benignos, el porcentaje de falsos negativos que se evalua habitualmente es bajo.

Se ha descrito que el porcentaje de falsos negativos ha de ser inferior al 10%<sup>92</sup>, en las distintas series revisadas estos resultados varian del 2-12%, aunque tambien esta cifra esta en funcion del numero de nodulos con citologia benigna que se operen. Asi hay autores que operan un pequeno porcentaje (inferior al 15%) de nodulos benignos<sup>170,113,111,169,113</sup>, mientras que otros publican un mayor porcentaje de operados con citologia benigna (de 15-30%)<sup>108,158,165</sup>, y evaluando sus resultados se observa un menor numero de falsos negativos en

aquellos en los que el número de nodulos benignos operados es menor.

El porcentaje de falsos negativos depende tambien como se evaluen las citologias sospechosas, pero en sentido contrario a la falsa positividad, asi si las citologias sospechosas se consideran dentro de malignidad, disminuyen los falsos negativos.

Cuando valoramos nuestros resultados, el porcentaje de falsos negativos evaluando a las citologias sospechosas dentro de malignidad es del 4.3%, y teniendo en cuenta que practicamente la mitad de los pacientes operados lo fueron con citologia benigna, resulta ser un bajo porcentaje de falsa negatividad. Si las citologias sospechosas no se considerasen como malignas el porcentaje de falsos negativos se dobla y pasaria a ser del 9.8%.

Estos resultados han sido tambien relacionados con la experiencia del citologo, aunque en nuestros datos, al igual que para las características anteriores no hemos encontrado diferencias significativas en los distintos periodos evaluados, es mas el porcentaje de falsos negativos ha ido aumentado en los distintos periodos, probablemente por un aumento progresivo en el número de pacientes estudiados y en el número de pacientes operados, ya que en el primer periodo evaluado encontramos que el número de pacientes estudiados fue de un 50% inferior a cualquiera de los otros periodos posteriores. Este hecho puede apoyar la idea anterior de que los falsos negativos estan poco evaluados y dependen del número de pacientes operados con citologia benigna.

A pesar de esta consideración cabe pensar que tambien los falsos negativos son un problema intrínseco de la técnica, como ya algunos autores han comentado<sup>161</sup>, ya que los Falsos negativos suelen ocurrir en un grupo de situaciones dificiles de obviar.

La causa mas frecuente de falsos negativos son los denominados carcinomas tiroideos ocultos, que son tumores de tamaño microscópico y que se diagnostican casualmente en el estudio histologico de la pieza, por tanto son muy dificiles de diagnosticar mediante PAB. Se ha publicado una frecuencia de carcinoma tiroideo oculto de un 3.5-11%<sup>23</sup> en población no radiada. El tipo de carcinoma que aparece con mayor frecuencia en forma de carcinoma oculto es el C. Papilar. Nosotros nos hemos encontrado que 4 de los 8 casos de falsos negativos, han sido tumores microscopicos de un diámetro inferior a 3 mm , 3 de ellos Carcinomas papilares asociados a bocio multinodular y uno de ellos un carcinoma Medular con elevacion de Calcitonina plasmática y familiar de C. Medular.

Estos casos quizas no deban de considerarse como errores diagnosticos de la puncion aspirado biopsia, ya que son hallazgos casuales de la histologia. En ese supuesto los falsos negativos disminuyen a la mitad en nuestro estudio, ya que serian de un 2.3%, de hecho algunos autores<sup>156</sup> no valoran el carcinoma tiroideo oculto como falso negativo.

Otras causa fecuente de falsos negativos, son Los Quistes, ya que en ellos hay mayor dificultad para la obtencion de material apto para estudio y por tanto mayor posibilidad de perdida de diagnosticos y de falsos negativos<sup>46,111</sup>, aunque en este sentido nosotros no hemos encontrado diferencias, quizas porque el porcentaje de material no válido es muy bajo. Se ha descrito en un mismo estudio<sup>168</sup> un porcentaje de falsos negativos, de un 17% en quistes, frente a un 5% en nodulos sólidos. En nuestros casos solo uno de los falsos negativos fue quístico, y fue ademas un nodule que sufrio un traumatismo y tenia un hematoma peritiroideo, con lo cual la dificultad diagnostica era aun mayor.

Otro de los motivos de mayores falsos negativos en los quistes es la posibilidad no infrecuente de degeneración quística que pueden sufrir los carcinomas tiroideos, fundamentalmente esto ocurre con el carcinoma papilar. Por tanto ante un quiste tiroideo se propugna que una vez vaciado se realice una nueva aspiración sobre el componente solido que pueda permanecer<sup>141</sup>.

Otro de los motivos de falsa negatividad son los nodulos pequeños menores de 1 cm, en los que la obtencion del aspirado es difícil<sup>99</sup>, en este sentido nosotros hemos encontrado un dato curioso y que es existe una relación entre nódulo de pequeño tamaño y malignidad en los resultados histológicos, relacion que sin embargo se invierte al comparar con los diagnosticos citologicos, quiza por una mayor dificultad para obtener una muestra mas representativa, aunque no encontramos relacion entre nodulos pequeños y proporción de material no válido.

El carcinoma papilar es el tumor que mas frecuentemente causa falsos negativos y nuestra serie asi lo apoya, ya que 5 de 8 han sido Carcinomas Papilares. Ello ocurre por los motivos que he comentado previamente y ademas es un tipo de tumor que puede manifestarse en los aspirados sin sus características mas típicas, y de hecho varios autores cuestionan la teórica facilidad para diagnosticarlo mediante PAB<sup>114,171</sup>.

Por último encontramos que en los diagnosticos citológicos hay un espectro de anormalidades que no permiten su clasificacion concreta en Benignidad y Malignidad, y que se denominan **Citologias sospechosas**. En este grupo se plantean varios problemas.

En primer lugar hay una disparidad entre los distintos autores en establecer los criterios de citologia sospechosa, asi hay series en que las Neoplasias Foliculares no se considerann sospechosas y se denominan Indeterminadas<sup>160,142,179</sup>,

otros autores como Harsoulis<sup>110</sup> considera a las Neoplasias foliculares como benignas, pero a las Neoplasias de Hürthle como sospechosas, aunque la mayoría de series consultadas<sup>159,115,162,166,114</sup>, incluye en este grupo al igual que nosotros a aquellos diagnosticos de atípias celulares y fundamentalmente al grupo de Neoplasias Foliculares.

En segundo lugar hay una diferencia de criterios en lo que se refiere al diagnostico histologico de carcinoma Folicular, pues aun se debate que la invasion capsular sea criterio de carcinoma. Nosotros consideramos que cuando hay invadsion capsular y/o vascular se trata de un carcinoma folicular, mientras que autores como Stavric<sup>170</sup> solo diagnostican carcinoma si hay invasion vascular, por tanto las concordancias obtenidas en las distintas series no pueden ser del todo comparables pues se basan en distintos criterios.

Y por último nos encontramos con las citologias diagnosticas de Neoplasia Folicular. En este grupo de citologias hay disparidad, ya que hay autores que defienden la posibilidad de diagnosticar carcinoma Folicular mediante citologia<sup>172,160,107</sup>, aunque la mayoría de citólogos y asi lo han expresado en el Simposium de Citologia de 1989 considera<sup>161</sup> que mediante PAB no puede diferenciarse benignidad de malignidad en las neoplasias foliculares. Tampoco se ha conseguido precisar este diagnostico mediante Biopsia con aguja gruesa<sup>173,125</sup>, ni mediante biopsia intraoperatoria<sup>128</sup>, ya que la diferenciacion entre adenoma y carcinoma solo puede hacerse por criterio histologico comprobandose la existencia o no de invasion capsular y/o vascular. Se ha intentado la cuantificación de DNA mediante estudios de citofotometria, pero se ha comprobado que tampoco sirve de utilidad es este sentido<sup>44</sup>. Por tanto y dado la imposibilidad de diferenciación creemos que la postura mas idónea es la intervencion ante todo nodule con diagnostico citologico de neoplasia folicular.

Se ha descrito que en este tipo especial de diagnostico, no se logra mejorar con la PAB el rendimiento proporcionado por la clinica<sup>174</sup>, pero esta limitación no niega el valor de la PAB como metodo de selección quirúrgica, ya que permite el diagnostico de neoplasia, asi en nuestra serie el diagnostico correcto de neoplasia mediante PAB lo hemos encontrado en el 85% de los casos. La opinion general es que un adenoma folicular es criterio de intervención<sup>161,114,175,176</sup> aunque hay otros autores para los que operar un Adenoma Folicular asintomático no es mas necesario que operar un Bocio simple<sup>142</sup>, ya que no se conoce el potencial maligno del bocio comparado con el adenoma.

Hemos de tener en cuenta ademas que dentro de las citologias sospechosas se ha descrito un porcentaje no despreciable de malignidad entre un 15-30%<sup>108,146,168,177,178</sup> cifra comparable a la obtenida por nosotros, que ha sido de un 16.4%, estas cifras pueden justificar la intervención.

Nosotros hemos valorado una serie de parámetros clinicos, que han mostrado relaciones significativas con malignidad en nuestro estudio, tales como son edad menor de 20 años, sexo varon, consistencia dura del nodule y tamaño pequeño, y otros parámetros que se considera en la bibliografia que aumentan la probabilidad de malignidad, tales como nodule gammagraficamente frio y ecograficamente solido, a pesar de que nosotros no hemos encontrado en estos últimos asociacion con malignidad. El analisis de estas características tanto individualmente como asociadas entre si nos ha mostrado que unicamente la consistencia del nodule puede tener un valor predictivo de malignidad en los nodulos sospechosos, sin que ninguno de los otros factores pueda ayudarnos a mejorar la precision diagnostica. Este hecho ya ha sido reseñado por Gharib<sup>146</sup> y otros<sup>175</sup>, pero ellos no encuentran relación, ni siquiera con las características clinicas.



Dentro de este grupo de citologías sospechosas se incluyen también los aspirados en los que se observan áreas de proliferación folicular de un carcinoma papilar, atipias celulares... y esta disparidad en la clasificación hace también que los resultados en las distintas series no sean del todo comparables.

También se pueden incluir en este grupo a las hiperplasias microfoliculares de los bocio adenomatosos, para lo cual y con el fin de mejorar en la precisión diagnóstica algunos autores<sup>113,117</sup> han intentado establecer diferentes grupos, según la cantidad de coloide que el aspirado contenga, la celularidad y la presencia o no de atipias celulares. El grupo I sería aquel con gran cantidad de coloide, el grupo II con escasa cantidad de coloide, pero sin atipias celulares y el grupo III sin coloide y con atipias celulares, comprobándose en el estudio histológico, que en las de grupo III fue más frecuente el hallazgo de adenoma y carcinoma, siendo estos mínimos en los grupos I y II.

En nuestro estudio existe un diagnóstico histológico denominado Bocio Coloide con hiperplasia folicular, que se caracteriza por presentar una proliferación de células foliculares sin atipia, pero no en la suficiente cantidad para ser diagnosticado como Tumor Folicular. Este diagnóstico se ha considerado como benigno y por tanto no se ha indicado la intervención por motivos citológicos. En aquellos casos en los que se han operado por otros motivos comparamos los resultados histológicos con los obtenidos en las citologías de Bocio Coloide y de Neoplasia folicular y hemos observado que los resultados han sido del todo superponibles a los del Bocio Coloide, incluso con menor proporción de adenomas foliculares, si bien es cierto que el número total de casos es escaso.

Ante este grupo diagnostico hemos justificado un seguimiento mas estricto mediante punciones repetidas comprobando, aunque el número es muy bajo que un porcentaje no desdeñable (21%) y superior a las de Bocio Coloide, aunque sin significación estadística, modifíco el diagnostico citológico hacia neoplasia folicular. Por ello y a pesar de que hemos comprobado un comportamiento muy similar al del Bocio Coloide quiza si justifica el mantener un seguimiento con controles mas estrictos.

A pesar de todas estas limitaciones descritas **La Eficacia diagnostica** de la PAB evaluada en términos de Sensibilidad y Especificidad se ha publicado que oscila entre un 57%-93% de Sensibilidad<sup>67,179,158,113</sup> y un 70-98% de Especificidad en lo que a detección de malignidad se refiere. Estos valores varían en función de que las citologías sospechosas se incluyan o no dentro de la categoría de malignidad, así cuando se utiliza un amplio criterio de malignidad, es decir incluyendo a las sospechosas como malignas, se aumenta la Sensibilidad, pero se disminuye la especificidad. También varían estos valores en función de la metodología utilizada

Nosotros hemos valorado estos parámetros según 3 criterios: Un criterio amplio de malignidad incluyendo sospechosos (Grupo B) y un criterio estricto de malignidad (Grupo A), y en este sentido nuestros resultados son comparables en cuanto a comportamiento con lo descrito por otros autores, es decir en el primer supuesto aumenta mucho la Sensibilidad, pero con disminución importante de la especificidad. Lo que varía en nuestros datos con respecto a lo publicado, son las cifras es decir en el Grupo A la Sensibilidad es inferior a las cifras habitualmente publicadas y en el Grupo B es la Especificidad la que muestra valores mas bajos que los descritos en la literatura en general, y ello es así por el gran porcentaje de

Neoplasias foliculares que hay en nuestra serie, autores que publican una cifra de tumores foliculares similar a la nuestra<sup>179</sup> muestran resultados similares. La importancia de la frecuencia de tumor folicular, se manifiesta en los cambios tan bruscos de resultados en los dos grupos, así pasamos de cifras de Sensibilidad de un 60% en el Grupo A a un 90% en el grupo B, y de Especificidad del 98% en el grupo A al 57% en el Grupo B, teniendo en cuenta que un 39% de pacientes operados lo fue por citología sospechosa.

Por ello hemos evaluado un tercer criterio, que denominamos Grupo C, valorando la eficacia de la técnica para el diagnóstico de neoplasia. Bajo esta óptica se obtienen unos resultados similares de Sensibilidad y Especificidad, en ambos casos superiores al 80%. Ya hay varios autores<sup>180,159,107</sup> que evalúan la eficacia de la Punción aspirado en este sentido.

Pero el problema para esta forma de evaluación de la PAB es que no todos los pacientes estudiados se interviene, es decir no hay confirmación del test en el total de pacientes puncionados, y además la propia PAB es uno de los criterios que justifican la intervención, por ello en este estudio se pueden producir dos tipos de sesgo: Sesgo por razonamiento circular, ya que uno de los determinantes para catalogar a los pacientes es el propio resultado del test y sesgo por la realización del test de referencia, ya que una vez conocidos los resultados de la PAB ello influye en intensificar los estudios en aquellos que resultan positivos, por tanto se tiende a aumentar la Sensibilidad del test. Nosotros la hemos utilizado únicamente porque nos permite comparar nuestros resultados con el resto de la literatura.

Para evitar este tipo de problemas intentamos otro tipo de aproximación ya descrito en el método estadístico, mediante el cual lo que se intenta estimar los cánceres no diagnosticados, es decir los falsos negativos en los

pacientes con puncion negativa en los que no se confirma el diagnostico (falsos negativos no evaluados). Al realizar este segundo análisis, obtenemos que la Sensibilidad estimada es menor en los tres grupos considerados, pero se obtiene una elevacion de la Especificidad, asi en este análisis obtenemos unas cifras de Sensibilidad que oscilan de un 33-63% en el grupo de malignidad estricta, de un 68-92% si se incluyen las citologias sospechosas en malignidad y de un 52-86% para el diagnostico de neoplasia, mientras que la Especificidad ha sido superior al 90% en todos los grupos considerados.

Esta segunda estimacion es la que consideramos mas adecuada, aunque puede estar sesgada, ya que como la estimacion de los falsos negativos no evaluados se realiza en funcion de los falsos negativos encontrados en los operados y ya que estos han sido seleccionados por criterios determinados, este grupo de pacientes no es del todo representativo del grupo de los no operados, pero aun asi esta segunda estimacion tiene mayores visos de realidad que la que no ha tomado en cuenta a los pacientes no operados, ya que los resultados son similares a los obtenidos por aquellos que operan a toda la poblacion estudiada<sup>179</sup>.

Otros parámetros con mayor utilidad clinica son los valores predictivos, siendo el valor predictivo positivo la probabilidad de que un individuo con test positivo tenga realmente la enfermedad, y el valor predictivo negativo la probabilidad de que un sujeto con test negativo no tenga la enfermedad. En este sentido los resultados obtenidos por la PAB tanto de valor predictivo positivo como negativo son muy aceptables, superiores al 80% cuando se consideran solo las citologias sospechosas y para diagnostico de neoplasia. Cuando se incluyen las citologias sospechosas como malignas el valor predictivo postivo se reduce al 36%.

Así pues ante un paciente portador de nódulo tiroideo cuya citología es benigna podemos decir que tiene una probabilidad de un 95% de que efectivamente no hay malignidad. Cuando la citología es maligna la probabilidad de que realmente sea un carcinoma es del 93%, y cuando la citología es sospechosa la probabilidad de malignidad es solo de un 37%, mientras que en este último caso la de neoplasia es de un 80%.

Ante estos resultados la PAB se muestra como un técnica diagnóstica útil para malignidad, con cifras de Eficacia superiores al 80%, incluso en el caso de las citologías sospechosas.

Hemos evaluado también estos parámetros según tipo de patología encontrando que la Punción aspirado es una técnica mucho más sensible para patologías benignas (Bocio Coloide), que para las malignas, aunque para estas últimas es mucho más específica. Encontramos que la menor sensibilidad diagnóstica es la obtenida para el carcinoma papilar, coincidiendo en este sentido con otros estudios<sup>179</sup>, lo cual apoya la idea ya apuntada anteriormente de que el carcinoma papilar es más difícil de diagnosticar de lo que teóricamente se ha considerado.

Al comparar estos resultados con los obtenidos mediante las otras pruebas diagnósticas, no cabe duda de que la alternativa es el uso de la PAB, ya que tanto la ecografía como la Gammagrafía tienen mayor sensibilidad pero ello es en base a que según estas pruebas se operaría a la mayoría de los pacientes con patología nodular, luego evidentemente apenas existirían falsos negativos, tienen ambas Especificidad muy baja

es decir su capacidad de discriminación de malignidad es muy escasa. Cuando evaluamos la eficacia diagnóstica en general nos encontramos con que es mínima tanto en la ecografía (45% y 14% según si se incluyen los sólidos solo o los sólidos y los mixtos) como en la gammagrafía (28%). Evidentemente estos resultados son solo en lo que detección de malignidad se refiere, ya que bajo otros puntos de vista no evaluados en este estudio esta eficacia varía, así la ecografía ya he comentado previamente que es el mejor método diagnóstico para valorar anomalías anatómicas de la glándula y la gammagrafía es el mejor sistema para evaluar funcionalidad.

Pero la validez de la función aspirado tiroidea ha de evaluarse también bajo otro punto de vista, que no sea la consideración exclusiva de malignidad-benignidad, y así es importante plantearse su eficacia en términos de concordancia cito-histológica, ya que es una técnica que puede permitir diagnosticar el tipo de enfermedad tiroidea que asienta en un nódulo.

En este sentido nosotros hemos evaluado la concordancia de los diagnósticos más frecuentes tales como son el bocio coloidal, las neoplasias foliculares, y los carcinomas papilar y medular, en el resto de patologías el número de casos ha sido muy escaso para obtener referencias válidas.

En global el mayor porcentaje de casos concordantes lo encontramos en los tumores malignos, así en el carcinoma papilar y carcinoma medular la concordancia diagnóstica fue superior al 90%.

Las citologías de bocio coloidal se mostraron concordantes en un 75% de los casos. Los casos discordantes corresponden a los falsos negativos, pero fundamentalmente a adenomas foliculares. Este tipo de error diagnóstico es muy frecuente sobretodo entre Bocio Coloidal y Adenoma macrofolicular y Adenoma Simple, en los que la cantidad de

coloide es abundante y dependiendo de la zona que se aspire se obtienen hallazgos totalmente superponibles a los de Bocio Coloide<sup>167,35</sup>. Este tipo de error diagnostico se da tambien a la inversa, es decir citologias de neoplasia folicular que resultan ser histologicamente Bocio Coloide, y se da por los mismos motivos. Asi la concordancia diagnostica en las neoplasias foliculares ha sido tambien en nuestro estudio de un 75%, siendo el motivo mas frecuente de discordancias con el bocio coloide, aunque otro motivo de discordancia ha sido con las tiroiditis. Este tipo de error diagnostico se da cuando en el aspirado predomina el patron folicular y no hay celulas inflamatorias.

Un aspecto especial a evaluar dentro de las neoplasias foliculares han sido las neoplasias de células de Hürthle, que aunque su número ha sido escaso han mostrado una concordancia diagnostica de un 70%, siendo los casos discordantes adenomas foliculares y un carcinoma folicular.

En el caso de las tiroiditis la concordancia ha sido solo de un 50%, pero hemos de tener en cuenta que solo se han operado cuatro casos con ese diagnostico, y de estos dos han sido los falsos positivos, por tanto este resultado es dificilmente evaluable.

Asi pues ademas de la eficacia para el diagnostico de malignidad y fundamentalmente de neoplasia, la puncion aspirado permite un diagnostico de la enfermedad tiroidea que asienta en un nódulo y por tanto permite un mejor acercamiento terapeutico y manejo de la misma.

Otro aspecto a tener en cuenta es el uso de la puncion aspirado como método de **Seguimiento** de aquellos nodulos que no son intervenidos. En este sentido hay criterios muy dispares. Asi mientras algunos autores no consideran necesaria ni util la realización de punciones repetidas<sup>141</sup>, otros incluso las realizan en todos los casos<sup>157</sup>, aquellos

autores que no operan a los nodulos con citologia sospechosa consideran indicada la repeticion de la puncion solo en este grupo de citologias<sup>111,160,170</sup> y por último otros autores realizan punciones sucesivas en todos aquellos nodulos con citologia benigna que no han sido intervenidos<sup>117,163,180,177,176</sup>.

Nuestra postura ha sido la de indicar la repeticion de la puncion aspirado en todos aquellos nodulos benignos no intervenidos y tambien en aquellos sospechosos que no han sido operados por varios motivos, generalmente por negativa del paciente. Hemos considerado que dada su inocuidad y su buena tolerancia puede ser una buena medida para evitar los falsos negativos.

Aunque no hemos conseguido reptir la puncion mas que a un 30% de los pacientes no intervenidos, podemos considerar que este grupo es representativo y hemos comprobado la elevada consistencia diagnóstica en punciones sucesivas a lo largo de los años, ya que en un 90% de los casos se ha mantenido el diagnóstico citológico inicial, hecho que concuerda con lo recogido en la bibliografía<sup>163,181,182</sup>. Sin embargo a pesar de esta elevada reproductibilidad del diagnostico citológico hemos encontrado tres casos de carcinoma que han sido confirmados histologicamente, este hecho ha sido tambien referido en otras series<sup>181,180,183</sup>. Por tanto y dada la ausencia de complicaciones y facilidad en su realizacion podemos justificar la repeticion de la puncion aspirado en aquellos casos de citologia benigna no intervenidos. Ademas en un pequeño porcentaje de casos el aspirado paso de ser banigno a sospechoso confirmandose histologicamente en estos la presencia de adenoma folicular.

En las citologias sospechosas en las que se repitio la puncion no hemos observado modificaciones, y a pesar de que el grupo evaluado es muy pequeño, no parece necesario repetir la aspiracion en este grupo concreto, ya que la repeticion no resulta aclaratoria para decidir intervencion.



Lo que nos planteamos es la periodicidad con que han den realizarse las aspiraciones. En base a estos resultados no parece preciso repetir la puncion anualmente al global de pacientes no intervenidos, quizas si en aquellos casos en los que el diagnostico es de proliferacion folicular no sospechosa pues en ellos hemos encontrado un mayor porcentaje de neoplasias foliculares, y por supuesto en aquellos casos en los que cambien el tamaño y las características exploratorias. En el resto de situaciones se puede plantear el realizar la puncion aspirado cada tres años. Otro de los problemas es definir hasta que número de punciones han de realizarse para determinar que la naturaleza del nodule es efectivamente benigna, en este sentido no hay datos reflejados en la literatura, en base a nuestros resultados pódriamos definir que a partir de la cuarta aspiracion no hay modificaciones diagnósticas, pero partimos de un escaso número de pacientes que se hayan realizado este número de punciones y por tanto este dato es dificilmente evaluable aún.

## CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

**PRIMERA:** Existen una serie de características clínicas en los nodulos tiroideos que indican una mayor probabilidad de malignidad de los mismos. Estas características son el sexo varon, la edad inferior a los 20 años, la consistencia dura del nodule y el tamaño pequeño (inferior a 2cm).

**SEGUNDA:** La multinodularidad no es un criterio clinico de benignidad y la actitud diagnostica seguir ante un Bocio multinodular ha de ser análoga a la de un Nodule solitario.

**TERCERA:** Las imágenes gammagráficas de los nodulos tiroideos no ayudan a establecer el diagnostico de malignidad. Tampoco permiten la discriminación en este sentido en aquellos nodulos en los que la citologia es sospechosa. Por tanto el estudio isótopico apenas tiene aportación diagnóstica en el protocolo diagnóstico de la patologia nodular de tiroides.

**CUARTA:** La ecografia es una técnica igualmente poco específica en lo que a diagnóstico de malignidad se refiere, ya que no hemos encontrado ningun patron ecográfico que se asocie significativamente con carcinoma tiroideo.

**QUINTA:** La Puncion aspirado biopsia con aguja fina de ha mostrado como el método diagnostico mas eficaz para detectar malignidad en el estudio de la patologia nodular de tiroides. La sensibilidad de la Puncion Aspirado oscila entre un 33 y un 92%, con una Especificidad que varia del 85 al 99%. Por ello es el test de "screening" de elección para indicar o no la intervencion quirúrgica y por lo tanto

debe ser utilizado inicialmente en la valoración de un nódulo tiroideo.

**SEXTA:** Una de sus limitaciones es la imposibilidad de establecer el diagnóstico de malignidad en los Tumores foliculares, y por este motivo se disminuye la eficacia global de la técnica, cuando esta se evalúa en términos de benignidad-malignidad, efecto que no ocurre cuando la estimación se hace en términos de neoplasia-no neoplasia. Por este motivo es una técnica de mejor rentabilidad para el diagnóstico de neoplasia en general, que para el de carcinoma en particular.

**SEPTIMA:** Otra limitación son los carcinomas tiroideos ocultos, causa de gran parte de los Falsos Negativos, y a cuyo diagnóstico no puede accederse mediante Punción Aspirado.

**OCTAVA:** En términos generales al evaluar la concordancia global por grupos de diagnósticos, se muestra una correlación citohistológica global por patologías superior al 75%, sobretodo en los carcinomas. Por ello al predecir con mucha exactitud el tipo de patología que asienta en un nódulo tiroideo, facilita un acercamiento terapéutico más rápido y eficaz.

**NOVENA:** En aquellos nódulos con citología sospechosa de malignidad los estudios morfológicos mediante gammagrafía y/o ecografía no han mostrado ser de utilidad para detectar mayor probabilidad de malignidad, al contrario que la simple exploración clínica, ya que algunas características encontradas en la exploración, tales como el tamaño menor de 2 cm o la dureza del nódulo, cuya existencia indica una mayor probabilidad de cáncer de tiroides.

**DECIMA:** El seguimiento clínico mediante punciones repetidas permite un mejor control y disminuye el porcentaje de falsos negativos.

*TABLAS Y FIGURAS*

**7. TABLAS Y FIGURAS**

**TABLA: I**

**PROTOCOLO DE RECOGIDA DE INFORMACION**

1.- NOMBRE: _____	
2.- N° HISTORIA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [2]
3.- SEXO: (1) Mujer (2) Varon	<input type="text"/> [3]
4.- EDAD:	<input type="text"/> <input type="text"/> [4]
5.- ANTECEDENTES FAMILIARES DE BOCIO: (1) Si. (2) No	<input type="text"/> [5]
6.- ANTECEDENTES DE RADIOTERAPIA CERVICAL: (1) Si. (2) No	<input type="text"/> [6]
7.- NATURAL DE: _____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [7]
8.- T° EVOLUCION EN AÑOS:	<input type="text"/> <input type="text"/> [8]
9.- TAMAÑO: (1) <2 cm. (2) 2-4 cm. (3) mas de 4 cm	<input type="text"/> [9]
10.- CONSISTENCIA: (1) Blanda. (2) Semidura. (3) Dura. (4) Petrea.	<input type="text"/> [10]
11.- ECOGRAFIA: (1) Mixto. (2) Solido. (3) Quistico. (4) Calcificaciones (0) No tiene	<input type="text"/> [11]
12.- TECNECIO: (1) Frio. (2) Caliente. (3) Multinodular. (6) Extratiroideo. (0) No tiene	<input type="text"/> [12]
13.- RADIOLOGIA: (1) Normal. (2) Desv. traqueal. (3) Masa intratoracica (4) Calcificaciones. (5) No tiene	<input type="text"/> [13]
14.- HORMONAS TIROIDEAS: T 3	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
T 4	
TSH	

TABLA I (continuación)  
PROTOCOLO DE RECOGIDA DE INFORMACION

15.-ATC.ANTITIROIDEOS:(1)Positivo.(2)Negativo.(3)No tiene [ ] [15]

16.-PUNCION:

Fecha 1ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		
Fecha 2ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		
Fecha 3ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		
Fecha 4ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		
Fecha 5ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		
Fecha 6ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		
Fecha 7ª	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							Diagnostico: _____	<table border="1" style="width: 100%; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>		

17.-TRATAMIENTO: (0)No tiene.(1)Antitiroideos.(3)Hr.Tir.

Sí Hr.Tir: DOSIS( $\mu$ gr./día) 

--	--	--

 TIEMPO(meses) 

--	--

18.-CIRUGIA: Previa (S/N) 

--

 Tipo P 

--	--

Pos-Puncion(S/N) 

--

 Fecha1ª 

--	--	--	--	--	--

 Tipo1ª 

--	--

Fecha2ª 

--	--	--	--	--	--

 Tipo2ª 

--	--

19.-MOTIVO CIRUGIA:(1)Citologia.(2)Síntomas compresivos.  
(3)Hiperfuncion.(4)Otros:Estetica,... 1ª 

--

 2ª 

--

 [19]

20.-DIAGNOSTICO A-P CIRUGIA 1ª: \_\_\_\_\_ 

--	--

 [20]

A-P CIRUGIA 2ª: \_\_\_\_\_ 

--	--



TABLA: II

CATEGORIZACION DE LOS DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS
<p><b>* BENIGNO</b></p> <p><u>QUISTES</u> : ABSCESO : ACELULAR : MATERIAL QUISTICO : QUISTE TIROGLOSO : QUISTE BRANQUIAL</p> <p><u>BOCIO NODULAR COLOIDE</u> : BOCIO COLOIDE (BNC) : BOCIO COLOIDE QUISTIFICADO (BNCQ)</p> <p><u>PROLIFERACION FOLICULAR</u> : BNC MAS HIPERPLASIA FOLICULAR (HF) : BNCQ MAS HIPERPLASI FOLICULAR : HF + METAPLASIA DE HÜRTHLE</p> <p><u>INFL</u> : TIROIDITIS DE QUERVAIN : TIROIDITIS LINFOCITARIA</p>
<p><b>* SOSPECHOSO</b></p> <p><u>NEOPLASIA FOLICULAR</u> : TUMOR FOLICULAR : TUMOR FOLICULAR QUISTIFICADO : TUMOR DE CELULAS DE HÜRTHLE</p> <p><u>ATIPIAS</u> : SOSPECHA DE NEOPLASIA SIN FILIAR : ATIPIAS CELULARES</p>
<p><b>* MALIGNO</b></p> <p><u>CARCINOMA PAPILAR</u> : CARCINOMA PAPILAR : CARCINOMA PAPILAR MAS ANAPLASIA : CARCINOMA PAPILAR MAS TIROIDITIS LINFOCITARIA</p> <p><u>CARCINOMA MEDULAR</u> : CARCINOMA MEDULAR : CARCINOMA ANAPLASICO : CARCINOMA ANAPLASICO : NEOPLASIA DE CELULAS PEQUEÑAS</p> <p><u>LINFOMA</u> : LINFOMA</p> <p><u>OTROS</u> : DISPLASIA SEVERA : METASTASIS DE MELANOMA</p>
<p><b>* MATERIAL NO VALIDO</b></p>

TABLA: III

CATEGORIZACION DE LOS DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS
<p><b>* BENIGNO</b></p> <p><u>BOCIO NODULAR COLOIDE</u> : QUISTE TIROGLOSO : QUISTE DERMOIDE : QUISTE BRANQUIAL : BOCIO NODULAR COLOIDE : BOCIO COLOIDE QUISTIFICADO : BOCIO DISENZIMATICO</p> <p><u>INFLAMATORIO</u> : HIPERPLASIA LINFOIDE : TIROIDITIS LINFOCITARIA</p> <p><u>NEOPLASIA BENIGNA</u> : ADENOMA FOLICULAR : HAMARTOMA : ADENOMA DE HÜRTHLE</p>
<p><b>* MALIGNO</b></p> <p><u>CARCINOMA PAPILAR</u> : CARCINOMA PAPILAR MAS BOCIO COLOIDE : CARCINOMA PAPILAR : CARCINOMA PAPILAR VARIANTE FOLICULAR : CARCINOMA PAPILAR MAS TIROIDITIS LINFOCITARIA</p> <p><u>CARCINOMA FOLICULAR</u> : CARCINOMA FOLICULAR : CARCINOMA DE HÜRTHLE</p> <p><u>CARCINOMA MEDULAR</u> <u>CARCINOMA ANAPLASICO</u> : CARCINOMA INDIFERENCIADO : CARCINOMA ANAPLASICO</p> <p><u>OTROS</u> : CARCINOMA TIROIDEO ONCOCITICO : LINFOMA : MIELOMA TIROIDEO : PARAGANGLIOMA : CARCINOMA TIROIDEO INDIFERENCIADO</p>

TABLA: IV

RESULTADOS DE LA PUNCION ASPIRADO CON AGUJA FINA EN 1258 PACIENTES	
	<u>Nº casos</u>
Bocio Nodular Coloide	785 (62.4%)
Bocio Coloide con Proliferación folicular	120 (9.6%)
Material Quistico	31 (2.5%)
Quiste Tirogloso	8 (0.6%)
Tiroiditis de Quervain	3 (0.2%)
Tiroiditis Linfocitaria	32 (2.6%)
Neoplasia Folicular	178 (14.1%)
Neoplasia de Celulas de Hürthle	20 (41.6%)
Carcinoma Papilar	36 (2.9%)
Carcinoma Medular	12 (1.0%)
Carcinoma anaplásico	6 (0.5%)
Linfoma	4 (0.4%)
Metastasis de Melanoma	1 (0.1%)
Plasmocitoma	1 (0.1%)
Material no valido	20 (1.6%)

TABLA: V

INDICACIONES PARA CIRUGIA	
Citología sospechosa o maligna	208 (55.8%)
Sintomas compresivos	104 (25.3%)
Hiperfunción tiroidea	29 ( 7.4%)
Miscelanea	49 (11.2%)
* Quiste Tirogloso	7
* Deseo del paciente	41
* Familiar de carcinoma medular con calcitonina alta	1

TABLA: VI

RESULTADOS DE LOS DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS EN 390 PACIENTES OPERADOS	
	<u>Nº casos</u>
Bocio coloide	155 (39.0%)
Adenoma Folicular	122 (31.5%)
Carcinoma papilar	50 (13.5%)
Tiroiditis Linfocitaria	16 (4.1%)
Carcinoma Medular	15 (3.8%)
Carcinoma Folicular	11 (2.8%)
Adenoma de celulas de Hürthle	7 (1.8%)
Quiste Tirogloso	6 (1.5%)
Carcinoma Indiferenciado	2 (0.5%)
Carcinoma de celulas de Hürthle	2 (0.5%)
Linfoma	1 (0.3%)
Carcinoma Tiroideo Oncocítico	1 (0.3%)
Mieloma Tiroideo	1 (0.3%)



TABLA: VII

ECUACION DE REGRESION LOGISTICA		
POBLACION: PACIENTES CON NODULO PUNCIONADO (1258 casos)		
V. DEPENDIENTE: DIAGNOSTICO CITOLOGICO		
(1=MALIGNO O SOPECHOSO,0=NO MALIGNO) 259 casos		
	A	B
VARON	1.26**	1.27**
JOVEN	1.27**	1.27**
GAMMA. FRIO	0.50**	1.25**
N. PEQUEÑO	-0.54**	----
CONS. DURA	0.84**	0.90**
ECO. SOLIDO	0.67**	0.70**
TERMINO CONSTANTE	-2.32**	-2.43**
R.V.S (CHI-CUADRADO)	120.79(6 G.L)	111.70(5 G.L)
Perdida de Informacion		9.10(1 G.L)

\*\* Significativamente distintos de cero (p>0.01)

R.V.S: Estadístico: Razon de Verosimilitud

TABLA: VIII

ECUACIONES DE REGRESION LOGISTICA			
POBLACION: PACIENTES CON CITOLOGIA SOSPECHOSA O MALIGNA (207 casos)			
V. DEPENDIENTE: DIAGNOSTICO HISTOLOGICO			
(1=MALIGNO,0=BENIGNO) (76 casos)			
	A	B	C
VARON	0.499	0.56	----
JOVEN	0.209	0.22	----
GAMMA. FRIO	0.282	----	----
N. PEQUEÑO	1.055*	1.05*	1.02*
CONS. DURA	1.656**	1.66**	1.61**
ECO. SOLIDO	-0.677	----	----
CITOLOGIA MALIGNA	4.357	4.26**	4.26**
TERMINO COSTANTE	-2.275**	-2.42**	2.25**
R.V.S (CHI-CUADRADO)	125.47(9 G.L)	122.87(5 G.L)	121.58(3 G.L)
Perdida de Informacion		2.60(4 G.L)	1.30(2 G L)

\* Significativamente distintos de cero (p>0.05)

\*\* Significativamente distintos de cero (p>0.01)

R.V.S: Estadístico: Razon de Verosimilitud

TABLA: IX

ESTIMACION DE LAS PROBABILIDADES A POSTERIORI (Valor Predictivo Positivo)												
segun se posea un conjunto de características												
Estimadas a partir de la ecuación "B" de la Tabla anterior												
1=la poseé, 0=no												
VARON	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1
JOVEN	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
N. PEQUEÑO	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0
CONS. DURA	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
CITOLOGIA MALIGNA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V.P.P	100%	8%	84%	74%	55%	64%	69%	94%	96%	78%	83%	92%

TABLA: X

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+) =MALIGNA		
	I	II
SENSIBILIDAD	32.8%	63.5%
ESPECIFICIDAD	99.6%	99.6%
PREVALENCIA	13.9%	7.2%
EFICACIA	90.3%	97.0%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+) =MALIGNA o SOPECHOSA		
	I	II
SENSIBILIDAD	68.5%	92.2%
ESPECIFICIDAD	85.4%	85.8%
PREVALENCIA	11.0%	8.2%
EFICACIA	83.5%	86.3%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+) =NEOPLASIA		
	I	II
SENSIBILIDAD	52.2%	85.6%
ESPECIFICIDAD	95.4%	96.1%
PREVALENCIA	33.6%	20.4%
EFICACIA	80.9%	94.0%

\* I: Estimada a partir de V.P.P y V.P.N observados

\* II: Estimada suponiendo prevalencia observada=real

TABLA: XI

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+)=BOCIO COLOIDE		
	I	II
SENSIBILIDAD	95.2%	96.7%
ESPECIFICIDAD	56.4%	57.4%
PREVALENCIA	60.9%	60.0%
EFICACIA	80.0%	81.0%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+)=NEOPLASIA FOLICULAR		
	I	II
SENSIBILIDAD	49.9%	81.6%
ESPECIFICIDAD	94.3%	94.9%
PREVALENCIA	22.7%	13.9%
EFICACIA	84.2%	93.0%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+)=CARCINOMA PAPILAR		
	I	II
SENSIBILIDAD	32.8%	62.7%
ESPECIFICIDAD	99.6%	99.7%
PREVALENCIA	7.7%	4.0%
EFICACIA	94.5%	98.2%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE LA P.A.B. (+)=CARCINOMA MEDULAR		
	I	II
SENSIBILIDAD	39.9%	68.6%
ESPECIFICIDAD	99.9%	99.9%
PREVALENCIA	2.2%	1.3%
EFICACIA	98.6%	99.5%

\* I: Estimada a partir de V.P.P y V.P.N observados  
\* II: Estimada suponiendo prevalencia observada=real



TABLA: XII

CALIDAD DIAGNOSTICA DE ECOGRAFIA SOLIDO->MALIGNO		
	I	II
SENSIBILIDAD	71.1%	85.9%
ESPECIFICIDAD	45.1%	46.1%
PREVALENCIA	9.5%	7.9%
EFICACIA	47.6%	49.2%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE ECOGRAFIA SOLIDO o MIXTO->MALIGNO		
	I	II
SENSIBILIDAD	90.1%	97.7%
ESPECIFICIDAD	14.5%	15.1%
PREVALENCIA	9.4%	8.6%
EFICACIA	21.5%	22.3%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE GAMMAGRAFIA FRIO->MALIGNO		
	I	II
SENSIBILIDAD	67.1%	82.3%
ESPECIFICIDAD	28.2%	29.6%
PREVALENCIA	9.7%	7.9%
EFICACIA	31.9%	33.7%

CALIDAD DIAGNOSTICA DE PALPACION DURO->MALIGNO		
	I	II
SENSIBILIDAD	32.5%	56.9%
ESPECIFICIDAD	89.4%	89.9%
PREVALENCIA	10.7%	6.1%
EFICACIA	83.3%	87.9%

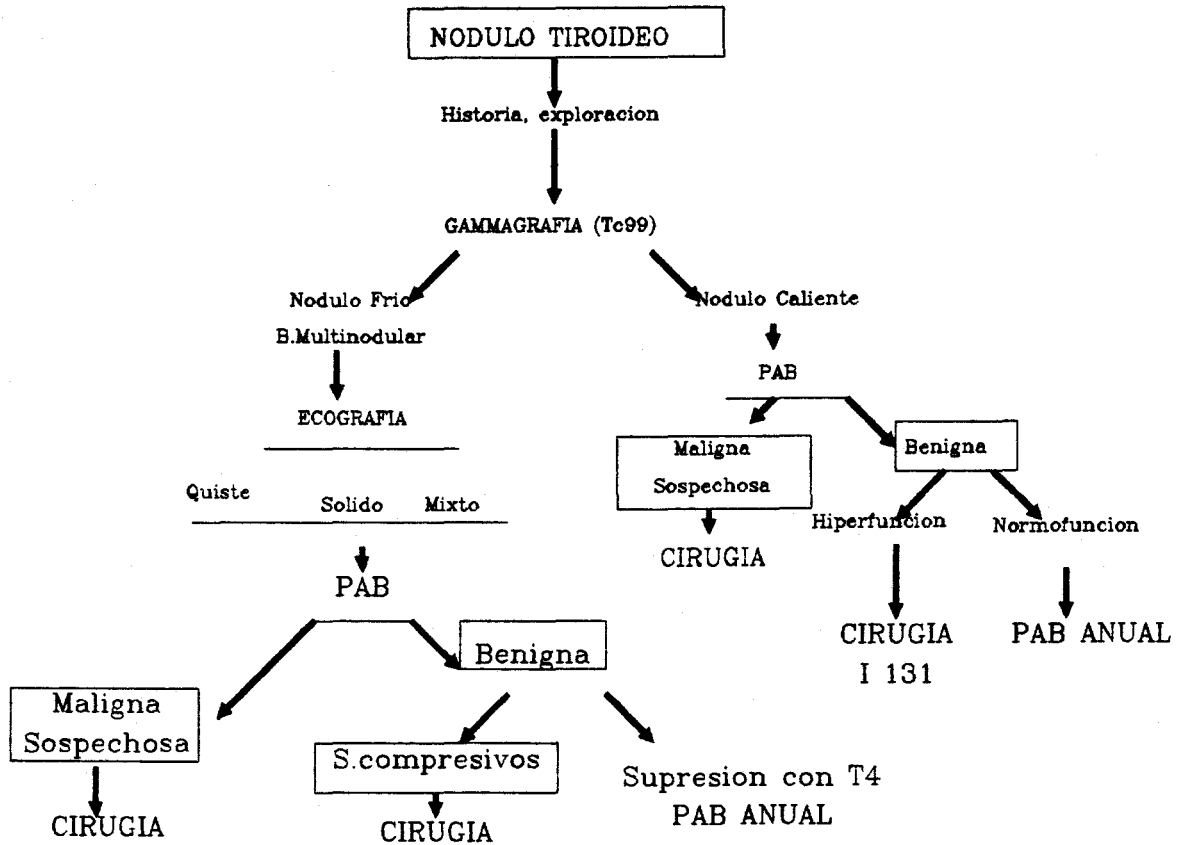
\* I: Estimada a partir de V.P.P y V.P.N observados  
 \* II: Estimada suponiendo prevalencia observada=real

TABLA: XIII

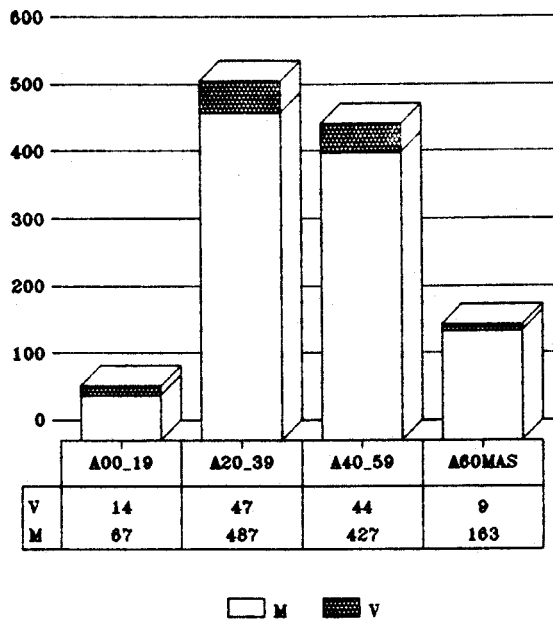
DISCORDANCIA CITOLOGICA EN LAS PUNCIONES REPETIDAS			
	<u>Nº Casos</u>	<u>Discordancia</u>	<u>Cancer</u>
2º PUNCION	268	29 (10.0%)	1 (0.3%) TL/Linfoma
3º PUNCION	105	8 (7.6%)	1 (0.3%) BNC/CM
4º PUNCION	47	3	1 (0.5%) NF/CM
5º PUNCION	15	0	0
6º PUNCION	3	0	0
7ª PUNCION	2	0	0

# PROTOCOLO DIAGNOSTICO Y DE SEGUIMIENTO

(FIGURA 1)

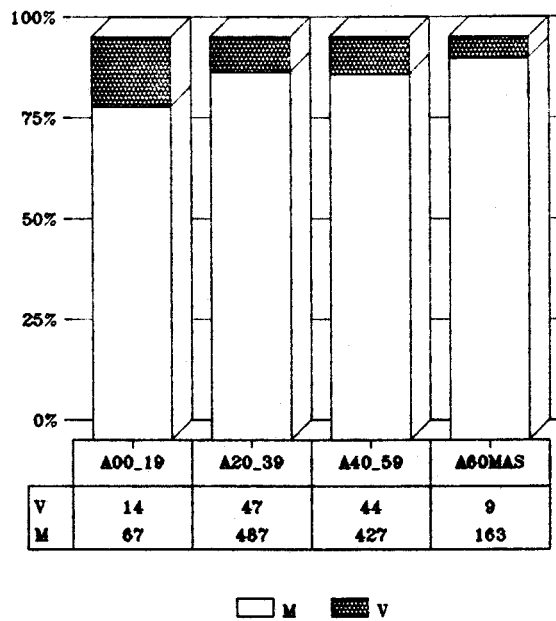


**DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES  
CON PATOLOGIA NODULAR  
(Figura 2)**



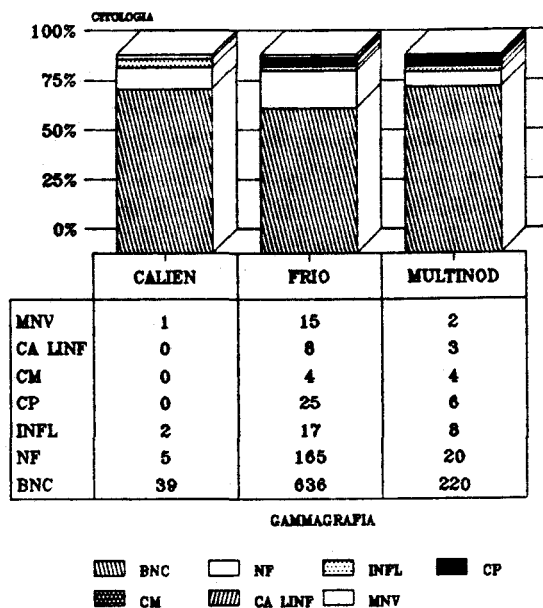
En numeros absolutos

**DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES  
CON PATOLOGIA NODULAR  
(Figura 3)**

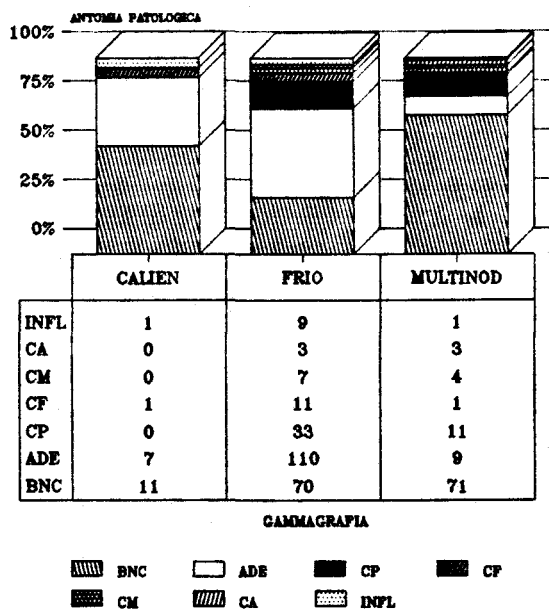


En porcentajes

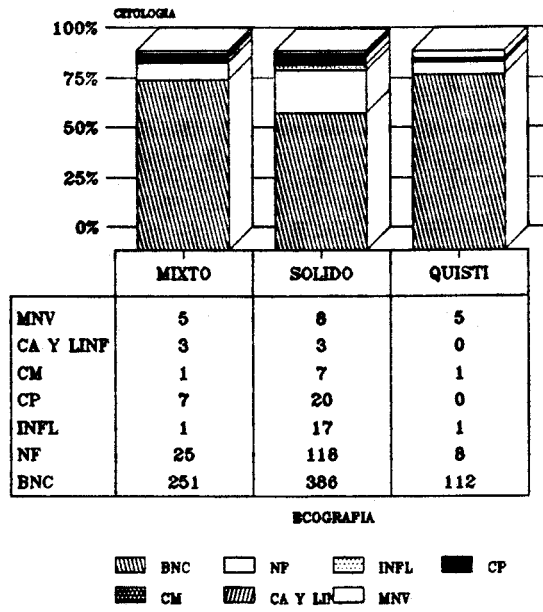
**CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
GAMMAGRAFICO Y CITOLOGICOS**  
(Figura 4)



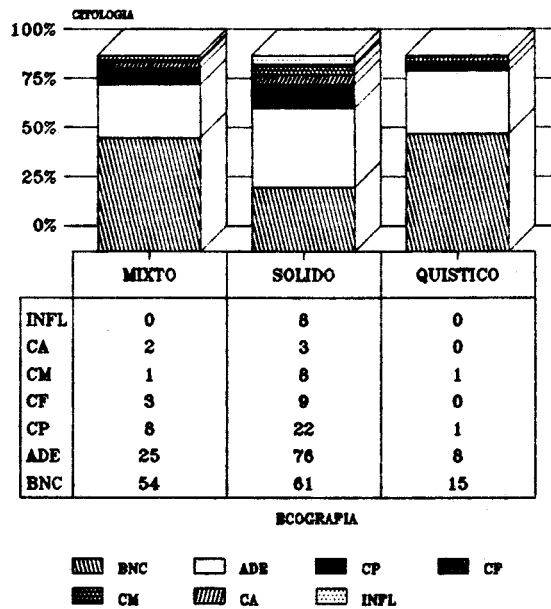
**CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
GAMMAGRAFICO Y ANATOMOPATOLOGICO**  
(Figura 5)



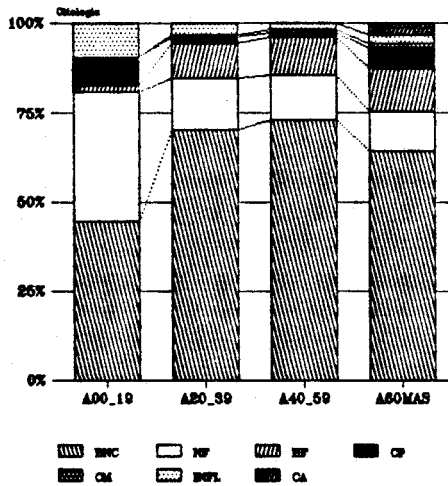
**CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
ECOGRAFICO Y CITOLOGICO  
(Figura 6)**



**CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
ECOGRAFICO Y ANATOMOPATOLOGICO  
(Figura 7)**

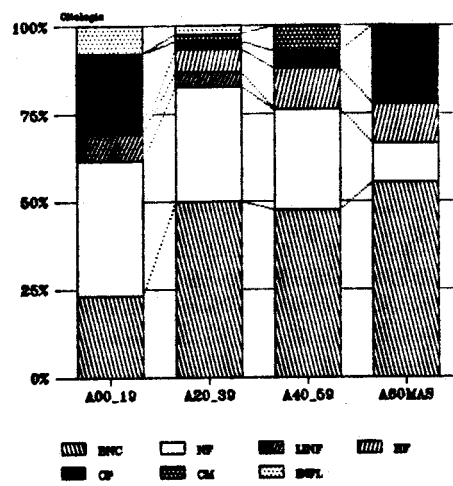


DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS  
POR GRUPOS DE EDAD  
(Figura 8)



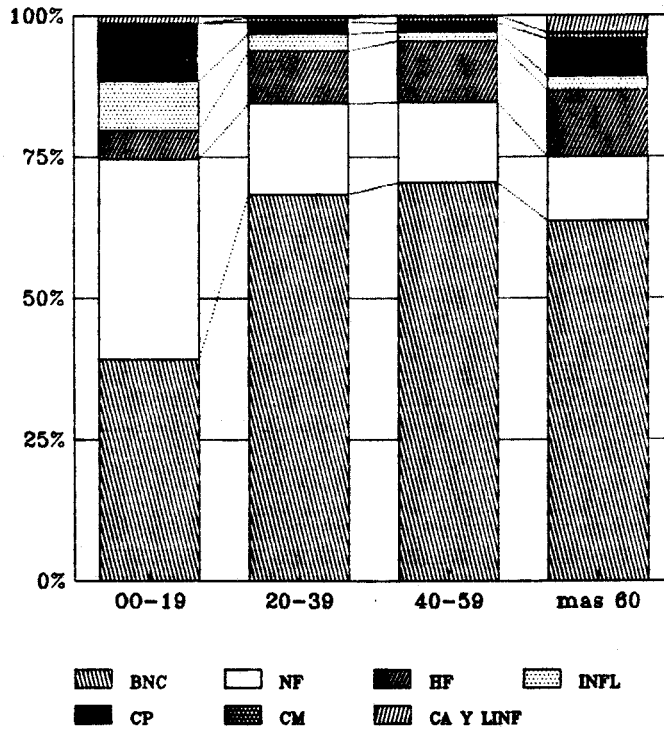
MACHOS

DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS  
POR GRUPOS DE EDAD  
(Figura 8)



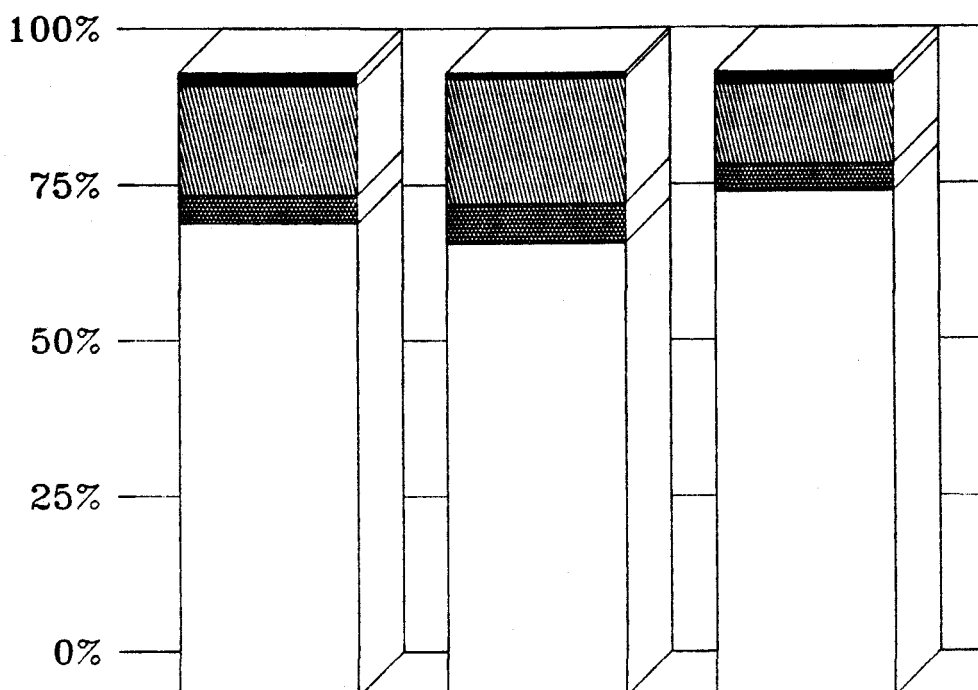
FEMEBAS

DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS  
POR GRUPOS DE EDAD  
(Figura 8)



AMBOS SEXOS

# DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS POR PERIODOS (Figura 9)



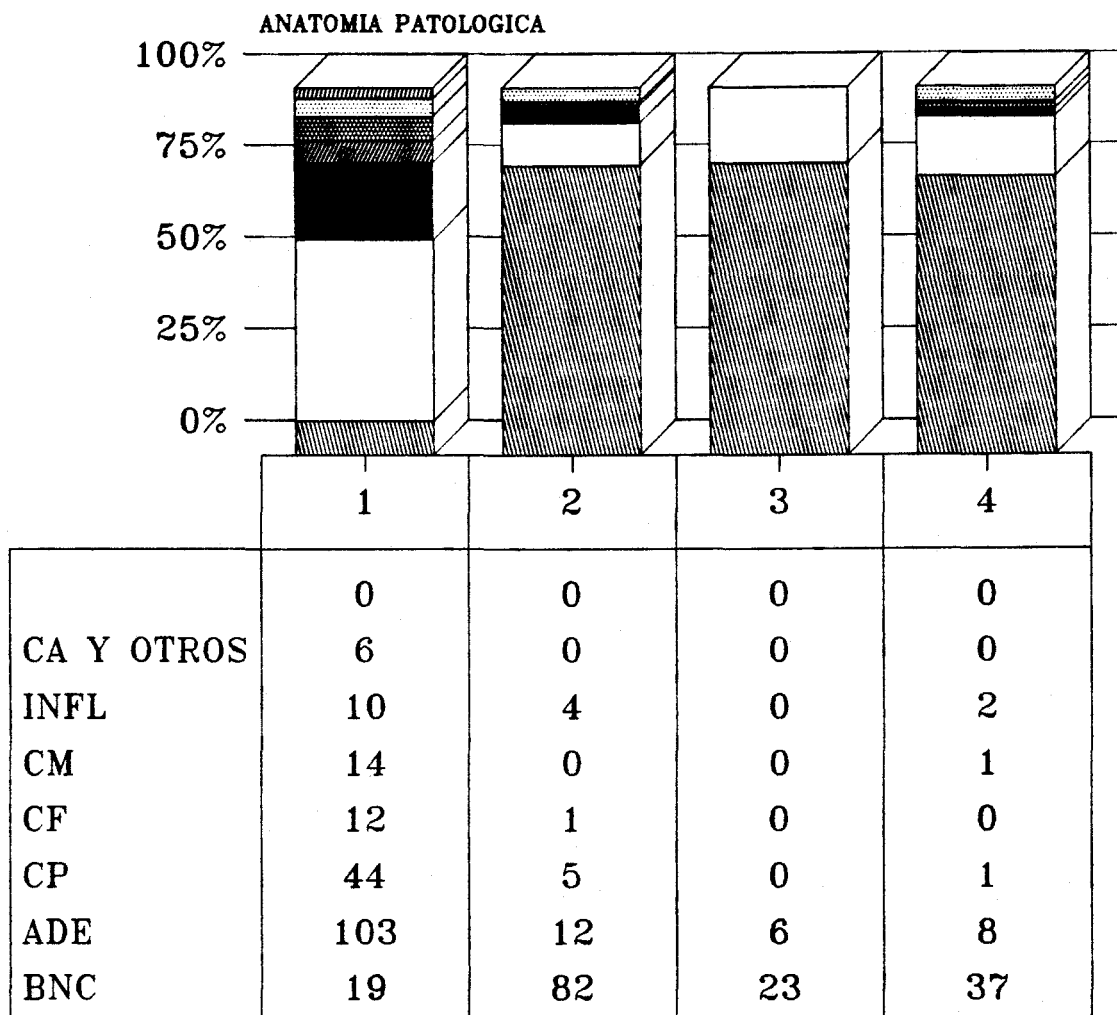
	80-82	83-85	86-89
MNV	4	3	13
SOSPECHOSO	35	73	89
MALIGNO	9	23	30
BENIGNO	153	264	562

BENIGNO
  MALIGNO  
 SOSPECHOSO
  MNV

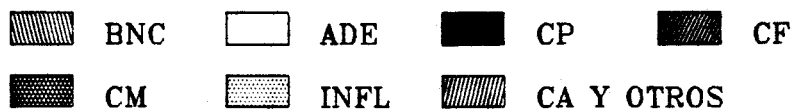


# MOTIVO DE INTERVENCION Y ANATOMIA-PATOLOGICA

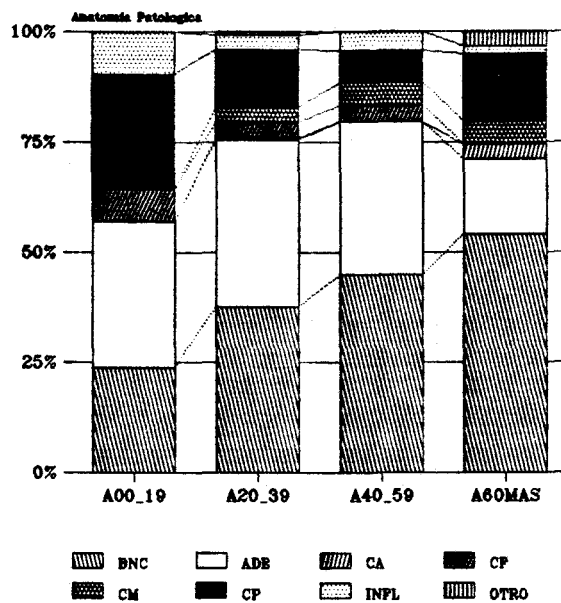
(Figura 10)



**MOTIVO DE INTERVENCION**

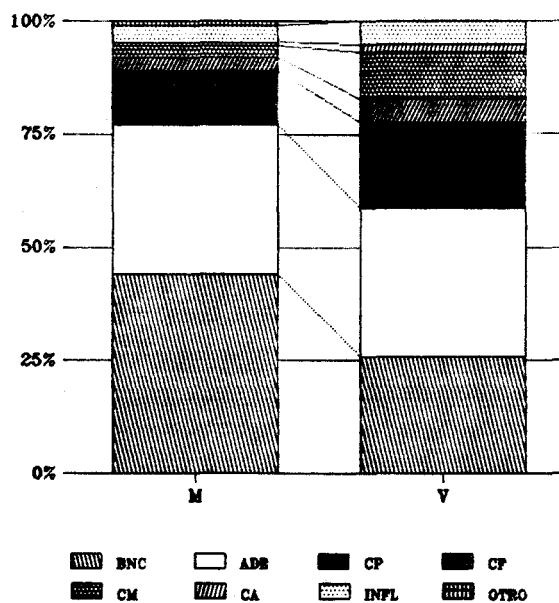


### DIAGNOSTICOS ANATOMO-PATOLOGICOS POR GRUPOS DE EDAD (Figura 11)



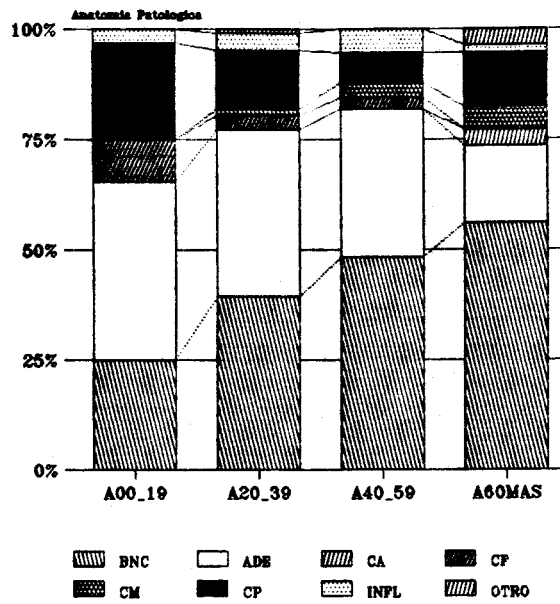
AMBOS SEXOS

### DISTRIBUCION DE LOS DIAGNOSTICOS ANATOMOPATOLOGICOS (Figura 12)



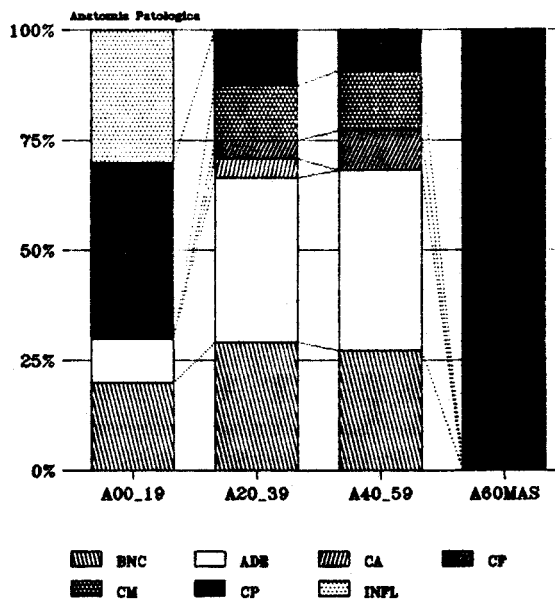
POR SEXO

**DIAGNOSTICOS ANATOMO-PATOLOGICOS  
POR GRUPOS DE EDAD  
(Figura 13)**



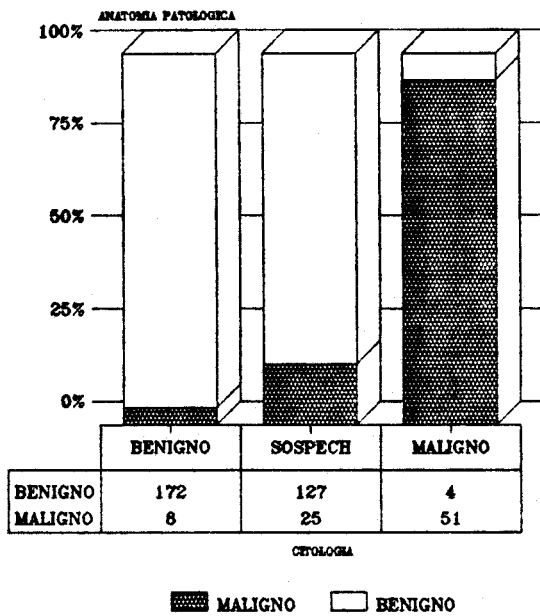
MUJERES

**DIAGNOSTICOS ANATOMO-PATOLOGICOS  
POR GRUPOS DE EDAD  
(Figura 13)**

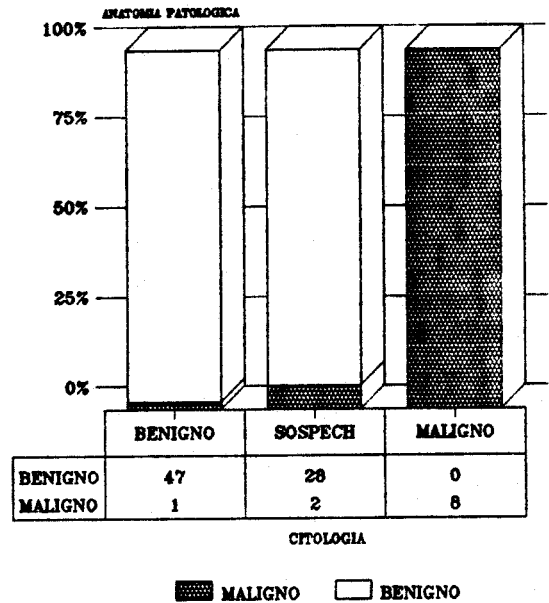


VARONES

CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICO  
(Figura 14)

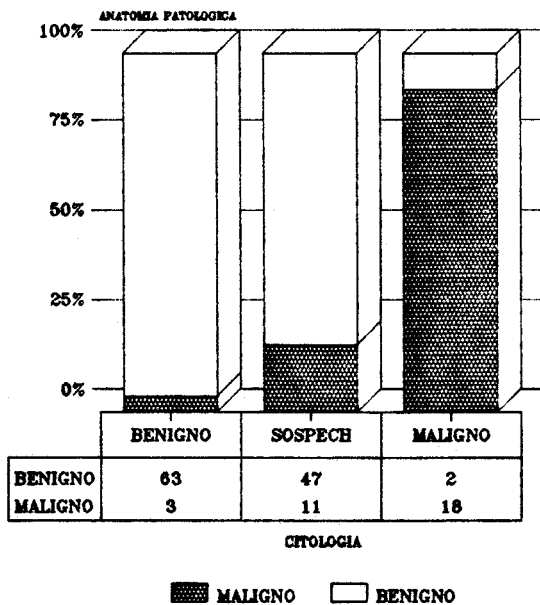


CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICO  
(Figura 15)



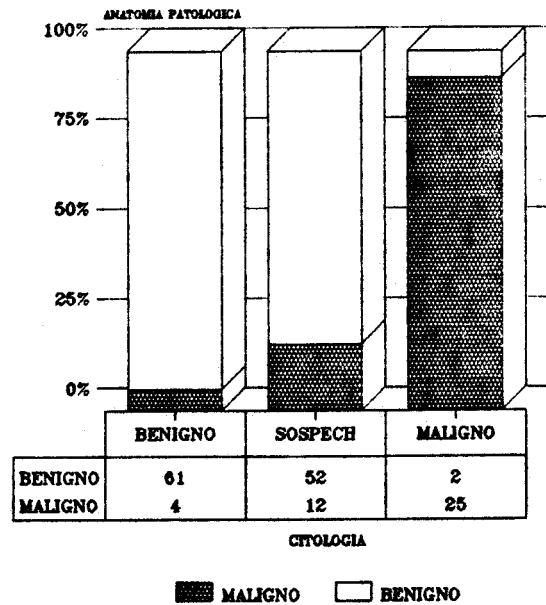
PERIODO 80-82

CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICO  
(Figura 15)



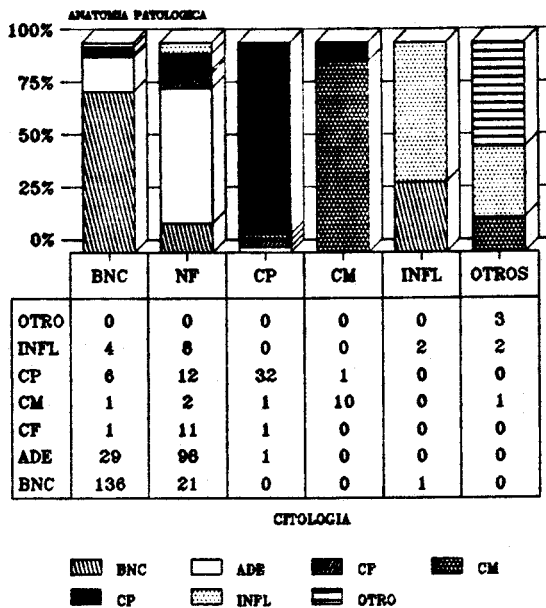
PERIODO 83-85

CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICO  
(Figura 15)

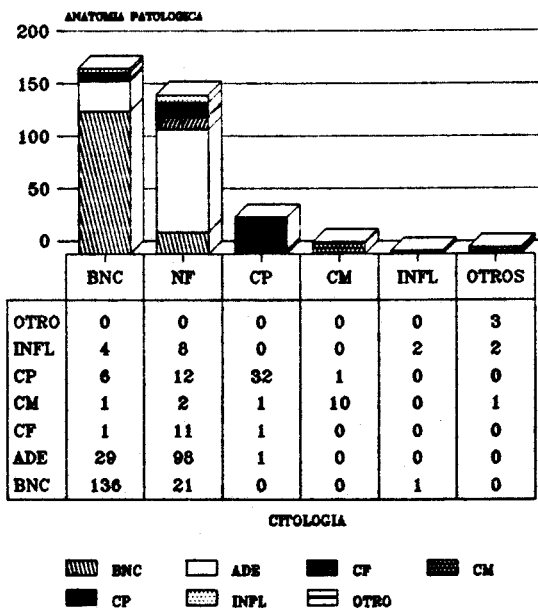


PERIODO 86-89

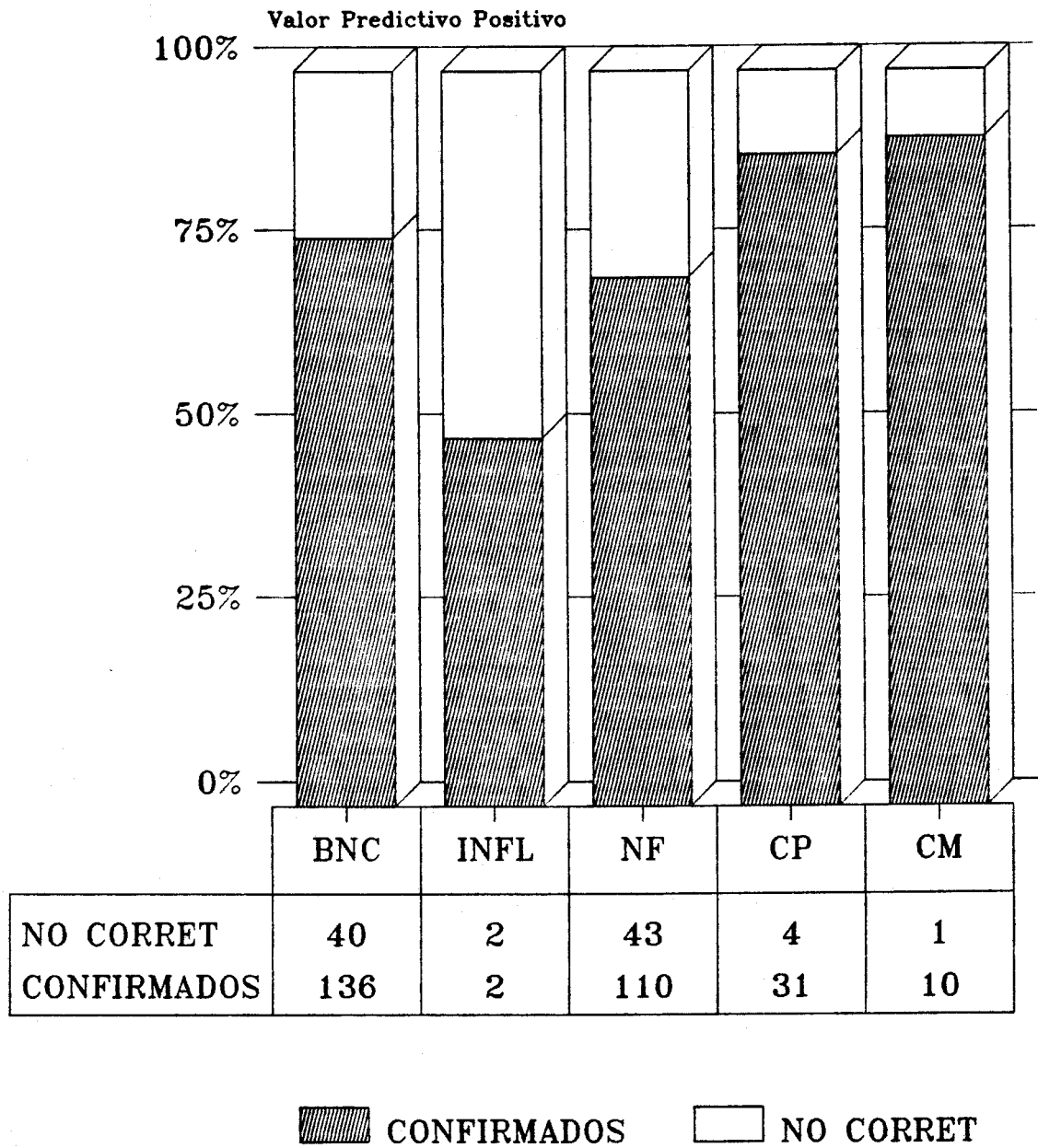
**CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICO**  
(Figura 16)



**CONCORDANCIA DE LOS DIAGNOSTICOS  
CITOLOGICOS Y ANATOMOPATOLOGICO**  
(Figura 16)



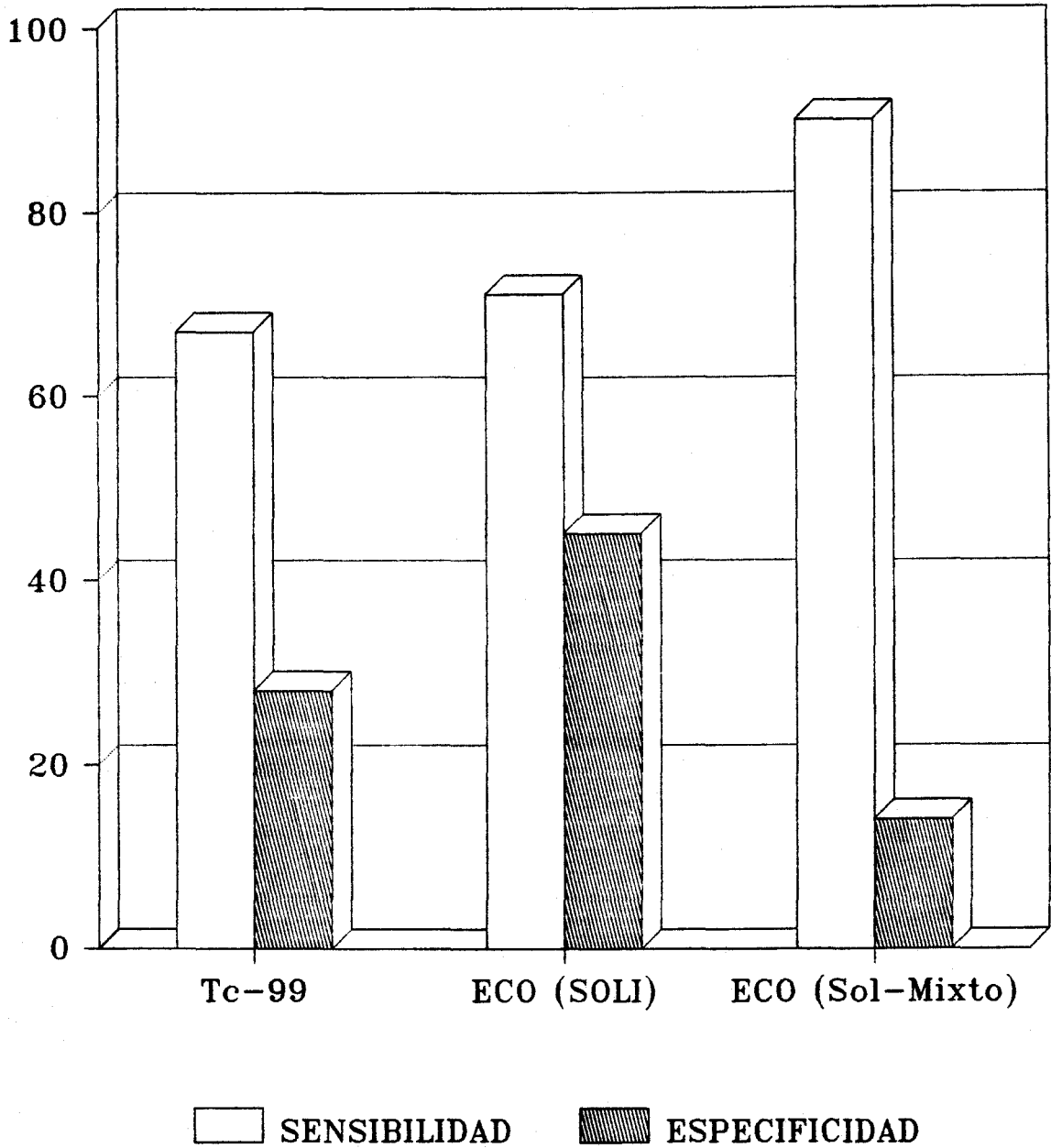
# DIAGNOSTICOS CORRECTOS POR GRUPOS DE DIAGNOSTICOS ENTRE LOS PACIENTES OPERADOS



(Figura 17)

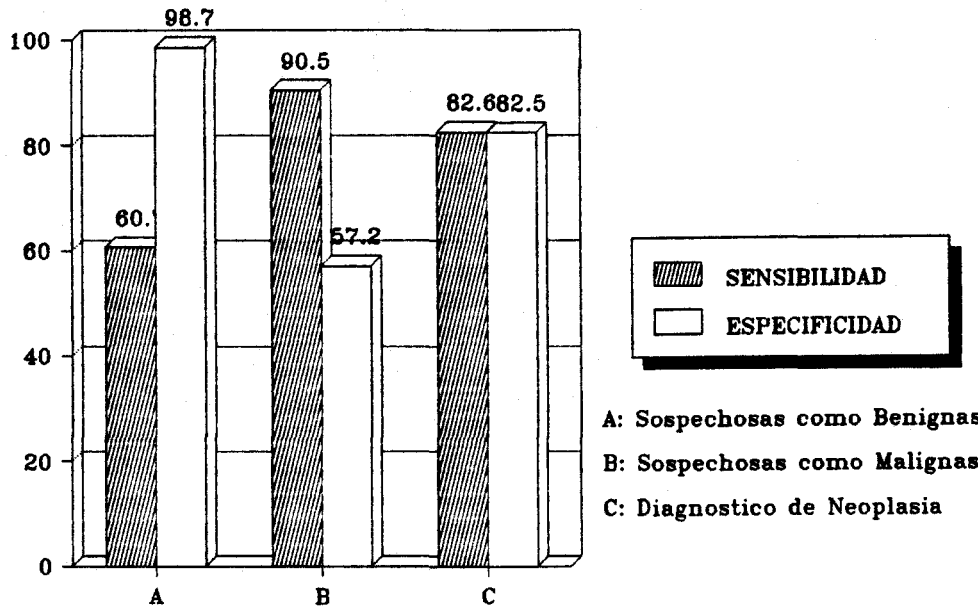
# SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS ESTUDIOS MORFOLOGICOS

(Figura 18)



### SENSIBILIDAD / ESPECIFICIDAD

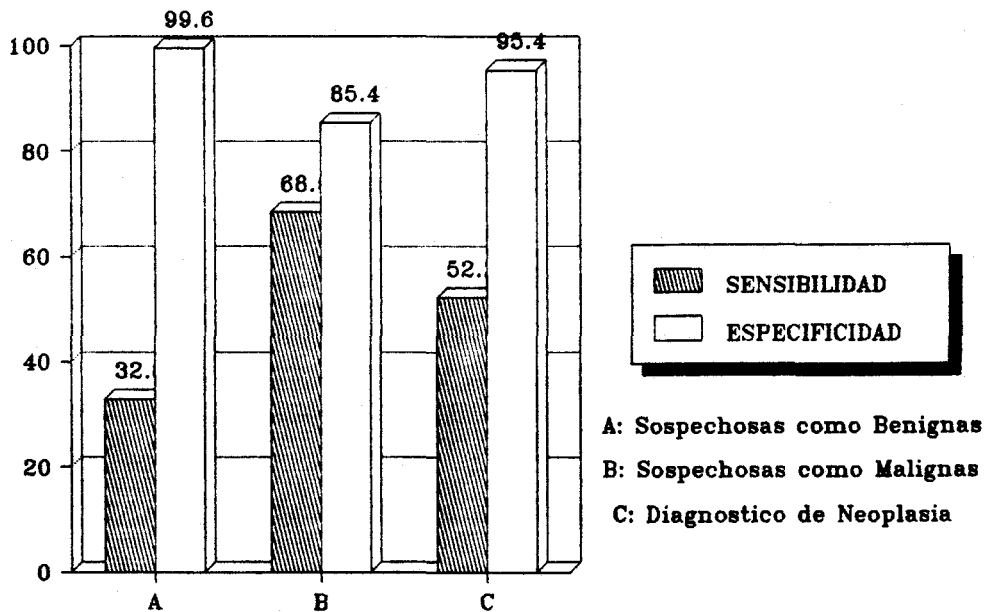
No corregida  
(Figura 19)



Estimado solo en pacientes operados

### SENSIBILIDAD / ESPECIFICIDAD

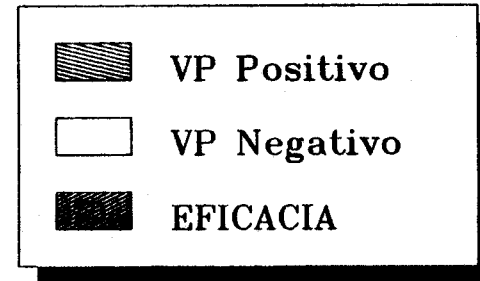
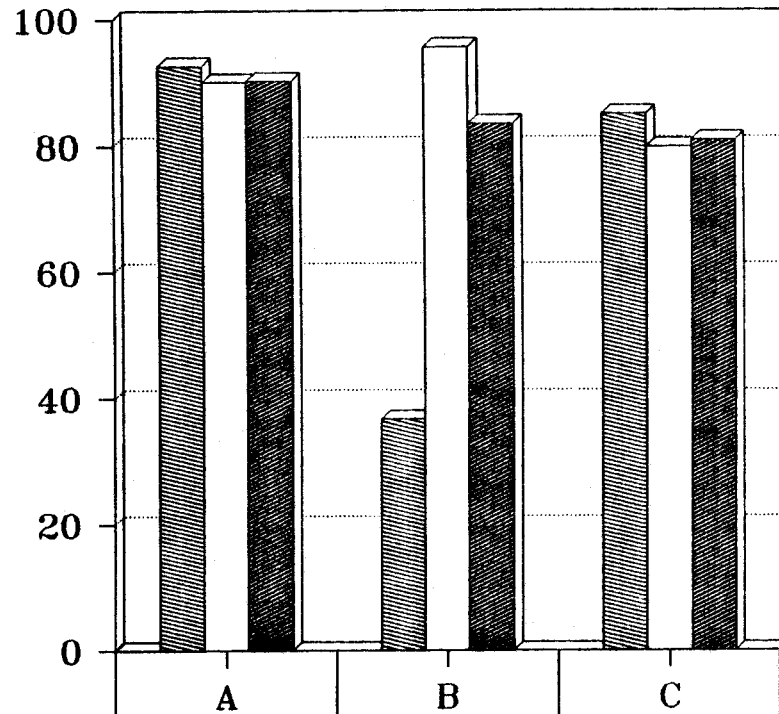
ESTIMADA  
(Figura 19)



Ajustada segun VPP y VPN observados



## VALOR PREDICTIVO Y EFICACIA DE LA PAB (Figura 20)



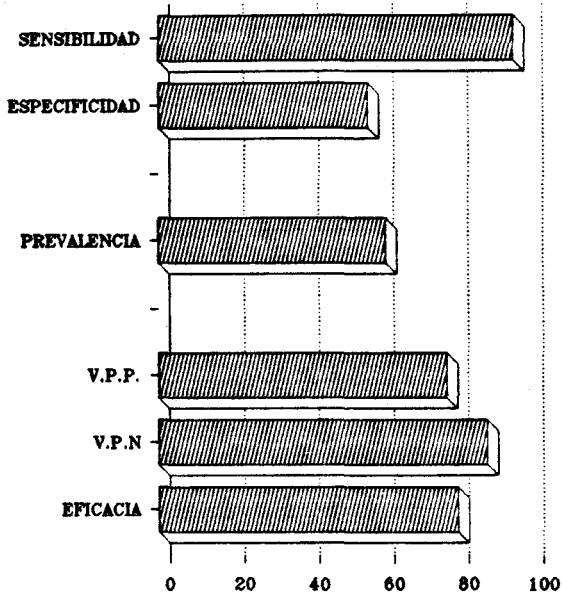
A: Sospechosas como Benignas

B: Sospechosas como Malignas

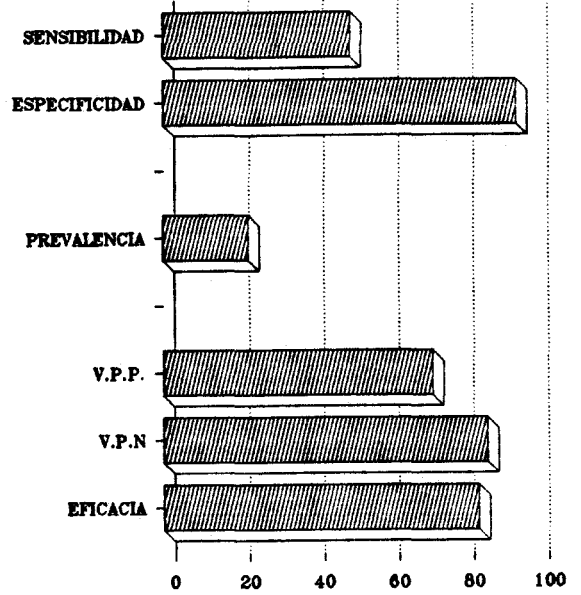
C: Diagnostico de Neoplasia

VP Positivo	92.7	36.7	85
VP Negativo	90.1	95.6	79.8
EFICACIA	90.3	83.5	80.9

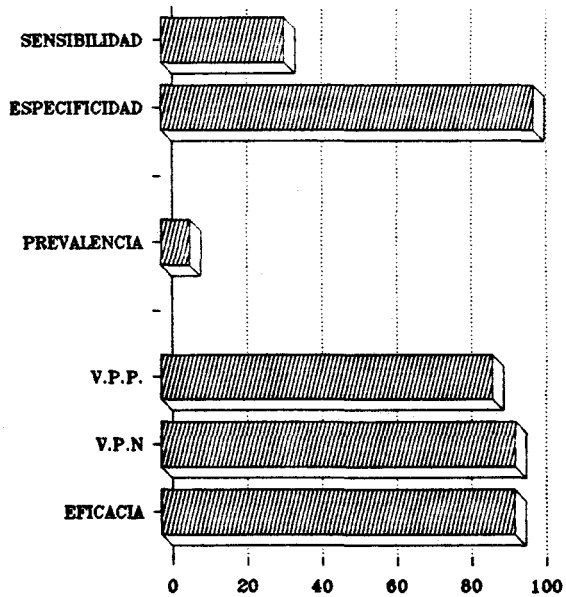
**EVALUACION DE P.A.B  
PARA BOCIO NODULAR COLOIDE**  
(Figura 21)



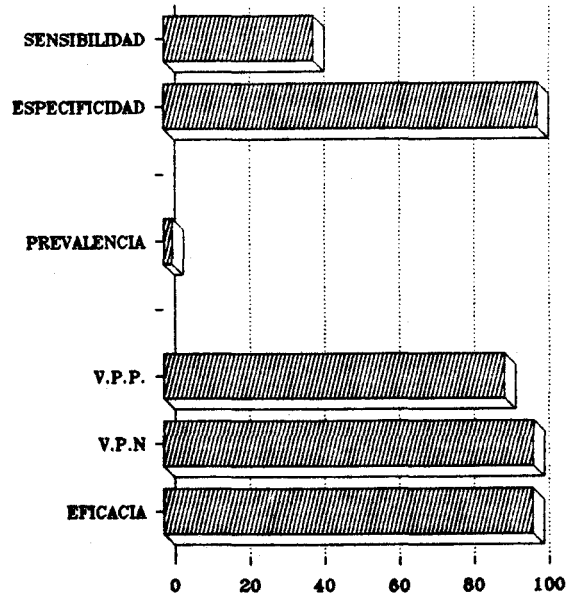
**EVALUACION DE P.A.B  
PARA NEOPLASIA FOLICULAR**  
(Figura 21)



**EVALUACION DE P.A.B  
PARA C. PAPILAR**  
(Figura 21)



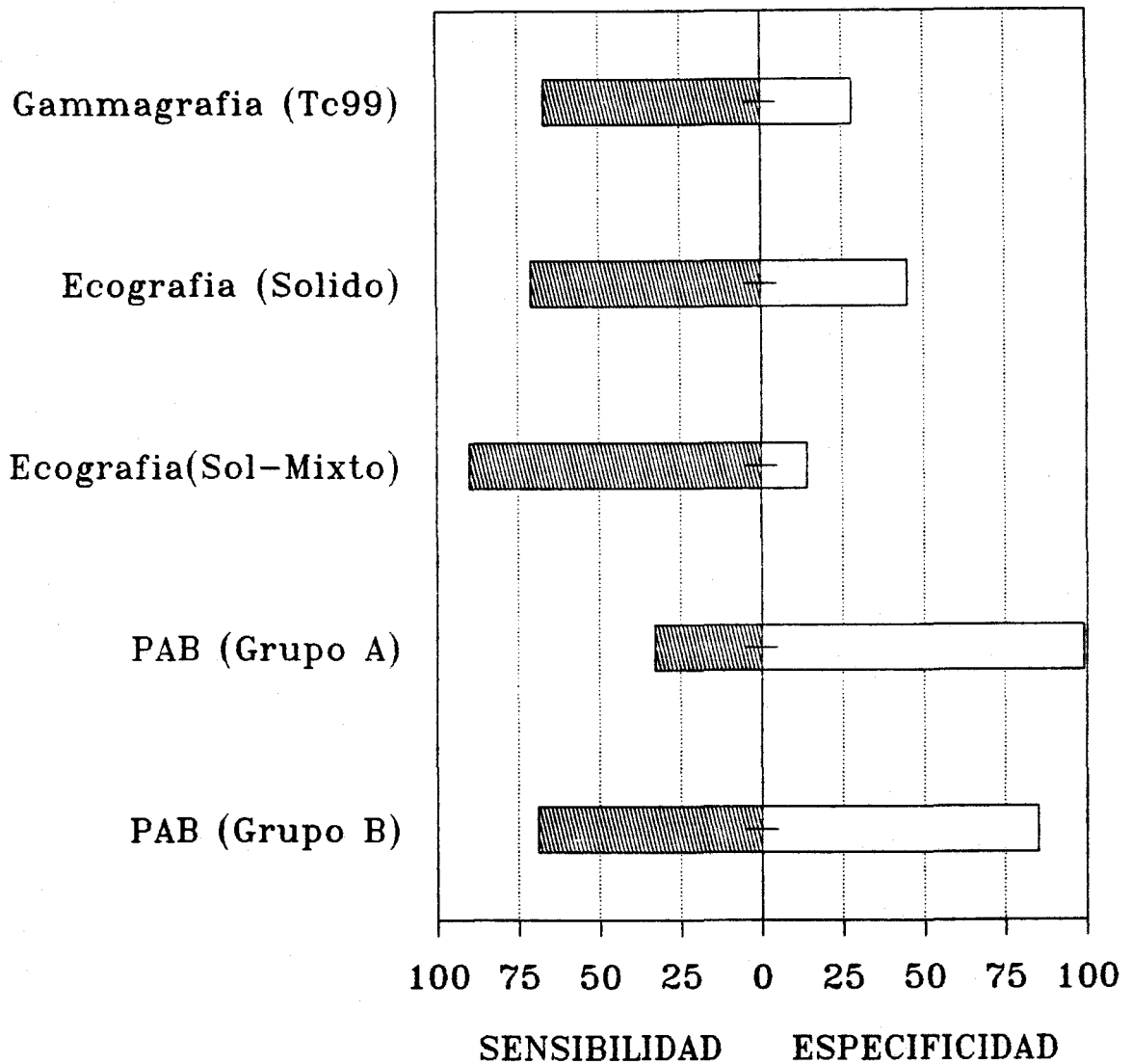
**EVALUACION DE P.A.B  
PARA C. MEDULAR**  
(Figura 21)



# EVALUACION DE LAS TECNICAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO DE LOS NODULOS TIROIDEOS

(Figura 22)

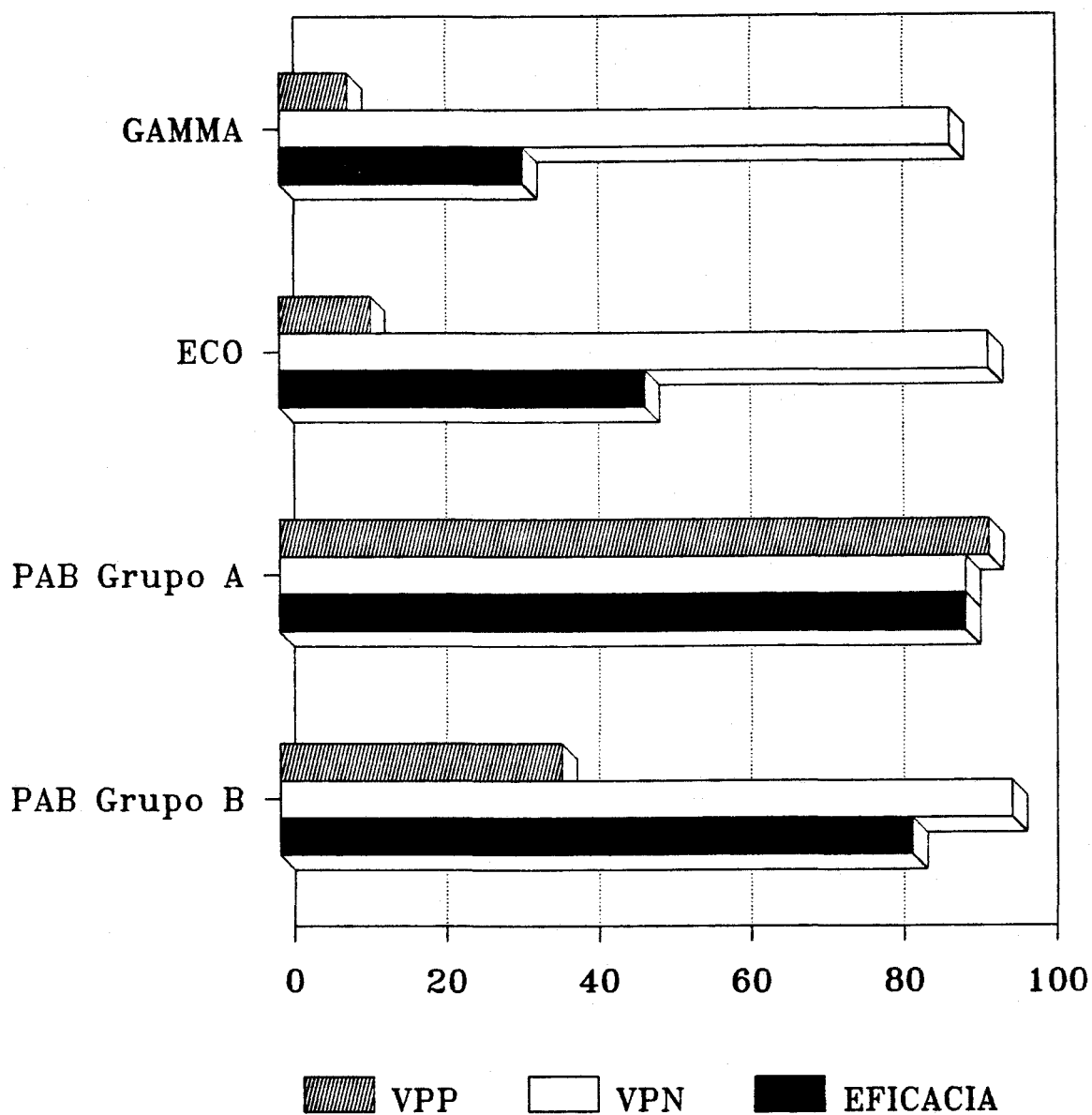
■ SENSIBILIDAD □ ESPECIFICIDAD



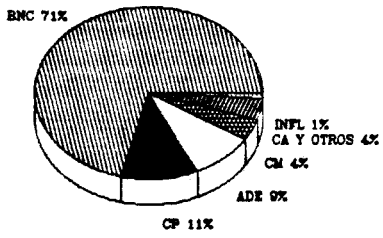
# EVALUACION DE LAS TECNICAS

## Valores Predictivos y Eficacia

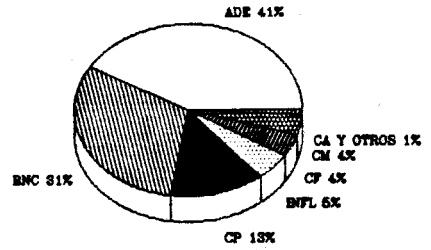
(Figura 23)



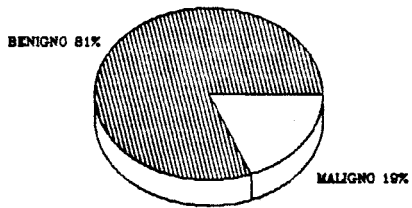
**DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS  
EN MULTINODULARES**  
(Figura 24)



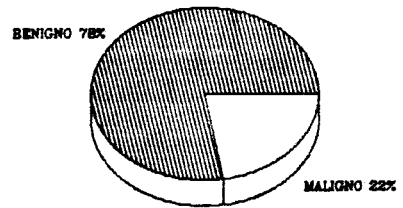
**DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS  
EN NODULO UNICO**  
(Figura 24)



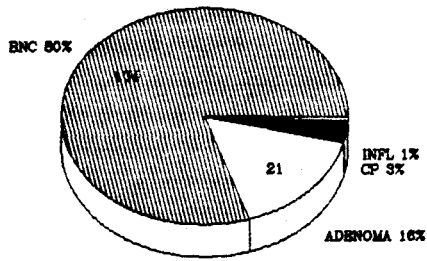
**DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS  
EN MULTINODULARES**  
(Figura 24)



**DIAGNOSTICOS HISTOLOGICOS  
EN NODULO UNICO**  
(Figura 24)

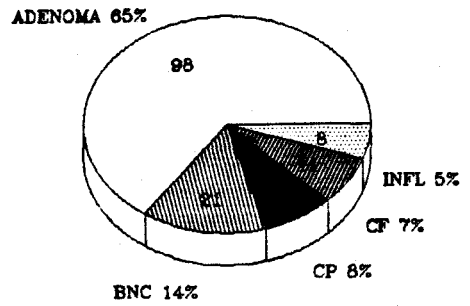


DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS OPERADOS  
CON CITOLOGIA DE BNC



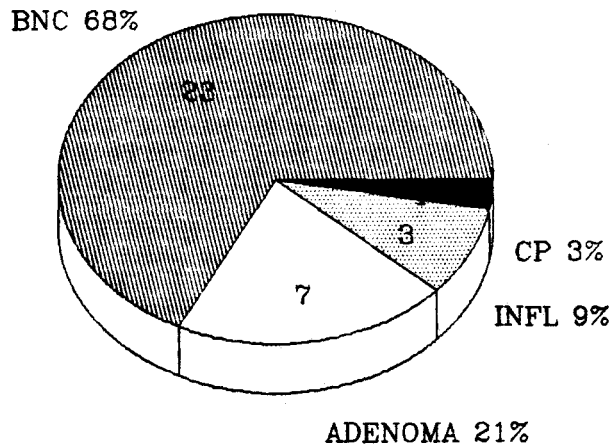
(Figura 25)

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS OPERADOS  
CON CITOLOGIA DE NEOPLASIA FOLICULAR



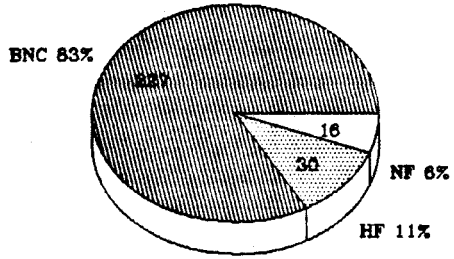
(Figura 25)

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO EN LOS OPERADOS  
CON CITOLOGIA DE PROLIFERACION FOLICULAR  
NO SOSPECHOSA



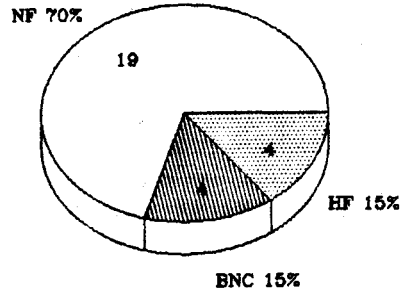
(Figura 25)

**PUNCIONES REPETIDAS EN LAS CITOLOGIAS DE BNC**



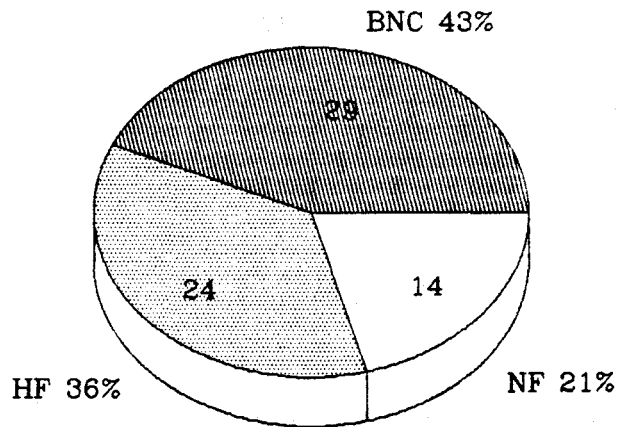
(Figura 26)

**PUNCIONES REPETIDAS EN LAS CITOLOGIAS DE NEOPLASIA FOLICULAR**



(Figura 26)

**PUNCIONES REPETIDAS EN LAS CITOLOGIAS DE PROLIFERACION FOLICULAR NO SOSPECHOSA**



(Figura 26)

## BIBLIOGRAFIA



**B. BIBLIOGRAFIA**

1. Brown CL. PATHOLOGY OF THE COLD NODULE Clin Endocrinol Metab 1981 10:235-245
2. Garcia Armeijeiras A, Corcoy R. DIAGNOSTICO DE LOS NODULOS TIROIDEOS. Med Clin 1985 84:272-274
3. Ashcraft MW, Van Herle AJ. MANAGEMENT OF THYROID NODULE: I.HISTORY AN PHYSICAL EXAMINATION, BLOOD TEST,X-RAY TEST AND ULTRASONOGRAPHY. Head Neck Surg 1981 3:216-27
4. McCall A, Jarosz H, Lawrence AM. THE INCIDENCE OF THYROID CARCINOMA IN SOLITARY COLD NODULES AND IN MULTINODULAR GOITERS. Surgery 1986 100:1128-1131
5. 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 69:537-
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. THE SPECTRUM OF THIROID DISESASE IN A COMMUNITY. Clin Endocrinol 1977 7:481-
7. Rallison ML, Dobyns BM. et al. THYROID NODULARITY IN CHILDREN. JAMA 1975 233:1069-72
8. Belfiore A, LaRosa G. et al. THE FREQUENCY OF COLD THYROID NODULES AND THYROID MALIGNANCIES IN PATIENTS FROM AN IODINE-DEFICIENT AREA. Cancer 1987 60:3096-3102
9. DeGroot LJ, Reilly M et al. RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE STUDY OF RADIATION INDUCED THYROID DISEASE. Am J Med 1983;74:852
10. Rosen IB. Palmer JA. et al. EFFICACY OF NEEDLE BIOPSY IN POSTRADIATION THYROID DISEASE. Surgery 1983 94:1002-1007
11. Schneider AB, Favus MJ. et al. INCIDENCE, PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF IRRADIATION-INDUCED THYROID TUMORS. Am J Med 1978 64:243-

12. Maxon H.R. ENFERMEDAD TIROIDEA PRODUCIDA POR RADIACION. Cin Med North Am 1985 5:1099-1111
13. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. GROSS AND MICROSCOPIC FINDINGS IN CLINICALLY NORMAL THYROID GLANDS. J Clin Endocrinol Metab 1955;15:1270
14. Sancho-Garnier H. EPIDEMIOLOGY OF THYROID CANCER. Ann. Radiol 1977 20:715-721
15. Brooks JR. THE SOLITARY THYROID NODULE. Am J Surg 1973 125:477-
16. Brooks JR. Starnes HF et al. SURGICAL THERAPY FOR THYROID CARCINOMA:A REVIEW OF 1249 SOLITARY THYROID NODULES. Surgery 1988 104:940-946
17. Jarvi K, Mokka R, Vorne M. PROBLEMS OF CANCER DIAGNOSIS IN THYROID NODULES, Acta Chir Scand 1988 154:93-96
18. Messaris G, Kyriakou K. et al. THE SINGLE THYROID NODULE AND CARCINOMA. Br J Surg 1974 61:943-
19. Tourniaire J, Bernard MH et al. NODULES FROIDS THYROÏDIENS.ETUDE PROSPECTIVE DES CRITERES DE MALIGNITE CHEZ 407 MALADES OPERES. Nouv Press Med 1981 10:309-312
20. Belfiore A, Giuffrida D et al. HIGH FREQUENCY OF CANCER IN COLD THYROID NODULES OCCURRING AT YOUNG AGE. Acta Endocrinol 1989 121:197-202
21. Nataf BM. EXPERIMENTAL RESEARCH ON THYROID CANCER. REVIEW OF LITERATURE. Ann Radiol 1977;20:703-14
22. Williams ED. THE EPIDEMIOLOGY OF THYROID CANCER. Ann Radiol 1977;20:722-24
23. Mazzaferri E, de los Santos E. SOLITARY THYROID NODULE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. Med Clin North Am 1988 72:1177-1211

24. Hedinger C. HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF THYROID CANCER. Ann Radiol 1977 20:696-699
25. Beirwaltes WH. REPORT OF THE COMMITTEE ON NOMENCLATURE OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION. J Clin Endocrinol Metab 1969 29:860-
26. Hendinger C, Williams ED, Sobin L. THE W.H.O. HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF THYROID TUMORS: A COMMENTARY ON THE SECOND EDITION. Cancer 1989;63:908-11
27. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O et al. THYROID CANCER IN A IODINE RISK AREA: A HISTOPATHOLOGICAL STUDY. Cancer 1977;39:215
28. Joensuu H, Klemi P.J. SURVIVAL AND PROGNOSTIC FACTORS IN THYROID CARCINOMA. Acta Radiol Oncol 1986 25:243-248
29. Williams ED. MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID. Text book Endocrinogy DeGroot. Ed. Saunders, London (1989);Cap 69:1132-1150
30. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM et al. CLASSIFICATION AND PROGRESSION OF THYROID CARCINOMA. A STUDY OF 885 CASES OBSERVED IN A 30 YEAR PERIOD. Am J Surg 1983;102:354
31. McCabe D, Farrar W. et al. CLINICAL AND PATHOLOGIC CORRELATIONS IN DISEASE METASTATIC TO THE THYROID GLAND. Am J Surg 1985 150:519-523
32. Palacios E y Monereo S. TIROIDITIS. Medicine 1985 35:1469-75
33. McGregor A y Hall R. THYROIDITIS. Text Book Endocrinology Saunders Company Ed 1989 Chapter 44:683-701
34. Shapiro Sj, Friedman NB. INCIDENCE OF THYROID CARCINOMA IN GRAVES' DISEASE. Cancer 1970 26:1261-70.
35. Kini SR. GUIDES TO CLINICAL ASPIRATION BIOPSY OF THYROID. Ed. Igaku-Shoin 1989 Chapter 15:315-349

36. Gaitan E. GOITROGENS Bailliere's Clin Endol Metab 1988 2:683-702
37. Studer H. A FRESH LOOK TO AN OLD DISEASE: EUTHYROID AND HYPERTHYROID NODULAR GOITER. J Endocrinol Invest 1982 5:57-68
38. Thomas GA, Williams ED. THE CLONAL ORIGIN OF THYROID NODULES AND ADENOMAS. Am J Pathol 1989 134:141-147
39. Thomas G.A., Williams E.D. AETIOLOGY OF SIMPLE GOITRE Bailliere's Clin Endol Metab 1988 2:703-718
40. Teuscher J, Peter HJ. et al. PATHOGENESIS OF NODULAR GOITER AND ITS IMPLICATIONS FOR SURGICAL MANAGEMENT. Surgery 1988 103:87-93
41. Williams DW, Williams ED, Wynford-Thomas. EVIDENCE FOR AUTOCRINE PRODUCTION OF IGF-1 IN HUMAN THYROID ADENOMAS. Mol Cell Endocrinol 1989 61:139-43
42. Cady B, Sedgwick C.E. et al. RISK FACTOR ANALYSIS IN DIFFERENCIATED THYROID CANCER. Cancer 1979 43:810-820
43. Beierwaltes WH, Al Saadi AA. THYROID NEOPLASIA. S.Young,D.R. Inman, 319. London Academic Press 1968.
44. Bäckdahl M, Wallin G, Lowhagen T. CITOLOGIA POR BIOPSIA CON AGUJA FINA Y ANALISIS DE DNA: SU IMPORTANCIA PARA VALORAR Y TRATAR PACIENTES CON NEOPLASIA TIROIDEA. Clin Quir North Am 1987 2:211-225
45. Wallin G, Bakdahl M, Lundell G et al. NUCLEAR DNA CONTENT AND PROGNOSIS IN HURTHLE CELL TUMOURS OF THE THYROID GLAND. Acta Chir Scand 1988 154:501-4
46. Rojeski MT., Gharib H. NODULAR THYROID DISEASE. EVALUATION AND MANAGEMENT N Engl J Med 1985 313:428-436
47. Compagno J, Oerte JF. MALIGNANT LYMPHOMA AND OTHER LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS OF THE THYROID GLAND:A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 245 CASES. Am J Clin Pathol.1980 74:1

48. Hamburger JI, Miller Jm, Kini Sr. LYMPHOMA OF THE THYROID. Ann Intern Med 1983 99:685-
49. Franklyn JA, Sheppard MC. ASPIRATION CYTOLOGY OF THE THYROID. Br Med J 1987 295:510-511
50. Cannon C.R. EVALUATION OF THE THYROID NODULE. Laryngoscope 1986 33:147-152
51. Leal Cerro A. et al. ACTITUD DEL CLINICO ANTE LA PATOLOGIA NODULAR DE TIROIDES. Med Clin 1985 84:285-290
52. Gharib H. EVALUATION OF NODULAR THYROID DISEASE. Clinics Endocrinology. 1988 17:
53. Franklyn J., Sheppard M.C. THYROID NODULES AND THYROID CANCER-DIAGNOSTICS ASPECTS. Bailliere's Clin Endol Metab 1988 2:761-775
54. Miller JM. EVALUATION OF THYROID NODULES. ACCENT ON NEEDLE BIOPSY. Med Clin North Am. 1985 69:1063-
55. Christensen SB, Bondenson L. PREDICTION OF MALIGNANCY IN THE SOLITARY THYROID NODULE BY PHYSICAL EXAMINATION, THYROID SCAN, FINE-NEEDLE BIOPSY AND SERUM THYROGLOBULIN. Acta Chir Scand 1984 150:433-
56. Noyek AM, Gryson ND. et al. THYROID TUMOR IMAGING. Arch Otolaryngol 1983 109:205-224
57. Kasar N, Tsuya A. XERORADIOGRAPHY OF THE THYROID. Radiology 1981 141:439-
58. Latre Romero J.M. LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL BOCIO NODULAR. II Jornadas de actualizacion en Medicina Nuclear sobre problemas de actualidad en patologia Tiroidea. Ed.Dircosa 1983.
59. Ashcraft MW, Van Herle AJ. MANAGEMENT OF THYROID NODULE. II. SCANNING TECHNIQUES, THYROID SUPPRESIVE THERAPY, AND FINE NEEDLE ASPIRATION. Head Neck Surg 1981 3:297-322

60. Reasner CA, Isley WL. THYROID SCANNING IN PATIENTS WITH SUSPECTED THYROID DISEASE. Ann Inter Med 1985 102:209-210
61. Cuberta FJ, Astorga R et al. LA GAMMAGRAFIA CON TC99-BLEOMICINA EN EL DIAGNOSTICO DE BOCIO NODULAR. Comunicacion personal.
62. Hoefnagel CA. USE OF THALLIUM-201-CHLORIDE IN THYROID CANCER. Clinical and pathological advances in thyroid tumors. A.Carpi Ed.ETS Pisa 1983
63. Ikekubo K, Higa T. et al. EVALUATION OF RADIONUCLIDE THYROID ECHOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF THYROID NODULES. Clin Nucl Med 1986 11:145-149
64. Ochi H, Sawa H. et al. THALLIUM-201 CHLORIDE THYROID SCINTIGRAFY TO EVALUATE BENING AND/OR MALIGNANT NODULES. Cancer 1982 50:236-240
65. Witthers EH, Page DL. et al. CARCINOMA OF THE THYROID WITH DESCRIPTION OF NEW SCANNING TECHNIC. Am J Surg 1975 130:395-
66. Patton JA. et al. DIFFERENTIATION BETWEEN MALIGNANT AND BENIGN SOLITARY THYROID NODULES BY FLUORESCENT SCANNING. J Nucl Med 1976 17:17-
67. Van Herle AJ, Rich P. et al. THE THYROID NODULE. Ann Intern Med 1982 96:221-
68. Lees WR, Vahl SP. THE ROLE OF ULTRASOUND SCANNING IN THE DIAGNOSIS OF THYROID SWELLINGS. Br J Surg 1978 65:681-
69. Scheible W, Leopold GR. et al. HIHG RESOLUTION REAL-TIME ULTRASONOGRAPHY OF THYROID NODULES. Radiology 1979 133:413-
70. Solbiati L, Volterrani L. THE THYROID GLAND WITH LOW UPTAKE LESIONS. EVALUATION BY ULTRASOUND. Radiology 1985 155:187-
71. Bruneton JN, Caramella E. ECOGRAPHIE ULTRASONORE EN TEMPS REEL DE HAUTE DEFINITION DES TUMEURS DU CORPS THYROIDE. A PROPOS DE 379 CAS OPERES. J Radiol 1985 66:59-63

72. Walker J, Findlay D. et al. A PROSPECTIVE STUDY OF THYROID ULTRASOUND SCAN IN THE CLINICALLY SOLITARY THYROID NODULE. Br J Radiol 1985 58:617-

73. Sopena R. y Esteban J. VALOR DE LA ECOGRAFIA EN EL ESTUDIO DEL NODULO TIROIDEO. II Jornadas de actualización en Medicina Nuclear sobre problemas de actualidad en patología tiroidea. Ed Dircosa 1985

74. Simeone JF, Daniels GH et al. HIGH RESOLUTION REAL-TIME SONOGRAPHY OF THE THYROID. 1982 Radiology 145:431-

75. Katz JF, Kane RA. THYROID NODULES. SONOGRAPHIC-PATHOLOGIC CORRELATIONS. Radiology 1984 151:741-

76. Pykett IL. IMAGENES POR RMN EN MEDICINA. Investigación y Ciencia Junio 1982 32-43

77. De Certames J, Herry JY. EVALUATION OF HUMAN THYROID TUMORS BY PROTON NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE. J Nucl Med 1982 23:48-

78. Stark DD, Clark OH, Moss AA. MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE THYROID, THYMUS, AND PARATHYROID GLANDS. Surgery 1984 96:1083-

79. Kulkarni MV, Sandler MP. et al. CLINICAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH NUCLEAR MEDICINE CORRELATION. J Nucl Med 1985 26:944-957

80. Milstein C. ANTICUERPOS MONOCLONALES. Libros de Investigación y Ciencia. Inmunología. Ed Prensa Científica 1985.

81. Toft AD. USE OF SENSITIVE INMUNORADIOMETRIC ASSAY FOR THYROTROPIN IN CLINICAL PRACTICE. Mayo Clin Proc 1988 63:1035-42

82. Kusakabe K, Mori E, Kano K et al. PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY TO THYROGLOBULIN FROM MALIGNANT THYROID CARCINOMA. J Exp Med 1989 59:37-42.

83. Seth R, Motte P, et al. A SENSITIVE AND ESPECIFIC TWO-SITE ENZYME-INMUNOASSAY FOR HUMAN CALCITONIN USING MONOCLONAL ANTIBODIES. J Endocrinol 1988 119:351-7

84. Michal M, Franek F et al. INMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF TRIODOTHYRONINE IN THYROID TUMORS USING T3-01 MONOCLONAL ANTIBODY. Cas Lek Cesk 1989 128:517-9
85. Bhargava KK y Acharya SA. LABELING OF MONOCLONAL ANTIBODIES WITH RADIONUCLIDES. Semin Nucl Med 1989 19:187-201
86. Baum RP, Hertel A. Lorenz M et al. <sup>99</sup>Tc-LABELLED ANTI-CEA MONOCLONAL ANTIBODY FOR TUMOUR INMUNOSCINTIGRAPHY: FIRST CLINICAL RESULTS. Nucl Med Commun 1989 10: 345-52.
87. Edington HD, Watson CG, Levine G et al. RADIOINMUNOIMAGING OF METASTATIC MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID USING AN INDIUM 111-LABELLED MONOCLONAL ANTIBODY TO CEA. Surgery 1988 104:1004-10.
88. Garcia Canton J.A. LA CITOLOGIA POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA: TECNICAS CITOLOGICAS EN EL DIAGNOSTICO DEL BOCIO NODULAR. II Jornadas de actualizacion en Medicina Nuclear sobre problemas de actualidad en patologia tiroidea. Ed Dircosa 1983
89. Hajdu SI, Melamed MR. LIMITATIONS OF ASPIRATION CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY NEOPLASMS. Acta Cytol 1984 28:337-345
90. Bottles K, Miller R et al. FINE NEEDLE-ASPIRATION BIOPSY. HAS ITS TIME COME? Am J Med 1986 81:525-531
91. Frable WJ, Frable MA. THIN NEEDLE ASPIRATION BIOPSY. THE DIAGNOSIS OF HEAD AND NECK TUMORS REVISITED. Cancer 1979 43:1541-1548
92. Lowhagen T, Willems JS. ASPIRATION BIOPSY CYTOLOGY IN DIAGNOSIS OF THYROID CANCER. World J Surg 1981 5:61-73
93. Lowhagen T, Gramberg PO. ASPIRATION BIOPSY CYTOLOGY (ABC) IN NODULES OF THE THYROID GLAND SUSPECTED TO BE MALIGNANT. Surg Clin North Am 1979 59:3-18
94. Koss L, Woyke S, Olszewski W. BIOPSIA POR ASPIRACION. GLANDULA TIROIDES. Libro Biopsia por aspiracion Ed Panamericana 1988 :185-220



95. Torres A, Galera H, Duran S. LA PUNCION-ASPIRACION EN EL NODULO FRIO TIROIDEO. I: PATRONES CITOLOGICOS. Med Clin 1987 88:43-8
96. Sarda AK, Bal S, Dutta S et al. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CYSTIC DISEASE OF THE THYROID BY ASPIRATION. Surgery 1988 103:593-596
97. Rosen IB, Provias JP, Walfish P. PATHOLOGIC NATURE OF CYSTIC THYROID NODULES SELECTED FOR SURGERY BY NEEDLE ASPIRATION BIOPSY. Surgery 1986 100:606-613
98. Jarayam G, Marwaha RK et al. CYTOMORPHOLOGIC ASPECTS OF THYROIDITIS. A STUDY OF 51 CASES WITH FUNCTIONAL, IMMUNOLOGIC AND ULTRASONOGRAPHIC DATA. Acta Cytol 1987 31:687-693
99. Guarda LA., Baskin J. INFLAMMATORY AND LYMPHOID LESIONS OF THE THYROID GLAND. CYTOPATOLOGY BY FINE NEEDLE ASPIRATION. Am J Clin Patol 1987 87:14-22
100. Ravinsky E, Safneck J.R. DIFFERENTIATION OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS FROM THYROID NEOPLASMS IN FINE NEEDLE ASPIRATES. Acta Cytol 1988 32:854-61
101. Kini SR, Miller JR. PROBLEMS IN THE CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF THE "COLD" THYROID NODULES IN PATIENTS WITH LYMPHOCITIC THYROIDITIS. Acta Cytol 1981 25:506-512
102. Kini SR, Miller JM. CYTOPATOLOGY OF HÜRTHLE CELL LESIONS OF THE THYROID GLAND BY FINE NEEDLE ASPIRATION. Acta Cytol 1981 25:647-652
103. Arganini M, Behar R et al. HÜRTHLE CELL TUMORS: A TWENTY FIVE YEAR EXPERIENCE. Surgery 1986 100:1108-1115
104. Rupp M, Ehya H. NUCLEAR GROOVES IN THE ASPIRATION CYTOLOGY OF PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID. Acta Cytol 1989 33:21-6
105. Gould E, Watzak L. et al. NUCLEAR GROOVES IN CITOLOGIC PREPARATIONS. A STUDY OF THIS FEATURE IN THE DIAGNOSIS OF PAPILLARY CARCINOMA. Acta Cytol 1989 33:16-20

106. Jones J, Pittman D, Sanders. NECROSIS OF THYROID NODULES AFTER FINE NEEDLE ASPIRATION. Acta Cytol 1985 29:29-32
107. Aggarwal S, Jayaram G et al. FINE NEEDLE ASPIRATION CITOLOGIC DIAGNOSIS OF THE SOLITARY COLD THYROID NODULE. COMPARISON WITH ULTRA SONOGRAPHY, RADIONUCLIDE AND XEROGRAPHY. Acta Cytol. 1989 33:41-7
108. Bellido D, Aguirre M et al. EVALUACION DE LA PUNCION ASPIRACION CON AGUJA FINA EN EL DIAGNOSTICO DEL NODULO TIROIDEO. Med Clin 1985 84:255-259
109. Ceim M, Chrestian M et al. NODULES THYROIDIENS. VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA CYTOPONCTION A L'AIGUILLE FINE. CENT CINQUANTE NEUF MALADES OPERES. Nouv Press Med 1984 22:1369-1373
110. Harsoulis P, Leontsini M et al. FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER : COMPARATIVE STUDY OF 213 OPERATED PATIENTS. Br J Surg 1986 73:461-464
111. Gardiner GW, De Souza FM. FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THE THYROID GLAND RESULTS OF A 5 YEAR EXPERIENCE AND DISCUSSION OF ITS CLINICAL LIMITATIONS. J Otolaryngol 1986 15:161-65
112. Norton LW, Wangensteen SL, Davis JR et al. UTILITY OF THYROID ASPIRATION BIOPSY. Surgery 1982 92:700-5
113. Silverman J, West L et al. THE ROLE OF FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN THE RAPID DIAGNOSIS AND MANAGEMENET OF THYROID NEOPLASM. Cancer 1986 57:1164-1170
114. Hall T, Layfield L, Philippe A et al. SOURCES OF DIAGNOSTIC ERROR IN FINE NEEDLE ASPIRATION OF THE THYROID. Cancer 1989 63:718-725
115. Asp A, Georgitis W, Waldron EJ et al. FINE NEEDLE ASPIRATION OF THE THYROID. USE IN AVERAGE HEALTH CARE FACILITY. Am J Med 1987 83:489-493
116. Ramacciotti CE, Pretorius, HT, Chu EW et al. DIAGNOSTIC ACCURACY AND USE OF ASPIRATION BIOPSY IN THE MANAGEMENT OF THYROID NODULES. Arch Intern Med 1984 144:1169-1173

117. Torres A, Galera H, Duran S. LA PUNCION-ASPIRACION CON AGUJA FINA EN EL NODULO TIROIDEO.II: CORRELACION CITOLOGICA, CRITERIOS DE INTERVENCION Y REPERCUSION EN GASTO SANITARIO. Med Clin 1987 88:49-51
118. Molitch ME, Breck JR et al. THE COLD THYROID NODULE: AN ANALYSIS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC OPTIONS. Endocr Rev 1984 5:185-199
119. Carretero F, Serrano L et al. CITOLOGIA TIROIDEA POR PUNCION ASPIRACION CON AGUJA FINA. M.M. 1989 45:308-318
120. Johnston W. APPLICATIONS OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN CLINICAL CYTOLOGY AS EXEMPLIFIED BY STUDIES WITH MONOCLONAL ANTIBODY B72.3. 1987 Acta Cytol 31: 537-53
121. Wright RG, Castles H, Mortimer R. MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THYROID CELLS ASPIRATES. J Clin Pathol 1987 40:443-445
122. Bengtsson A, Malmeus J et al. MEASUREMENT OF NUCLEAR DNA CONTENT IN THYROID DIAGNOSIS. 1985 World J Surg 9:980-7
123. Esselstyn CB, Crile GJ. NEEDLE ASPIRATION AND NEEDLE BIOPSY OF THE THYROID. World J Surg 1978 2:321-328
124. Lo Gerfo P, Starker P et al. INCIDENCE OF CANCER IN SURGICALLY TREATED THYROID NODULES BASED ON METHOD OF SELECTION. Surgery 1985 98:1197-
125. Nishiyama R, Bigos ST et al. THE EFFICACY OF SIMULTANEOUS FINE-NEEDLE ASPIRATION AND LARGE-NEEDLE BIOPSY OF THE THYROID GLAND. Surgery 1986 100:1133-1137
126. Broughan T, Esselstyn C. LARGE-NEEDLE THYROID BIOPSY: STILL NECESSARY. Surgery 1986 100:1138-1141
127. Esselstyn CB, Crile GJ. EVALUATION OF VARIOUS TYPES OF NEEDLE BIOPSIES OF THE THYROID. World J Surg 1984 8:452-457
128. Schmid K, Ladurner D et al. CLINICOPATHOLOGIC MANAGEMENT OF TUMORS OF THE THYROID GLAND IN AN ENDEMIC GOITER AREA. Acta Cytol 1989 33:27-30



129. Bugis S, Young E et al. DIAGNOSTIC ACCURACY OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY VERSUS FROZEN SECTION IN SOLITARY THYROID NODULES. Am J Surg 1986 152:411-416
130. Keller M, Crabbe M, Norwood S. ACCURACY AND SIGNIFICANCE OF FINE NEEDLE ASPIRATION AND FROZEN SECTION IN DETERMINING THE EXTENT OF THYROID RESECTION. Surgery 1987 101:632-635
131. Santos JE, Leiman G. NONASPIRATION FINE NEEDLE CYTOLOGY. APPLICATION OF A NEW TECHNIQUE TO NODULAR THYROID DISEASE. Acta Cytol 1988 32:353-356
132. Clatto S, Iossa A et al. NONASPIRATION FINE NEEDLE CYTOLOGY OF THYROID TUMORS. 1989 Acta Cytol 33:939
133. Mair S, Dunbar F et al. FINE NEEDLE CYTOLOGY- IS ASPIRATION SUCTION NECESSARY? A STUDY OF 100 MASSES IN VARIOUS SITES. 1989 Acta Cytol 33:809-813
134. Kleinbaum DG, Kupper L, Morgenstern H. EPIDEMIOLOGIC RESEARCH: PRINCIPLES AND QUANTITATIVE METHODS. Belmont, California. Lifetime Learning Publications 1982
135. Hanley JA. UTILIZACIONES ADECUADAS DEL ANALISIS MULTIVARIANTE. Revisiones en Salud Pública 1989 1:45-74
136. Cupples LA, Heeren T, Chatzkin BA et al. MULTIPLE TESTING OF HYPOTHESES IN COMPARING TWO GROUPS. Ann Intern Med 1984 100:122-29
137. Pozo F. LA EFICACIA DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS (1). Med Clin 1988 90:779-85
138. Pozo F. LA EFICACIA DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS (2). Med Clin 1988 91:177-183
139. Redondo FL. LA LOGICA EN LA INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS. Editorial Garsi 1989

140. Rogan WJ, Gladen B. ESTIMATING PREVALENCE FROM RESULT OF A SCREENING TEST. Am J Epidemiol 1978 107:71-76
141. Block MA, Dailey GE. THYROID NODULES INDETERMINATE BY NEEDLE BIOPSY. Am J Surg 1983 146:72-8
142. Cohen J.P. y Cho H.T. THE ROLE OF NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN THE SELECTION OF PATIENTS FOR THYROIDECTOMY. Laryngoscope 1988 98:35-39
143. Hamming JF, Goslings MD et al. THE VALUE OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN PATIENTS WITH NODULAR THYROID DISEASE DIVIDED INTO GROUPS OF SUSPICION OF MALIGNANT NEOPLASMS ON CLINICAL GROUNDS. Arch Inter Med 1990 150:113-116
144. Boix P, Menendez E, et al. NODULO FRIO TIROIDEO: CRITERIOS DE MALIGNIDAD A PROPOSITO DE 382 CASOS. Med Clin 1986 86:147-149
145. Mazzaferri EL. SOLITARY THYROID NODULE II. SELECTIVE APPROACH TO MANAGEMENT. Postgrad Med 1981 70:107-
146. Gharib H, Goellner JR. FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THE THYROID. THE PROBLEM OF SUSPICIOUS CYTOLOGIC FINDINGS. Ann Intern Med 1984 101:25-28
147. Santamaria J y Vazquez JA. VALORACION DE METODOS DIAGNOSTICOS EN EL ESTUDIO DEL NODULO TIROIDEO. Endocrinologia 1986 33:46-50
148. Sykes, D. THE SOLITARY COLD NODULE Br J Surg 1981 68:510-512
149. Studer H, Gerber H, Peter HJ. MULTINODULAR GOITER. Text Book Endocrinology WB Saunders Company 1989 2ª edición Chapter 46:722-32
150. Veith AJ, Brooks JR, Grigsby WP et al. THE NODULAR THYROID GLAND AND CANCER. A PRACTICAL APPROACH TO THE PROBLEM. N Engl J Med 1964 270:431-
151. Astorga R, Garcia Canton JA. FIABILIDAD DE LA PUNCION ASPIRATIVA CON AGUJA FINA EN EL BOCIO NODULAR NO TOXICO. CORRELACION CON LOS HALLAZGOS QUIRURGICOS Y PUNCIONES REPETIDAS. Med Clin 1985 85:733-736

152. Gagneten CB, Roccatagliata G. THE ROLE OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY CYTOLOGY IN THE EVALUATION OF THE CLINICALLY SOLITARY NODULE. *Acta Citol* 1987 31:595-598
153. Rodriguez P. y Moreno B. NODULO FRIO TIROIDEO. *Med Integral* 1982 3:402-410
154. Baulieu J.L, y Joly J. NODULES DU CORPS THYROÏDE. *Encycl Med Chir* 1980 A 10:10009-11
155. Burrow GN. ASPIRATION NEEDLE BIOPSY OF THE THYROID. *Ann Intern Med* 1981 95:536-537
156. Gershengorn MC, McClung MR. FINE-NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY IN THE PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF THYROID NODULES. *Ann Intern Med* 1977 87:265-69
157. Friedman M, Shimaoka K. NEEDLE ASPIRATION OF 310 THYROID LESIONS. *Acta Cytol* 1979 23:194-203
158. Hawkins F, Bellido D. et al. FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER AND THYROID DISEASE. *Cancer* 1987 59:1206-1209
159. Al Sayer HM, Krukowski ZH.W. FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY IN ISOLATED THYROID SWELLINGS. A PROSPECTIVE TWO YEARS EVALUATION. *Br Med J* 1985 290:1490-92
160. Anderson JB, Webb AJ. FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY AND THE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER. *Br J Surg* 1987 74:292-296
161. Hajdu, SI, Ehya H, Frable WJ et al. THE VALUE AND LIMITATIONS OF ASPIRATION CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY TUMORS. A SYMPOSIUM. *Acta Cytol* 1989;33:741-90
162. Goellner JR, Gharib H. et al. FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF THE THYROID, 1980 TO 1986. *Acta Cytol* 1987 31:587-590
163. Molins L, Cañadell A, M. et al. PUNCIÓN-ASPIRACION CON AGUJA FINA DE LOS NODULOS TIROIDEOS SOLITARIOS. EVALUACION A LOS 5 AÑOS. *Med Clin* 1987 89:401-404

164. Keyhani- Rofagha S,O'Toole R. PROBLEMS IN NEOPLASTIC AND NON-NEOPLASTIC THYROID LESIONS BY ASPIRATION CYTOLOGY. Acta Cytol 1984 28:628-
165. Hsu C. Boey J. DIAGNOSTIC PITFALLS IN THE FINE NEEDLE ASPIRATION IN THYROID NODULES. A STUDY OF 555 CASES IN CHINESE PATIENTS. Acta Cytol 1987 31:699-704
166. Kendall, C.H. FINE NEEDLE ASPIRATION OF THYROID NODULES:THREE YEARS' EXPERIENCE. J Clin Pathol 1989 42:23-7
167. Jarayam G. FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGIC STUDY OF THE SOLITARY THYROID NODULE. PROFILE OF 308 CASES WITH HISTOLOGIC CORRELATION.Acta Cytol 1985 29:967-973
168. Rosen IB, Wallace C. et al. RE-EVALUATION OF NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY IN DETECTION OF THYROID CANCER. Arch Surg 1981 90:747-
169. Squatrito S, Ippolito O.et al. FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF THYROID NODULES A CRITICAL REVIEW OF 1260 CASES. J Endocrinol Invest 1982 5:80
170. Stavric GD,Karanfilski BT. EARLY DIAGNOSIS AND DETECTION OF CLINICALLY NON SUSPECTED THYROID NEOPLASIA BY THE CYTOLOGIC METHOD.A CRITICAL REVIEW OF 1536 ASPIRATIONS. Cancer 1980 45:340-344
171. Schmid KW,Lucciarini P,et al. PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND.ANALYSIS OF 94 CASES WITH PREOPERATIVE FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGIC EXAMINATION. Acta Cytol 1987 31:591-594
172. Silver CE, Loiodice J. et al. NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THYROID NODULES. Surg Gynecol Obstet 1981 152:469-472
173. LoGerfo P, Colaccio T.et al. COMPARISON OF FINE-NEEDLE AND COARSE-NEEDLE BIOPSIES IN EVALUATING THYROID NODULES. Surgery 1982 92:835-838
174. Corrales J.J, Gomez J.M.et al. PROLIFERACIONES FOLICULARES EN LA CITOLOGIA ASPIRATIVA DE NODULOS TIROIDEOS. Med Clin 1986 86:579-81

175. Pepper G, Zwickler D and Rosen Y. FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THE THYROID NODULE. RESULTS OF A START-UP PROJECT IN A GENERAL TEACHING HOSPITAL SETTING. Arch Intern Med 1989 149:594-96
176. Colaccio TA, LoGerfo P. FINE NEEDLE CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF THYROID NODULES REVIEW AND REPORT OF 300 CASES. Am J Surg 1980 140:568-571
177. Galofre JC, Ramirez S. et al. PUNCION ASPIRACION CON AGUJA FINA EN LOS NODULOS TIROIDEOS. Med Clin 1983 80:786-787
178. Hamaker BC, Singer MI. ROLE OF NEEDLE BIOPSY IN THYROID NODULES. Arch Otolaryngol 1983 109:225-228
179. Akerman M, Tennvall J. et al. SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF TUMORS OF THE THYROID GLAND. Acta Cytol. 1985 29:850-55
180. Nathan A, Raines KB. et al. FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF COLD THYROID NODULES. Cancer 1988 62:1337-1342
181. Hamberger J. CONSISTENCY OF SEQUENTIAL NEEDLE BIOPSY FINDINGS FOR THYROID NODULES. Arch Intern Med 1987 147:97-99
182. Santamaria J, Garcia A et al. VALOR DE LA PUNCION ASPIRACION EN EL SEGUIMIENTO DEL NODULO TIROIDEO. Endocrinologia 1989 36:327-29
183. Duran S, Picamill MT, Duarte B et al. INTERES DEL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON NODULO FRIO TIROIDEO MEDIANTE LA TECNICA DE PUNCION ASPIRACION Y SUBSIGUIENTE ESTUDIO CITOLOGICO. Endocrinologia 1988 35:106



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. ELENA NAVARRO GONZALEZ

titulada LA VALORACION DE LA EFICACIA  
DIAGNOSTICA DE LA PUNCIÓN ASPIRADO CON  
AGUJA FNA EN LA PATOLOGIA NODULAR DE TIROIDES.

se acordó otorgarle la calificación de:

APTO CON LAUDE

fecha 26 de SEPTIEMBRE de 1990

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Doctorado,