



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TÍTULO

**CORRELACIÓN HISTOLÓGICA Y DETERMINACIÓN
DEL RIESGO DE MALIGNIDAD DE LOS
NÓDULOS TIROIDEOS CON RESULTADO DE
CITOLOGÍA CATEGORÍAS III Y IV DE LA
CLASIFICACIÓN DE BETHESDA EN UN PERIODO DE 5
AÑOS**

**TESIS QUE PRESENTA
DR. VICENTE ARENAS RIVERA
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

ASESOR: DRA. ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**CORRELACIÓN HISTOLÓGICA Y DETERMINACIÓN DEL
RIESGO DE MALIGNIDAD DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS
CON RESULTADO DE CITOLOGÍA CATEGORÍAS III Y IV
DE LA CLASIFICACIÓN DE BETHESDA EN UN PERIODO
DE 5 AÑOS**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA. ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA. ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES
ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
JEFE DE SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 27 de febrero de 2020

Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **Correlación histológica y determinación del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con resultado de citología categorías III y IV de la clasificación de Bethesda en un periodo de 5 años**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-022

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A MI MAMÁ, PAPÁ, HERMANO, TÍA NENA, TÍO FER, DIANA

A MIS FAMILIARES CERCANOS

A MIS AMIGOS DE CARRERA (AL., ZA., LÍ., MA., HE., LU.) Y DE VIDA (A.C., SO., ER., AL., ED.)

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA, ESPECIALMENTE A PAOLA Y GRECIA

A MIS MAESTROS Y MENTORES, ESPECIALMENTE A LOS DRES. DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, COMO LA DRA. ARREOLA

Y DEMÁS PERSONAS QUE SE HAN CRUZADO EN MI VIDA Y LA HAN HECHO MEJOR

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
OBJETIVOS	34
HIPÓTESIS	34
MATERIAL Y MÉTODOS	35
VARIABLES	37
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	39
ASPECTOS ÉTICOS	40
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	41
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	62
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFÍA	65
ANEXOS	72

RESUMEN

Antecedentes:

Los nódulos tiroideos son una entidad clínica común, pueden ser identificados en el 19 a 68% de los ultrasonidos cervicales. La biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) es el procedimiento diagnóstico de elección para la evaluación de esta patología. La citología derivada de este método diagnóstico es interpretada y evaluada por los anatomopatólogos teniendo como base el Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)).

Reportes previos han demostrado amplia variabilidad en el riesgo de malignidad de lesiones foliculares entre diferentes instituciones y regiones. Debido a las controversias en el manejo de los nódulos tiroideos categoría III y IV de Bethesda y su variabilidad en el riesgo de malignidad en la literatura existente, este tema permanece en constante actualización para la mejor atención de los pacientes con este diagnóstico.

Todos los centros que practican BAAD de tiroides deberían periódicamente realizar la correlación entre la citología y la histopatología del nódulo de tiroides para mejorar la precisión diagnóstica en la BAAD y la comunicación entre especialistas, para un mejor tratamiento. **Objetivo:** Determinar el riesgo de malignidad de los resultados de las citologías de tiroides categorías III y IV de Bethesda en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades UMAE CMNSXXI IMSS del año 2014 al 2018. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo. Este estudio incluye a los pacientes con diagnóstico histopatológico de tiroides realizado durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018 que cuentan con diagnóstico de citología de tiroides Categorías III y IV del Sistema de Bethesda, en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS. El riesgo de malignidad será calculado dividiendo el número de casos malignos detectados por estudio histopatológico de las categorías diagnósticas III y IV, entre el número total de tiroidectomías con categoría diagnóstica III y IV respectivamente, multiplicado por 100 y expresado en porcentaje. **Recursos e infraestructura:** Los reportes de citologías y reportes histopatológicos de los pacientes diagnosticados con categorías de Bethesda III y IV de tiroides los cuales serán analizados por un médico anatomopatólogo adscrito al servicio

de anatomía patológica y un residente de tercer año de Anatomía Patológica. **Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse:** El equipo de trabajo cuenta con experiencia en el estudio de estos casos, así como en metodología e investigación, se cuenta con un archivo de reportes y laminillas accesible. Se analizará a pacientes con reporte de estudio histopatológico de tiroides del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018, que cuenten con resultados de citología de tiroides Categoría III y IV en el Sistema de Bethesda. **Resultados:** Un total de 102 pacientes se sometieron a cirugía de tiroides con diagnóstico de citología de nódulo tiroideo Categoría III y IV del Sistema de Bethesda. La mayoría de los pacientes eran mujeres (89 mujeres, 87%). Se diagnosticó Categoría III en 29 casos y Categoría IV en 73 casos. La edad promedio de diagnóstico para la Categoría III fue de 56 años y para la Categoría IV de 52 años. Se diagnosticaron 29 pacientes con neoplasia maligna (28.4%), 10 de ellos en la Categoría III y 19 en la categoría IV. El diagnóstico histopatológico benigno más frecuente fue la hiperplasia folicular nodular y el maligno fue el carcinoma papilar de tiroides (clásico y variantes). De las 17 BAAD Categoría IV tipo célula de Hürtle (oncocítica), 9 (53%) tenían características de células de Hürtle (oncocíticas) en el diagnóstico histopatológico definitivo. De los 29 casos Categoría III a solo 4 se les realizó 2ª BAAD. La concordancia del nódulo biopsiado con la localización del nódulo/lesión principal en la pieza definitiva fue mayor en la Categoría IV que en la III. **Discusión:** Una característica constante en el análisis de datos de este estudio fue que muchas solicitudes no cuentan con información clínica vital, como la localización del nódulo biopsiado, lo cual entorpece e imposibilita una buena correlación clínico-patológica. Sería importante recalcar en los prestadores de servicios de salud (médicos adscritos, residentes, técnicos, personal administrativo) la importancia y el impacto que tiene el llenado correcto de solicitudes en el tratamiento de los pacientes. **Conclusiones:** Se obtuvo un riesgo de malignidad para las BAAD Categoría III de 34% y para las BAAD Categoría IV de 26%. En la Categoría III el riesgo de malignidad supera el rango propuesto por TBSRTC por lo que habría que aplicar con mayor juicio los criterios diagnósticos para disminuir este porcentaje. La Categoría IV tuvo un riesgo de malignidad cercano al límite menor dentro del rango propuesto por TBSRTC. Este estudio sirve para guiar la conducta terapéutica de los pacientes con nódulo tiroideo en nuestro hospital.

DATOS DE LOS INVESTIGADORES

DATOS DE LOS INVESTIGADORES	
1.- Datos del alumno:	1.- Datos del alumno:
(Autor)	
Apellido paterno:	Arenas
Apellido materno:	Rivera
Nombre:	Vicente
Teléfono:	55 23 00 90 63
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Médico Cirujano especialista en Anatomía Patológica
No. de cuenta:	308722930
2.- Datos del asesor:	2.- Datos del asesor:
Apellido paterno:	Arreola
Apellido materno:	Rosales
Nombre (s):	Rocío Lorena
3.- Datos de la tesis:	3.- Datos de la tesis:
Título:	Correlación histológica y determinación del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con resultado de citología categorías III y IV de la clasificación de Bethesda en un periodo de 5 años
No. de páginas:	73
Año:	2020
Número de registro:	R-2020-3601-022

INTRODUCCIÓN

En el servicio de Anatomía Patológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social los patólogos y residentes del servicio estamos habituados a los retos diagnósticos de enfermedades de la glándula tiroidea, ya sea en las citologías obtenidas por BAAD, en el estudio transoperatorio o en el diagnóstico histopatológico definitivo.

Datos como la edad, el sexo, historia familiar de cáncer de tiroides, historia de radiación, número y localización de nódulos, velocidad de crecimiento de estos nódulos, presencia o ausencia de linfadenopatías cervicales, función tiroidea, características ultrasonográficas son importantes para una mejor correlación clínico-patológica.

Con la finalidad de homogeneizar criterios diagnósticos tenemos como base el Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)).

Ya que la información acerca del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos en pacientes mexicanos es escasa, este estudio sentará las bases para un mejor tratamiento y reportes futuros.

Debido al número de pacientes con enfermedades tiroideas neoplásicas, y a que la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, este estudio tendrá impacto en el abordaje de estos pacientes, que es principalmente quirúrgico, disminuyendo complicaciones y secuelas como hemorragias, lesiones a nervios o hipotiroidismo, con la búsqueda siempre de una mejor calidad de vida.

MARCO TEÓRICO:

Anatomía de la tiroides

La glándula tiroides es la glándula endocrina más grande del cuerpo. Produce la hormona tiroidea, la cual controla el metabolismo, y la calcitonina, la cual controla el metabolismo del calcio.¹

La glándula tiroides está localizada en la superficie anterior del cuello, entre C5 y T1, profunda a los músculos esternotiroideo y esternohioideo y la porción visceral de la capa pretraqueal de la fascia cervical profunda.¹

La anatomía de la glándula tiroides adulta normal tiene una forma que recuerda una mariposa, con dos lóbulos laterales conectados por un istmo. Cada lóbulo lateral mide 5-6cm de longitud, 2-2.5cm de ancho y 2cm de profundidad. Sus extremos superiores, puntiformes, e inferiores, romos, son referidos como polos tiroideos superiores e inferiores. Un lóbulo puede ser más grande que otro y el istmo incluso puede ser más ancho del promedio. El lóbulo piramidal, presente en 40% de las personas, parece una proyección estrecha que se extiende hacia arriba a partir del istmo y que se encuentra sobre el cartílago tiroideo.²

Los lóbulos laterales, derecho e izquierdo, están situados anterolaterales a la laringe¹ (alcanzan la mitad inferior del cartílago tiroideo)² y tráquea, y el istmo une ambos lóbulos por delante de la tráquea, usualmente anterior al segundo y tercer anillo traqueal.¹

El peso promedio de la glándula tiroides adulta es de 15 a 25 gramos. Sin embargo hay variaciones individuales significativas, la mayoría de ellas relacionadas con la edad, el género, el peso corporal, el estado hormonal, el estado funcional de la glándula y el consumo de yodo. En las mujeres el volumen de la glándula tiroides aumenta durante la fase secretora del ciclo menstrual.²

La glándula tiroides está cubierta por una fina cápsula fibrosa, que proyecta septos a la profundidad de la glándula,¹ dividiéndola en lobulillos (tirómeros)². Tejido conectivo denso adhiere la glándula tiroides al cartílago cricoides y a los anillos traqueales superiores.¹

En un estudio de la cápsula de 138 tiroides se encontró que 62% estaban focalmente incompletas. En el mismo estudio se encontraron folículos tiroideos dentro de la cápsula en 14% de los casos y en el tejido pericapsular en el 88% de los casos.²

El color de la glándula tiroides normal es café-rojo, casos excepcionales muestran una coloración negra en individuos ancianos asociada a acumulación en las células foliculares de pigmento parecido a melanina.²

La glándula tiroides está irrigada por las arterias tiroideas, pares, las superiores que son ramas de las arterias carótidas externas y se ramifican en anterior y posterior, y las inferiores ramas de los troncos tirocervicales de las arterias subclavias que se ramifican en múltiples ramas.¹ Una arteria tiroidea media puede estar presente.² En aproximadamente 10% de las personas, se identifica la arteria tiroidea ima que se origina del tronco braquiocefálico, el cayado aórtico, de la arteria carótida común, subclavia, o torácica interna derecha, irrigando el istmo tiroideo.¹

Tres pares de venas, superiores, medias e inferiores forman el plexo tiroideo venoso, las cuales drenan hacia la venas yugulares internas y a las venas braquiocefálicas.⁴

Los vasos linfáticos de la glándula tiroides discurren entre los septos interlobulillares de tejido conjuntivo, usualmente cerca de las arterias, los cuales se comunican con una red de vasos linfáticos capsulares, para llegar a los ganglios linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales y de ahí a los ganglios linfáticos cervicales superiores e inferiores profundos y a ganglios linfáticos braquiocefálicos y al conducto torácico.¹

Una red intrincada de vasos linfáticos permea la glándula tiroides conectando los dos lóbulos a través del istmo. Esta red drena en canales subcapsulares, que dan origen a troncos colectores dentro de la cápsula tiroidea. Drenan en los siguientes ganglios linfáticos: pericapsulares, cadenas de la vena yugular interna (incluyendo los subdigástricos), pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos (el ganglio pretraqueal localizado cerca del istmo tiroideo es a veces referido como el ganglio Delphiano), cadenas de los nervios laríngeos recurrentes, mediastinales anterosuperiores y los ganglios linfáticos retrofaríngeos y retroesofágicos. Ha sido hipotetizado que la secreción tiroidea es regulada tanto por señales neurales directas como por señales nerviosas vasculares indirectas. Ganglios parasimpáticos pequeños son normalmente encontrados cerca o debajo de la cápsula tiroidea.²

La inervación de la glándula tiroides deriva de los ganglios simpáticos cervicales superiores, medios e inferiores. Alcanzan la glándula a través de los plexos cardiacos y periarteriales tiroideos superior e inferior. Son fibras vasomotoras.¹

Embriología de la tiroides

La glándula tiroides aparece como una proliferación epitelial (endodermo) en el piso de la faringe primitiva en el punto indicado por el foramen ciego. Posteriormente desciende por delante de la porción faríngea del intestino anterior, como un divertículo bilobulado.³

Durante migración a su sitio final, permanece unida a la lengua por un canal estrecho, el conducto tirogloso. Este último posteriormente desaparece.³ Durante el descenso de la tiroides, el conducto tirogloso se atrofia paulatinamente, dejando como vestigio el lóbulo piramidal en cerca de 40% de las personas. La falla en el descenso de la tiroides o la persistencia de partes del conducto tirogloso, origina tejido tiroideo ectópico, quistes de conducto tirogloso y fístulas cervicales.² Desciende hasta alcanzar la porción proximal de la tráquea, por debajo del cartílago cricoides, en

la séptima semana de gestación, para entonces se compone de un istmo medial y dos lóbulos laterales.³

En la tiroides, en un principio sólida, comienzan a aparecer folículos pequeños en la décima semana.² Comienza a funcionar aproximadamente al final del tercer mes, cuando se logran identificar los primeros folículos conteniendo coloide³ (ambos positivos para inmunohistoquímica con tiroglobulina). Dentro de estos folículos para la semana veinte de gestación, el material dentro de estos adquiere las características morfológicas del coloide.²

Los lóbulos laterales de la tiroides reciben tejido de ambos cuerpos último branquiales, derivados de la bolsa faríngea cuarta y quinta (ocasionalmente encontrados como remanentes llamados nidos celulares sólidos), los cuales contienen células foliculares y las células C, estas últimas se cree que derivan de la cresta neural y migran hacia los cuerpos último-branquiales, antes de su incorporación a los lóbulos laterales (en la novena semana de gestación).²

Las células foliculares producen coloide que sirve como fuente de tiroxina y triyodotironina. Las células parafoliculares o células C, derivadas del cuerpo último-branquial producen calcitonina.³

Después del nacimiento la glándula tiroides crece a un ritmo similar el del resto del cuerpo, alcanzando el peso adulto normal a los 15 años de edad.²

Etimología de la palabra “tiroides”

Hay dos formas de nombrar a esta glándula en español “glándula tiroides”-sustantivo-época clásica, o “glándula tiroidea”-adjetivo-siglo XVII.⁴

En la época clásica “tiroides” se llamaba al cartílago laríngeo, antes de nombrar así a la glándula. Los clásicos, en especial Galeno (médico griego del siglo II) ya habían observado la semejanza del cartílago de la laringe con un escudo “θυρεος”. Posteriormente se acuñó θυροειδης, de θυρα

“puerta” o “escudo”, y εἶδος “forma” o “apariencia”. Los romanos transliteraron thyroides, pero prefirieron llamarlo scutiformi, con el mismo significado. Los médicos de la época clásica no pusieron atención en la glándula, excepto cuando aumentaba de tamaño. Se referían a ella como struma.⁴

Andreas Vesalio la llamó glandulae laryngis “la glándula de la laringe” en su famoso libro De Humani Corporis Fabrica de 1543. En 1563, Bartolomeo Eustachio le dio su nombre actual glandulam thyroideam “glándula tiroidea”. A principios del siglo XVII Giulio Casserio nombra al cartílago escudo o scutiformi y a la glándula tiroidea la llama glandulae radici laryngis “glándula al pie de la laringe”. Hacia 1656, el doctor Thomas Wharton, en su obra Adenographia propone el nombre definitivo, en latín, glandula thyroidae, es decir glándula tiroidea y al cartílago cartilagum thyroidis.⁴ (Imagen 1)

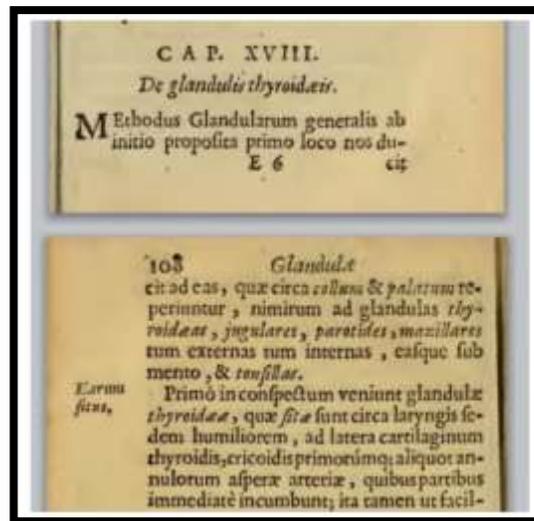


Imagen 1. Páginas 107 y 108 de la Adenographia de Wharton. Al cartílago lo llama thyroidis y a la glándula, thyroidae (en latín, idioma culto de la época).⁴

El conocimiento de que la glándula tiroidea es un órgano de secreción interna, es mérito de la escuela quirúrgica suiza, hasta mediados del siglo XIX, por Emil Kocher, quien recibió el premio Nobel en 1909, por sus trabajos sobre los tratamientos sobre las afecciones de la glándula tiroides.⁴

El primer relato de una operación de tiroides fue en 1170 por Roger Frugardi.⁵

Nódulo tiroideo

Es la presencia de una o más lesiones focales, que sean palpables, o visibles en estudio de imagen, y que difieran de la estructura del parénquima tiroideo.⁶

Es importante precisar que se trata de un concepto clínico y no de una entidad patológica definida.⁷

Los nódulos tiroideos solitarios, y los nódulos dominantes en un contexto de bocio multinodular, son un problema clínico común.⁶

Estudios epidemiológicos han mostrado la prevalencia de nódulos tiroideos palpables en aproximadamente 5% de las mujeres y 1% de los hombres que viven en zonas del mundo con suficiencia de yodo. En contraste, el ultrasonido de alta resolución puede detectar nódulos tiroideos en 19 a 68% de individuos seleccionados al azar, con más frecuencia en mujeres y en adultos mayores.⁸

Numerosos estudios muestran; que existen nódulos hallazgos de autopsia en el 49 a 57%.⁶

Un estudio mexicano realizado en mujeres mayores de 19 años voluntarias, mostró por ultrasonido nódulo tiroideo único o múltiples en 24.5%.⁶

En México el nódulo tiroideo palpable se presenta en 4 a 7 % de la población general, pero si se busca por medio de ultrasonido será de 30% y por necropsia de 50% en la población general. Tiene una frecuencia de presentación en el sexo femenino de 94% y de 6% en el masculino, puede estar presente en todas las edades, pero con una mayor incidencia entre la 3ª y 4ª década de la vida.⁷

La importancia clínica de la detección de los nódulos de tiroides se relaciona con la probabilidad de identificar lesiones malignas, que ocurre en 7%-15% de los casos dependiendo de la edad (aumentan con la edad), el sexo, la exposición previa a radiación, historia familiar y otros factores. El cáncer diferenciado de tiroides, el cual incluye el carcinoma papilar y folicular, comprende la gran mayoría (>90%) de todos los cánceres de tiroides.⁸

La nodularidad en el parénquima tiroideo es identificada en la examinación macroscópica en cerca del 10% de las glándulas tiroideas en individuos endocrinológicamente normales.²

La indicación quirúrgica en los pacientes portadores de nódulos tiroideo debe ser establecida conjuntamente entre cirujanos, endocrinólogos⁶ y patólogos.

Las bases para sentar la indicación quirúrgica son los factores de riesgo clínicos, datos sonográficos, la BAAD y niveles de TSH.⁶

No obstante la citología es de enorme ayuda diagnóstica, la TSH normal o alta, los criterios clínicos, y los criterios sonográficos son muy importantes y pueden llevar al cirujano a intervenir, con independencia de los hallazgos citológicos. Los síntomas compresivos también justifican la intervención, siendo de utilidad en estos caso la resonancia magnética nuclear. Las lesiones benignas requieren vigilancia y seguimiento estricto.⁶

Cáncer de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides es una neoplasia que se ha ido incrementando en las últimas décadas. En EUA e ha incrementado la prevalencia en más de 240% en los últimos 50 años.⁹

La incidencia anual es de 0.5-10 por 100000 habitantes; representa del 1 al 3% de todas las neoplasias malignas y es el 90% de los tumores endocrinológicos.⁹

La detección de la neoplasia en estadios tempranos tiene un porcentaje de curación cercano al 100%; sin embargo recientemente las detecciones aún en estadios tempranos pueden requerir un tratamiento más extenso por las variantes histológicas más agresivas del mismo.⁹

El 80% del cáncer diferenciado de tiroides tienen un pronóstico favorable de sobrevida a 10 años; sin embargo, del 5 al 20% de ellos desarrollan recurrencia loco-regionales; del 10 al 15% metástasis a distancia y el 9% mueren por esta causa.⁹

El cáncer diferenciado de tiroides es una neoplasia maligna que se desarrolla en las células foliculares de la glándula tiroides, representa del 1 al 3% de todos los tumores, del 80% al 90% son carcinomas papilares y del 10 al 15% carcinomas foliculares. El cáncer de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente; sin embargo, es raro en comparación con otros cánceres. Su diagnóstico en estadios tempranos permite tratamiento curativo en aproximadamente el 98% a 20 años.⁹

Según la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología, donde se atiende un promedio de 64 casos nuevos de malignidades tiroideas por año, 85.6% de los casos de cáncer de tiroides ocurre en mujeres, para una relación de 5.9 a 1, mientras que la máxima frecuencia ocurre entre los 41 y 50 años y el 60% de los casos ocurren entre los 31 y 60 años; del total de malignidades tiroideas, el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% mientras que el carcinoma folicular y sus variantes solo el 2.4 %.⁵ (Tabla 1 y 2)

Tabla 1. Clasificación del cáncer de la glándula tiroidea¹⁰
Carcinoma papilar de tiroides (variante folicular, encapsulada, microcarcinoma papilar, células columnares, oncocítico, etc.)
Carcinoma folicular de tiroides (mínimamente invasor, encapsulado angioinvasor, ampliamente invasor)
Carcinoma de células de Hürtle
Carcinoma poco diferenciado
Carcinoma anaplásico
Carcinoma epidermoide
Carcinoma medular
Carcinoma mixto medular y folicular
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia
Carcinoma mucinoso
Timoma ectópico
Tumor epitelial fusiforme con diferenciación tipo tímica
Carcinoma tímico intratiroideo
Paraganglioma
Tumor de la vaina nerviosa periférica maligno
Angiosarcoma
Leiomiomasarcoma
Histiocitosis de células de Langerhans
Sarcoma de células dendríticas foliculares
Teratoma maligno
Tumores secundarios

Tabla 2. Tipos histológicos del cáncer tiroideo en el Instituto Nacional de Cancerología (1999-2004)⁵	
Tipo histológico	Porcentaje
Carcinoma papilar convencional	64.6
Carcinoma papilar variante folicular	10.2
Carcinoma papilar variantes de mal pronóstico	5.4
Carcinoma folicular	1.2
Carcinoma de células de Hürtle	1.2
Carcinoma insular	3.0
Carcinoma medular	5.4
Carcinoma anaplásico	6.0
Otros	1.8
Total	100

Epidemiología del cáncer de tiroides

A nivel mundial en el 2018 el número de casos nuevos de cáncer de tiroides fue de 567 233 (siendo el 9° lugar de todos los cánceres), el número de muertos por esta causa fue de 41071, se presentó con una relación hombre:mujer de 3.1:10.2, con la mayor incidencia reportada en Norteamérica.¹¹

En Estados Unidos en el 2018 el número de casos nuevos de cáncer de tiroides fue de 60845 (2.9% del total de cánceres y el 8° lugar de todos los cánceres) de los cuales en mujeres fueron 46 348 (4.7% del total de nuevos casos de cáncer en mujeres y el 5° lugar de todos los cánceres en mujeres), el número de muertos fue de 2090, se presentó con una relación hombre:mujer de 6.6 a 22.3.¹²

Para 2019, un estudio predijo que el carcinoma papilar de tiroides sería el tercer cáncer más común en mujeres con un costo de atención de 19 a 21 billones de dólares en los Estados Unidos.⁸

Para el año 2019, los cálculos de la Sociedad Americana Contra el Cáncer para el cáncer de tiroides en los Estados Unidos son:

- Se diagnosticarán alrededor de 52,070 nuevos casos de cáncer de tiroides (14,260 en hombres y 37,810 en mujeres)
- Alrededor de 2,170 personas morirán a causa de cáncer de tiroides (1,020 hombres y 1,150 mujeres)

La tasa de mortalidad del cáncer de tiroides ha aumentado ligeramente durante los últimos años, pero continua muy baja en comparación con la mayoría de los otros cánceres.

Las tasas de supervivencia del cáncer de tiroides según la variante a 5 años es como sigue: carcinoma papilar localizado casi 100%, regional casi 100%, distante 78%; carcinoma folicular localizado casi 100%, regional 96%, distante 56%.¹³

El cáncer de tiroides se diagnostica comúnmente a una edad más temprana en comparación con la mayoría de los otros cánceres que afectan a los adultos. Las mujeres tienen tres veces más probabilidades de padecer cáncer de tiroides que los hombres.

La probabilidad de ser diagnosticado con cáncer de tiroides ha aumentado en los últimos años, y es el cáncer que va en aumento con más rapidez en los Estados Unidos. Este cáncer se ha triplicado en las últimas tres décadas. La mayor parte del aumento se debe a un mayor uso de la ecografía de tiroides que puede detectar pequeños nódulos de tiroides que de otra manera no se hubiesen encontrado.¹³

En el año 2002 en México se reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108, 064 neoplasias malignas y la relación entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año, ocurrieron 460 muertes por cáncer tiroideo, para una tasa de mortalidad de 0.4 por 100000 habitantes.⁵

En México en el 2018 el número de casos nuevos de cáncer de tiroides fue de 12122 (6.4% del total de cánceres y el 3° lugar de todos los cánceres) de los cuales en mujeres fueron 10188 (9.7% del total de nuevos casos de cáncer en mujeres y el 2°lugar de todos los cánceres de mujeres, solo después del cáncer de mama), el número de muertos fue de 881, se presentó con una relación hombre:mujer de 2.9 a 14.6.¹⁴

Biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD)

Es el estudio de células obtenidas por punción de los órganos del cuerpo humano con el uso de agujas de pequeño calibre. Los médicos usualmente realizan el procedimiento posterior a la detección de un tumor a través de estudio de imagen como el ultrasonido, la tomografía, resonancia magnética. El proceso de aspiración involucra la punción de la lesión con el uso de agujas delgadas (aguja calibre 22), de varias longitudes (5cm a 20cm) con diámetros externos entre 0.6mm y 1.0mm.¹⁵

El primer reporte de punción a órganos con agujas es referido en escritos de medicina árabe. A comienzo del siglo veinte, en 1930, Martin y Ellis son considerados los fundadores de las técnicas modernas de aspiración con agujas. El establecimiento y el conocimiento mundial de la biopsia por aspiración con aguja delgada debe ser atribuido a representantes de la Escuela Sueca de Citopatología en la segunda mitad del siglo XX.¹⁵

Biopsia por aspiración con aguja delgada en nódulos tiroideos

El primer reporte del uso de agujas para propósitos terapéuticos puede ser encontrado en los registros de medicina árabe, en los escritos de Albucasis o Abu al-Qasim Khalaf ibn al-Abbas Al-Zahrawi (nombre en árabe) quien vivió entre el 936 y el 1013 de nuestra era, médico de la corte del califa de Andalusia, Al-Hakim II. En su famoso tratado, Kitab al-Tasrif (El método de la Medicina), el libro de medicina árabe medieval con mayor impacto, Albucasis describió por primera vez, la punción terapéutica de la glándula tiroidea, usando instrumentos que en la actualidad se parecen mucho a agujas delgadas usadas para este propósito.¹⁵

En 1981, Lowhagen y Willems publicaron una monografía de la aplicación de la biopsia por aspiración con aguja delgada en las enfermedades de la glándula tiroides.¹⁵

Actualmente la biopsia por aspiración con aguja delgada es el procedimiento de elección en la evaluación de nódulos tiroideos. Es el método más preciso y costo-efectivo, y se realiza posterior a la evaluación imagenológica con ultrasonido del nódulo tiroideo. Existen patrones sonográficos que correlacionados con el tamaño del nódulo apoyan la realización de la biopsia por aspiración con aguja delgada.⁸ (Tabla 3 y 4, Imagen 2 y 3)

Tabla 3. Patrones sonográficos, riesgo de malignidad estimado, y guía para la realización de la BAAD de nódulo tiroideos.⁸

<i>Sonographic pattern</i>	<i>US features</i>	<i>Estimated risk of malignancy, %</i>	<i>FNA size cutoff (largest dimension)</i>
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b

US-guided FNA is recommended for cervical lymph nodes that are sonographically suspicious for thyroid cancer (see Table 7).
^aThe estimate is derived from high volume centers, the overall risk of malignancy may be lower given the interobserver variability in sonography.
^bAspiration of the cyst may be considered for symptomatic or cosmetic drainage.
ETE, extrathyroidal extension.

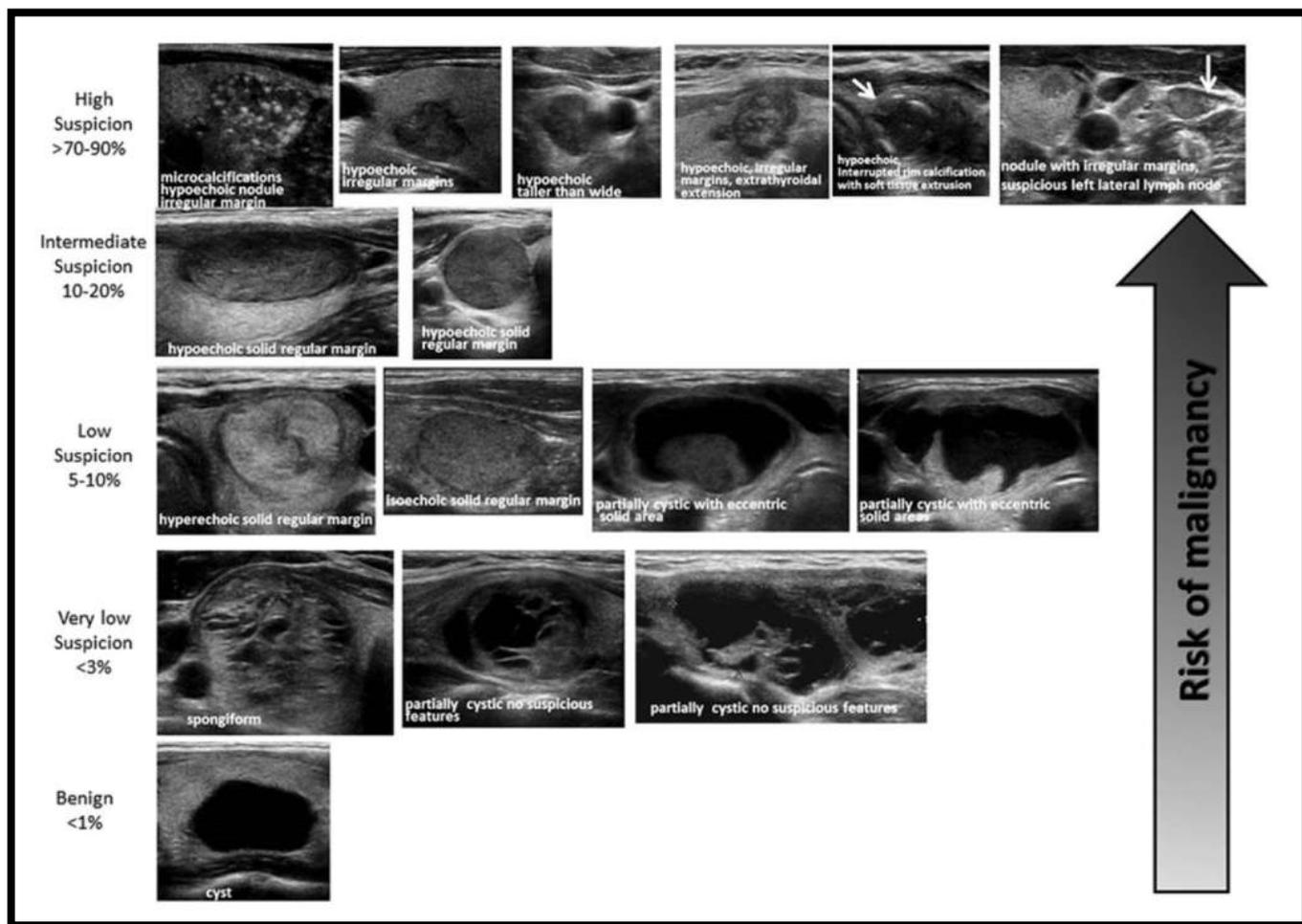


Imagen 2. Patrones sonográficos y riesgo de malignidad de la American Thyroid Association (ATA).⁸

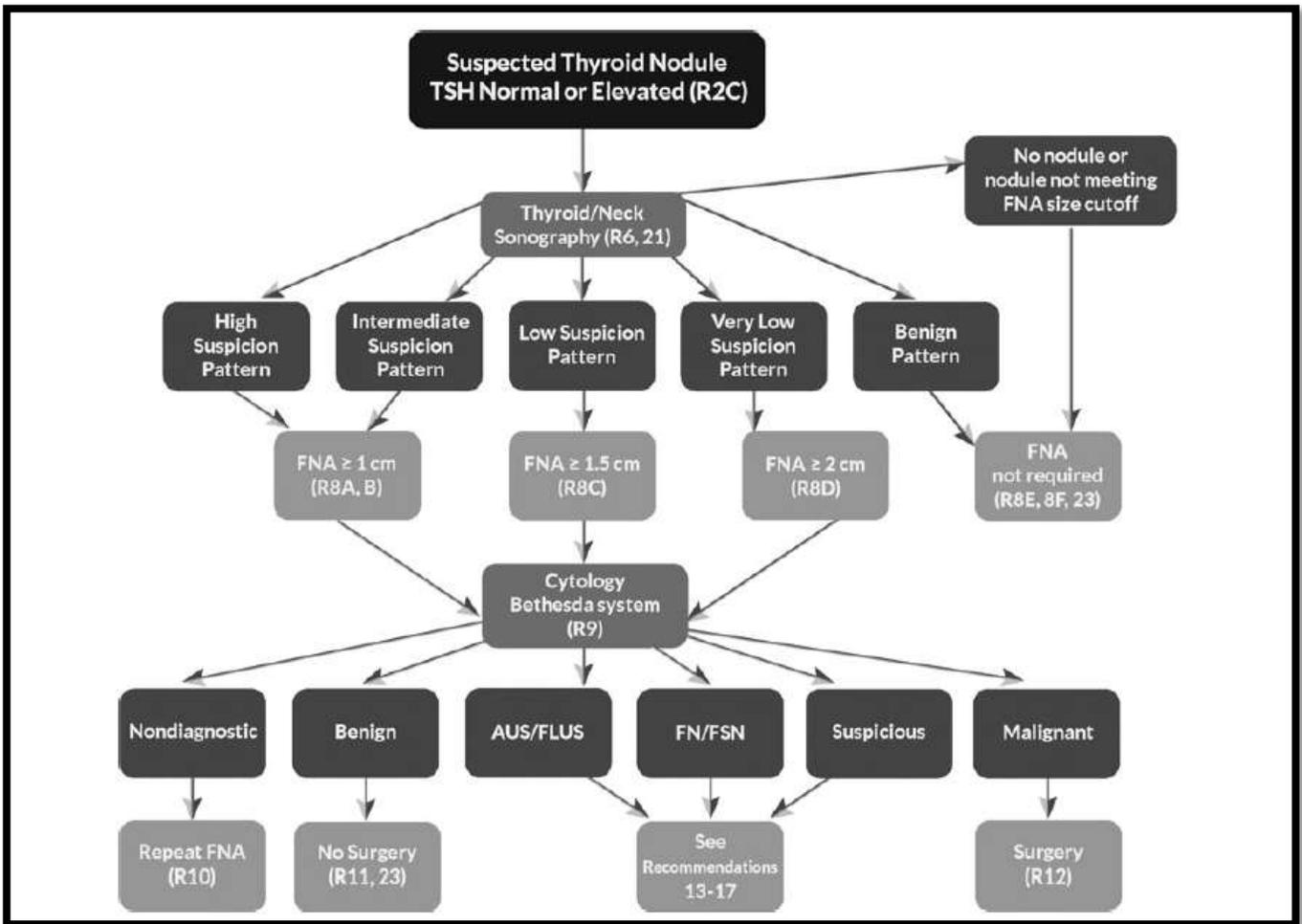


Imagen 3. Algoritmo para la evaluación y tratamiento de pacientes con nódulos de tiroides basado en el patrón ultrasonográfico y el resultado de la BAAD. R, recomendación en el texto.⁸

Tabla 4. Recomendaciones 13 a 17.⁸

13. Si el estudio molecular está siendo considerado, los pacientes deben ser informados de las ventajas y limitaciones de la prueba, y de la posible poca utilidad para el tratamiento.

14. Si el estudio molecular está siendo considerado debe realizarse en laboratorios moleculares certificados por “Clinical Laboratory Improvement Amendments/College of American Pathologists (CLIA/CAP)” o sus equivalentes internacionales.

15. A) Para nódulos con resultado categoría III, el repetir la BAAD o el estudio molecular pueden ser usados para conocer el riesgo de malignidad en aras de proceder con vigilancia o tratamiento quirúrgico. Se debe considerar la preferencia del paciente en la realización de uno u otro estudio.

B) Si no se repite la BAAD o no se realiza el estudio molecular, o si los resultados son equívocos, la vigilancia o la cirugía diagnóstica pueden ser realizados en nódulos de tiroides con diagnóstico categoría III, dependiendo en los factores de riesgo clínicos, sonográficos, y la preferencia del paciente.

16. A) El tratamiento quirúrgico es la conducta estándar en nódulos con citología categoría IV, sin embargo después de considerar las características clínicas y sonográficas, el estudio molecular puede ser usado para determinar el riesgo de malignidad, en aras de apoyar la cirugía, considerando siempre las preferencias del paciente.

B) Si el estudio molecular no se realiza o es equívoco, la cirugía debe ser considerada como terapéutica y para el diagnóstico definitivo en nódulos con citología categoría IV.

17. ... puede ser considerado el estudio molecular en nódulo con citología categoría V si se cree que el resultado puede alterar la decisión quirúrgica.

Algunas indicaciones clínicas para la realización de la BAAD de tiroides son¹⁶:

- Pacientes con signos clínicos de cáncer de tiroides.
- Nódulos mayores a 1cm con al menos dos criterios ultrasonográficos de malignidad (hipogenicidad, margen poco definido, ausencia de halo, presencia de microcalcificaciones, configuración más alta que ancha en una vista transversa, vascularidad incrementada).
- Nódulos de cualquier tamaño con extensión extracapsular o ganglios linfáticos cervicales indeterminados.
- Nódulos de cualquier tamaño en pacientes con historia de radiación a cuello.
- Historia de cáncer bien diferenciado de tiroides en más de dos parientes de primer grado.
- Niveles de calcitonina incrementados.

Técnica de biopsia por aspiración con aguja delgada de tiroides

Debe ser realizada guiada por ultrasonido, siempre que sea posible, siendo excepciones los nódulos fácilmente palpables. En la técnica con aspiración a través de la aguja, la aspiración se crea a través de la presión negativa con succión manual con una jeringa de 10 a 20ml (agujas calibre 22 a 23). El uso de calibres de aguja más grandes no mejora la obtención de material adecuado para citología y está asociado a un mayor riesgo de hemorragia y a extendidos citológicos hemorrágicos sin tirocitos. Con la técnica sin aspiración, se utiliza una aguja de calibre muy fino (calibre 25 a 27), la cual obtiene el material por capilaridad. Se puede usar un obturador hasta que la punta de la aguja se encuentre en el nódulo tiroideo y así evitar la contaminación con células de otro tejido. La aguja se mueve varias veces de atrás hacia adelante.¹⁶ Subsecuentemente la muestra se vierte sobre una laminilla y se deja secar al aire para la tinción de Romanowsky o bien fijada en alcohol del 95% o fijada con citospray para la tinción con Papanicolaou o Hematoxilina y Eosina.¹⁷

Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC))

Existen diversos sistemas de clasificación de citología de tiroides ^{18, 19}, pero en este trabajo se usará el sistema de clasificación Bethesda para reportar citopatología de la glándula tiroides.

La primera edición del sistema de clasificación Bethesda para reportar la citología de tiroides, publicado en el 2010, fue producto de “The National Cancer Institute (NCI) Thyroid Fine Needle Aspiration (FNA) State of the Science Conference” dirigida por el NCI y organizada por el Dr. Andrea Abati el 22 y 23 de Octubre de 2007 en Bethesda Maryland y contó con el apoyo de Susan J. Mandel y Edmund S. Cibas.²⁰

La segunda edición, publicada en 2018, fue inspirada por nuevos desarrollos en el campo de la citopatología de tiroides. Estos incluyen guías de tratamiento de pacientes con nódulos tiroideos, la introducción de las pruebas moleculares como auxiliar del examen citológico, y la reclasificación de la variante folicular no invasora del carcinoma papilar de tiroides como neoplasia tiroidea folicular no invasora con características nucleares de carcinoma papilar.²⁰

Con la introducción de este sistema de clasificación, se pretendió la uniformidad de términos, la precisión y la facilidad de comunicar los hallazgos a los clínicos, del diagnóstico de las enfermedades de la glándula tiroides.²⁰

En el sistema Bethesda existen seis categorías diagnósticas generales, cada una con sus enfermedades específicas, y asociadas a un determinado riesgo de malignidad.²⁰ (Tabla 5 y 6)

Tabla 5. Categorías diagnósticas en el Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides, 2ª ed. (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) 2ª ed.):²⁰

I. Nondiagnostic or Unsatisfactory ^a
Cyst fluid only
Virtually acellular specimen
Other (obscuring blood, clotting artifact, drying artifact, etc.)
II. Benign
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.)
Consistent with chronic lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
Other
III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance ^a
IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^a
Specify if oncocytic (Hürthle cell) type
V. Suspicious for Malignancy
Suspicious for papillary thyroid carcinoma
Suspicious for medullary thyroid carcinoma
Suspicious for metastatic carcinoma
Suspicious for lymphoma
Other
VI. Malignant
Papillary thyroid carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Squamous cell carcinoma
Carcinoma with mixed features (specify)
Metastatic malignancy
Non-Hodgkin lymphoma
Other
^a The two terms for these categories are synonymous. A laboratory should use only one of these for reporting results.

Tabla 6. Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides 2ª ed. (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) 2ª ed.): riesgo de malignidad y tratamiento recomendado.

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)	Usual management ^a
Nondiagnostic or Unsatisfactory	5–10 ^b	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0–3 ^c	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~10–30 ^d	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^e	25–40 ^f	Molecular testing, lobectomy
Suspicious for Malignancy	50–75	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^{g,h}
Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^h

Categoría diagnóstica III: Atipia de significado indeterminado o Lesión folicular de significado indeterminado (Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS)) del TBSRTC

Definición

Especímenes que contienen células (foliculares, linfoides u otras) con atipia arquitectural o nuclear que no es suficiente para clasificarlos como sospechosos de neoplasia folicular, sospechoso de malignidad o malignos. Por otra parte, la atipia es más marcada de la que puede ser atribuida como cambios benignos.²⁰

Aunque el término atipia de significado indeterminado se prefiere, lesión folicular de significado indeterminado puede ser una alternativa aceptable para la gran mayoría de los casos en los que la atipia es de las células foliculares.²⁰ (Imagen 4)

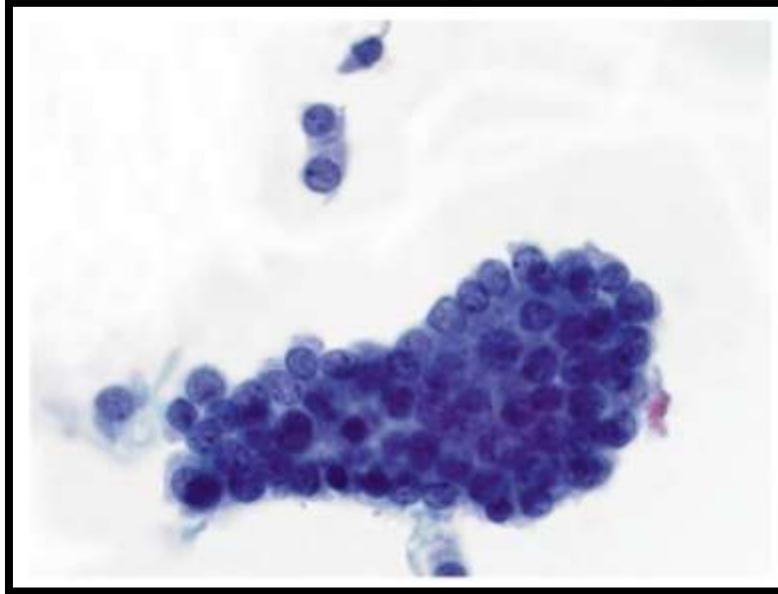


Imagen 4. Atipia de significado indeterminado con atipia citológica y arquitectural. La atipia arquitectural está representada por la configuración tridimensional y sobreposición celular de las células foliculares. La atipia citológica también es evidente por el agrandamiento nuclear, aclaramiento nuclear leve. (Tinción de Papanicolaou) ²⁰

Categoría diagnóstica IV: Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular (Follicular neoplasm/ suspicious for a follicular neoplasm (FN/SFN)) del TBSRTC

Definición

Aspirados celulares que contienen células foliculares, la mayoría de las cuales se disponen en un patrón arquitectural alterado caracterizado por sobreposición celular significativa y/o formación de microfoliculos. La muestra debe ser al menos moderadamente celular; los aspirados escasamente celulares se excluyen de esta categoría y pueden ser interpretados como atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado. Casos que muestran características nucleares definitivas o sospechosas para carcinoma papilar de tiroides son excluidas de esta categoría y debe ser clasificadas como sospechosas para malignidad o malignas, respectivamente.²⁰

Los aspirados con patrón folicular con pocos cambios nucleares, como aumento del tamaño nuclear, irregularidad en el contorno nuclear, o aclaramiento en la cromatina pueden ser clasificados como neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular mientras papilas verdaderas o pseudoinclusiones nucleares estén ausentes; una nota de que algunas características nucleares sugieren la posibilidad de un carcinoma papilar variante folicular invasora o una neoplasia folicular tiroidea con características nucleares de carcinoma papilar de tiroides puede ser incluida.²⁰ (Imagen 5)

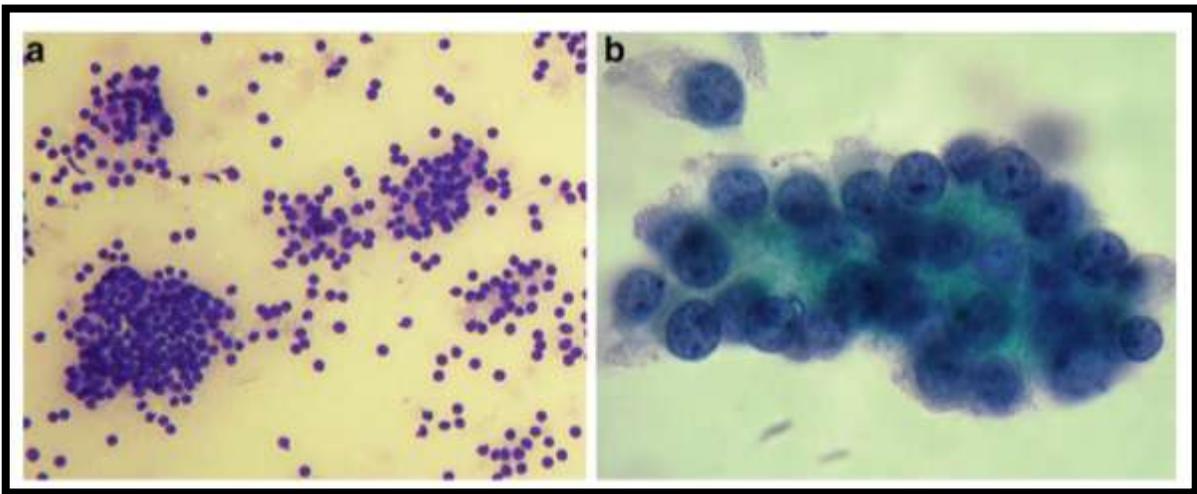


Imagen 5. Neoplasia folicular/Sospechoso de neoplasia folicular. (a, b) Microfolículos con sobreposición nuclear y algunos un poco discohesivos, además se observan células dispersas aisladas. (a frotis, tinción Diff- Quik; b ThinPrep, tinción de Papanicolaou).²⁰

Categoría diagnóstica IV: Neoplasia folicular tipo célula de Hürtle (oncocítica) o sospechoso de neoplasia folicular, tipo célula de Hürtle (oncocítica) (Follicular neoplasm, Hürtle cell (oncocytic) type/suspicious for a follicular neoplasm, Hürtle cell (oncocytic) type (FN/SFN Hürtle cell (oncocytic) type)) del TBSRTC

La interpretación de “Neoplasia folicular, tipo célula de Hürtle” o “Sospechoso para Neoplasia folicular, tipo célula de Hürtle” se refiere a un aspirado celular que consiste exclusivamente (o casi exclusivamente) a células de Hürtle. Las células de Hürtle con características nucleares de carcinoma papilar son excluidas de esta categoría.²⁰ (Imagen 6)

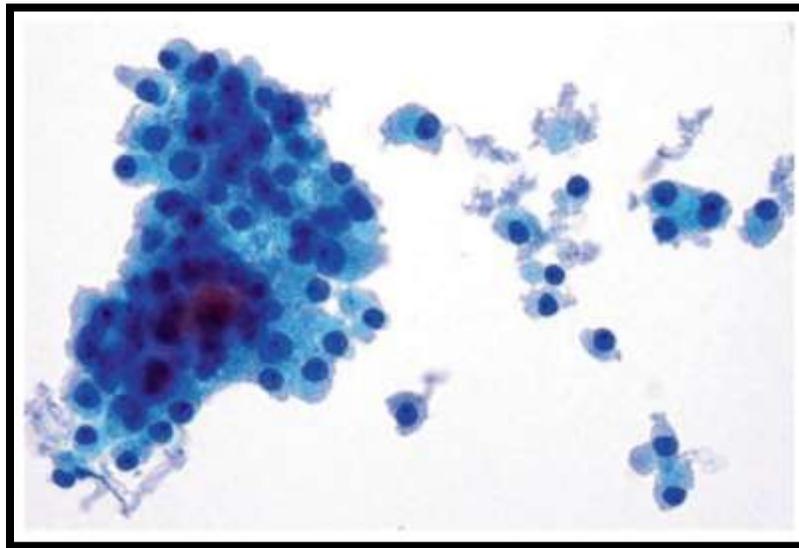


Imagen 6. Neoplasia folicular, tipo célula de Hürtle (oncocítica)/sospechoso de neoplasia folicular, tipo célula de Hürtle (oncocítica). El aspirado consiste en una población de células de Hürtle en grupos cohesivos y en células aisladas. El fondo carece de coloide y linfocitos (ThinPrep, tinción de Papanicolaou).²⁰

Correlación histológica y riesgo de malignidad de citologías con resultado categorías III y IV en el Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides.

La biopsia por aspiración con aguja delgada de la tiroides ha probado ser un procedimiento invaluable en la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos. No fue sino hasta finales de los años 70 que su uso se extendió en los Estados Unidos.²¹

Es un método para clasificar pacientes que requieren cirugía de aquellos que no la requieren. Diferentes instituciones han desarrollado sus propias categorías diagnósticas citológicas sin un consenso generalizado.²¹

En 1996, la Sociedad de Papanicolaou de Citopatología propuso guías y 10 grupos diagnósticos para la interpretación citológica de las BAAD de tiroides. En 2007, el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute), dirigió el “National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference”. La intención fue la de desarrollar un sistema de clasificación de BAAD de tiroides similar a la clasificación de Bethesda para la citología cervicouterina. Con la publicación y aceptación, en 2010, del “Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology” se espera una comunicación más efectiva entre los trabajadores de la salud relacionados con el tema, mayor facilidad para la correlación citológica-histológica y más confiabilidad en la información que se comparte entre diferentes laboratorios.²¹

Los nódulos tiroideos son una entidad clínica común que puede ser identificada en 19-68% de los ultrasonidos cervicales en los Estados Unidos. La biopsia por aspiración con aguja delgada guiada por ultrasonido es el procedimiento diagnóstico de elección en la evaluación de los nódulos tiroideos de más de 1cm de diámetro. Estos resultados son interpretados usando el Sistema de Bethesda, con una certeza de hasta 80%.²²

En los últimos 40 años, la BAAD de tiroides ha sido reconocida como la mejor²³ herramienta diagnóstica para la evaluación preoperatoria de los nódulos tiroideos en la clasificación de aquellos pacientes que se encuentran con mayor riesgo de desarrollar una lesión maligna, sirviendo de esta manera para determinar la conducta terapéutica, junto con las características clínicas, ya sea cirugía o tratamiento conservador.^{21, 24}

Los nódulos tiroideos categorías de Bethesda V y VI significan alto riesgo de malignidad (45%-75% y 94-99%, respectivamente) por lo que la cirugía es el tratamiento de elección. Los nódulos tiroideos categoría de Bethesda II están asociados con una baja probabilidad de malignidad (0-3%) por lo que el seguimiento con vigilancia estrecha es el recomendado. Sin embargo los nódulos tiroideos categoría de Bethesda III (Atipia de significado indeterminado y/o Lesión folicular de significado indeterminado) y IV (Neoplasia folicular y sospechoso de neoplasia folicular) constituyen una entidad problemática con riesgos de malignidad reportados de 6-30% y 10-40% respectivamente.²²

La incertidumbre preoperatoria conlleva a dificultad en la toma de decisiones para algunos pacientes (lobectomía o tiroidectomía).²²

Pacientes con nódulos tiroideos citológicamente indeterminados usualmente terminan en cirugías diagnósticas, a pesar de que la mayoría de estos nódulos resultan ser benignos.^{25, 26}

La presencia de algunas características arquitecturales y citológicas, como la invasión capsular y vascular son cruciales para establecer el diagnóstico de cáncer, lo cual está limitado en la BAAD.²⁷

Distinguir entre un adenoma folicular y un carcinoma folicular está basado en la evidencia histológica de invasión capsular o vascular. No existen características citológicas confiables para distinguir entre estos dos tumores. La distinción citológica entre el adenoma folicular y el carcinoma folicular basado exclusivamente en citología no se recomienda.²⁴

Estudios moleculares recientes han sido desarrollados en particular para clasificar aquellas citologías con resultados indeterminados (AUS/FLUS III y SFN/FN IV).²¹ Más de 60% de los cánceres tiroideos expresan al menos una mutación conocida.^{28, 29}

Con los datos obtenidos en un estudio³⁰, se sugiere una aproximación terapéutica menos agresiva para la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos con resultado indeterminado en la BAAD y resultado benigno en el estudio de expresión de genes.

Estos estudios necesitan ser ampliados y perfeccionados en búsqueda de marcadores adicionales, con la finalidad de una categorización más precisa.

En sus guías más recientes la “American Thyroid Association” indica que la repetición de la BAAD o pruebas moleculares pueden ser usados para apoyar un diagnóstico de malignidad en una citología categoría III y que los estudios moleculares pueden ser usados para apoyar un diagnóstico malignidad en una citología categoría IV.²¹

En el futuro, el uso de estos estudios moleculares, puede llevar al colapso de las categorías III y IV en una sola categoría de diagnósticos indeterminados con una gama reducida de conductas terapéuticas bien establecidas. Sin embargo, estudios prospectivos y datos de calidad son necesarios para validar las recomendaciones y propuestas.²¹

Reportes previos han demostrado una larga variabilidad en el riesgo de malignidad para lesiones foliculares en diferentes instituciones y regiones.²² Las categorías de Bethesda III y IV abarcan una variedad de riesgos de malignidad. Existe debate en la literatura acerca de cómo elegir entre diferentes conductas terapéuticas.²⁷ (Tabla 7)

El tratamiento propuesta para las categorías de Bethesda II, V y VI está bien establecido y no está sujeto a mucha discusión acerca de sus riesgos de malignidad. Sin embargo, en las categorías III y IV el tratamiento está sujeto a debate debido a que sus riesgos de malignidad se encuentran entre 10-30% y 25-40%, respectivamente.²⁷

Tabla 7. Categorías diagnósticas III y IV de TBSRTC, estudios histopatológicos y riesgo de malignidad^{27, 31-46}				
Referencia	Bethesda III		Bethesda IV	
	Casos con estudio histopatológico	Riesgo de malignidad (%)	Casos con estudio histopatológico	Riesgo de malignidad (%)
Yassa L. et al 2007	84	23.8	268	27.6
Yang J. et al. 2007	52	19.2	326	30.6
Theoharis et al. 2009	27	48.3	102	34.3
Jo et al. 2010	53	17.0	177	25.4
VanderLaan et al. 2011	199	43.0	*	*
Bongiovanni et al. 2012	132	14.4	698	32.1
Mathur et al. 2014	255	39.0	*	*
Ho et al. 2014	369	37.9	*	*
Rosario 2014	150	22.6	*	*
Deniware et al. 2015	65	34.0	42	50.0
Straccia P. et al. 2015	4474	27	3202	3
De Napoli et al. 2016	*	*	258	34.9
Gan et al. 2017	137	27	*	*
Chandra et al. 2017	40	45	*	*
Rosario et al. 2017	70	34.2	*	*
Valderrabano et al. 2017	127	12	*	*
García Pascual et al. 2018	64	23.4	*	*
Godoi et al. 2018	478	15.7	137	16.8
Promedio		28.4		28.3
* No incluido en el estudio				

El tratamiento de los pacientes con nódulos tiroideos basados en las categorías diagnósticas de la BAAD de tiroides es controversial, aunque muchas guías clínicas son propuestas por sociedades de profesionales en el tema.²⁴

La presencia de historia familiar de cáncer de tiroides puede justificar una conducta terapéutica más agresiva en pacientes con resultado de citología de tiroides categorías III y IV.²²

En un estudio⁴⁷, al contrario de otros, no se demostró asociación entre el tamaño del nódulo y el riesgo de malignidad.²²

Debido a la persistencia en las controversias en el tratamiento de los nódulos tiroides en las categorías de Bethesda III y IV y la variabilidad en los riesgos de malignidad reportados en la literatura, este tema permanece relevante.²⁷

Reportes detallados de diferentes poblaciones pueden ayudar a los médicos en la toma de decisiones, observación vs cirugía.²⁷

La introducción de “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)” en 2010 aportó la oportunidad de establecer estándares mundiales para reportar la citología de tiroides y guías terminológicas para las categorías diagnósticas, además de promover la transferencia de la experiencia local en el uso del sistema Bethesda. Se recomienda que cada institución evalúe el riesgo de malignidad de cada categoría para mejorar la calidad en el diagnóstico de la citología de tiroides.⁴⁸

Todos los centros que practican BAAD de tiroides deberían periódicamente realizar la correlación entre la citología y la histopatología del nódulo de tiroides para mejorar la precisión diagnóstica en la BAAD y la comunicación entre especialistas.⁴⁸

JUSTIFICACIÓN:

La glándula tiroidea es un órgano vital para la homeostasis del cuerpo, cumple funciones vitales como promover el desarrollo y crecimiento de otros órganos, metabolismo y termorregulación, por mencionar algunas. Así mismo es el sitio de muchos trastornos tanto benignos como malignos, siendo las neoplasias epiteliales las más frecuentes. Dado que el abordaje terapéutico de estas neoplasias es principalmente quirúrgico, se deja al paciente en un estado de hipotiroidismo, teniendo que utilizar de forma exógena la hormona tiroidea en diferentes grados según la deficiencia de esta. De ahí la importancia de un buen diagnóstico citológico e histopatológico y tratamiento de las neoplasias tiroideas, siendo que al conocer mejor el riesgo y características de malignidad de una neoplasia, se puede favorecer al paciente con un tratamiento menos agresivo, otorgando así una mejor calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es el riesgo de malignidad para las citologías de tiroides diagnosticadas Categoría III y IV de Bethesda en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS?

OBJETIVOS:

Objetivo general:

-Determinar el riesgo de malignidad de los resultados de las citologías de tiroides categorías III y IV de Bethesda en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades UMAE CMNSXXI IMSS del año 2014 al 2018.

Objetivos específicos:

- Conocer los resultados histopatológicos definitivos de las citologías de tiroides categorías III y IV de Bethesda realizadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades UMAE CMNSXXI IMSS del año 2014 al 2018.

- Encontrar o descartar factores pronósticos o predictivos con respecto a la malignidad o benignidad de los nódulos de tiroides categorías III y IV de Bethesda.

HIPÓTESIS:

- El riesgo de malignidad para las citologías de tiroides categorías de Bethesda III y IV en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS es menor a lo reportado en la segunda edición del "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes" y en la mayoría de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio:

Es un estudio retrospectivo.

Definición del universo:

Este estudio incluye los resultados de los estudios histopatológicos de tiroides realizados durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018 que cuentan con citologías de tiroides Categorías del Sistema de Bethesda III y IV realizadas por el Servicio de Imagen Diagnóstica y evaluadas en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS.

Unidad observacional:

Reportes de citologías y reportes histológicos de los pacientes diagnosticados con categorías de Bethesda III y IV de tiroides

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico en citología de tiroides categoría III y IV de Bethesda.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con citologías de tiroides obtenidas por biopsia con aspiración con aguja delgada realizadas por el servicio de Imagen del Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS.
- Pacientes con diagnóstico categoría III y IV de Bethesda de tiroides realizado en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS.
- Pacientes con diagnóstico categoría III y IV de Bethesda de tiroides con resultado histopatológico definitivo de tiroides realizado por el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con citologías de tiroides categorías III y IV de Bethesda de tiroides que no cuentan con diagnóstico histopatológico definitivo realizado por el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS.

- Pacientes con citologías de tiroides que no correspondan a las categorías III y IV de Bethesda de tiroides.

El riesgo de malignidad será calculado dividiendo el número de casos malignos detectados por estudio histopatológico de las categorías diagnósticas III y IV, entre el número total de tiroidectomías con categoría diagnóstica III y IV respectivamente, multiplicado por 100 y expresado en porcentaje.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se elaborará un censo de los paciente con resultado de citología de tiroides categoría de Bethesda III y IV a los cuales se les realizó abordaje quirúrgico de tiroides y cuyos especímenes fueron recibidos y diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018.

TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se realizará muestreo no probabilístico, se revisarán los registros de los reportes de las citologías de tiroides comprendidos en el periodo ya mencionado y se elegirán aquellas con categorías III y IV de Bethesda de tiroides que cuenten con diagnóstico histopatológico definitivo correspondiente. Se utilizará instrumento para la recolección de datos (Anexo B)

VARIABLES:

VARIABLES			
VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN / FORMA DE REPORTAR	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Folio del servicio de Anatomía Patológica	Cuantitativa discreta		Letra y número asignado a la solicitud de patología al ser entregado al servicio de patología
Categoría de Bethesda	Cualitativa ordinal	Categoría de Bethesda III Categoría de Bethesda IV	Casos encontrados en el archivo del servicio de Anatomía Patológica de la UMAE HE CMNXXI IMSS diagnosticados como categoría III y IV según la clasificación de Bethesda de tiroides
Tipo de neoplasia	Cualitativa nominal dicotómica	Benigno Maligno	Masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y está descoordinado con el de los tejidos normales, se usa principalmente refiriéndose a los tumores cancerosos
Diagnóstico histopatológico definitivo	Cualitativa nominal politémica	Con base en: - Clasificación de tumores de órganos endocrinos de la OMS, 4ª edición, 2017.	Casos que corresponden con un diagnóstico histopatológico descrito en la Clasificación de tumores de órganos

		- Goldblum J. et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11ª edición. Elsevier; 2017.	endocrinos de la OMS y en el libro Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Mujer Hombre	Grupo al que pertenecen los seres humanos dependiendo de sus órganos de reproducción
Edad	Cuantitativa discreta	Años en números arábigos	Tiempo que ha vivido una persona. Edad en años en el reporte de patología
Espécimen	Cualitativa nominal Politómica	Tiroides Hemitiroides derecha/izquierda Lóbulo derecho/izquierdo Istmo Nódulo derecho/izquierdo	Tipo de pieza enviada al departamento de anatomía patológica dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico realizado.
Peso del espécimen	Cuantitativa discreta	Gramos en números arábigos	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, cantidad de gramos a los que es equivalente el espécimen.
Tamaño del nódulo/lesión con el diagnóstico principal	Cuantitativa continua	Centímetros en números arábigos	Medida en centímetros del nódulo/lesión
Localización del nódulo/lesión con el diagnóstico principal	Cualitativa nominal politómica	Lóbulo derecho Istmo Lóbulo izquierdo	Localización anatómica de la neoplasia respecto a las partes del tiroides.

Número de nódulos/lesiones	Cuantitativa discreta	Número arábigo	Presencia de uno o más nódulos/lesiones
Invasión linfovascular	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente	Presencia anormal de trombos del tumor adheridos al endotelio de cualquier estructura vascular fuera del tumor.
Invasión perineural	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente	Presencia anormal de células del tumor alrededor de los nervios
Invasión extratiroidea	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente	Presencia o ausencia de tumor en tejidos blandos extratiroideos
Estudio transoperatorio	Cualitativa nominal dicotómica	Realizado No realizado	Procedimiento diagnóstico que norma la conducta durante el acto quirúrgico.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:

Análisis estadístico:

Se usarán medidas de tendencia central como la moda, mediana, promedio, rangos, y proporciones. Las frecuencias relativas y absolutas serán usadas para variables categóricas. Los datos se reunirán y analizarán usando Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond, WA, USA).

ASPECTOS ÉTICOS:

Este protocolo de estudio de investigación cumple con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el título segundo, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1 artículo 13, 16, y 17-I; así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

No se incluirán nombres ni ningún otro dato que pueda identificar a los pacientes estudiados, sólo se utilizarán biopsias de bases de datos ya existentes en el servicio de Patología, identificadas con números de folio para preservar la privacidad del paciente.

ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

DECLARACION DE HELSINKI

El progreso de la medicina se basa en la investigación, en ultimo termino debe incluir estudios en humanos. Las personas que están sobre presentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. En la práctica de la medicina y la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algún riesgo y costo. Todo

protocolo de investigación debe ser sometido a la aprobación de un comité de ética de investigación antes de iniciar el estudio. Se deben considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país. No se puede realizar ningún cambio en el protocolo sin antes ser aprobado por el comité de ética.

Para la investigación médica que involucre material o datos humanos identificables, el médico debe pedir el consentimiento para la recolección de datos, análisis, almacenamiento realización.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Se revisarán los reportes de diagnóstico citológico e histopatológico para lo que se utilizará un médico anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica y un residente de tercer año de anatomía patológica, para la revisión de los mismos.

El factor clave de la investigación es el personal participante, de ellos es importante tener en cuenta su número, sus funciones y el tiempo que dedicaran al proyecto, para que de esta manera se facilite su administración.

Recursos materiales:

Los reportes de diagnóstico citológico e histopatológico se encuentran en el archivo del laboratorio de anatomía patológica, no se requieren estudios adicionales en dicho material.

De los recursos necesarios para la realización del proyecto ya se cuenta con los reportes de diagnóstico citológico e histopatológico, impresora y computadora así como los programas a utilizar, se financiara los gastos de papelería a utilizar directamente del titular del proyecto.

Los datos serán procesados en la computadora en Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond,WA, USA) se utilizarán recursos de papelería como hojas para impresión, pluma para el llenado de instrumento, impresora para impresión de la documentación necesaria.

Por el análisis anterior se ve factible la realización del proyecto, ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos necesarios para la realización de las actividades necesarias para finalizar el proyecto.

RESULTADOS:

Se realizó una búsqueda de las cirugías de tiroides en las libretas de piezas para diagnóstico histopatológico de los años 2014 a 2018. Se encontraron 821 cirugías de tiroides (2014 = 135, 2015 = 156, 2016 = 159, 2017 = 154, 2018 = 217). Los reportes se cotejaron con los reportes de citologías de nódulo tiroideo y se encontraron un total de 102 pacientes con diagnóstico de categoría III y IV del Sistema de Bethesda en BAAD de nódulo tiroideo, con su respectiva pieza para diagnóstico histopatológico definitivo. El año con más casos categoría III y IV fue el 2018 (45 casos) y el año con menos casos fue el 2015 (10 casos). (Imagen 7)

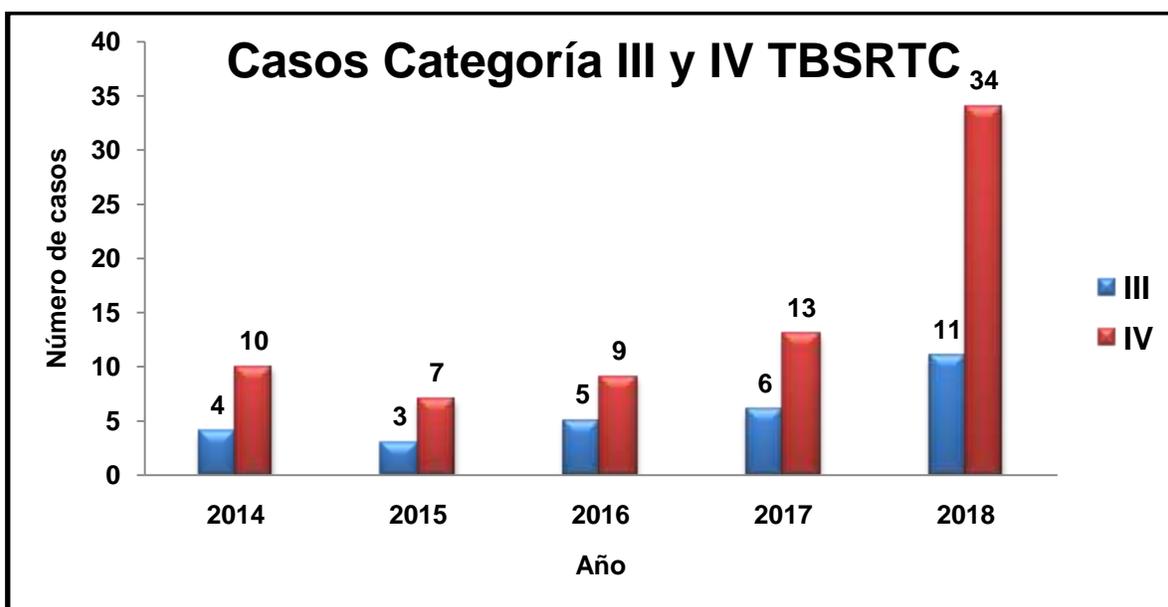


Imagen 7. Casos diagnosticados Categoría III y IV del Sistema de Bethesda con pieza para diagnóstico histopatológico definitivo de 2014 a 2018.

De entre estos 102 casos, 29 fueron diagnosticados con Categoría III del Sistema de Bethesda y 73 fueron diagnosticados con Categoría IV. (Imagen 8)

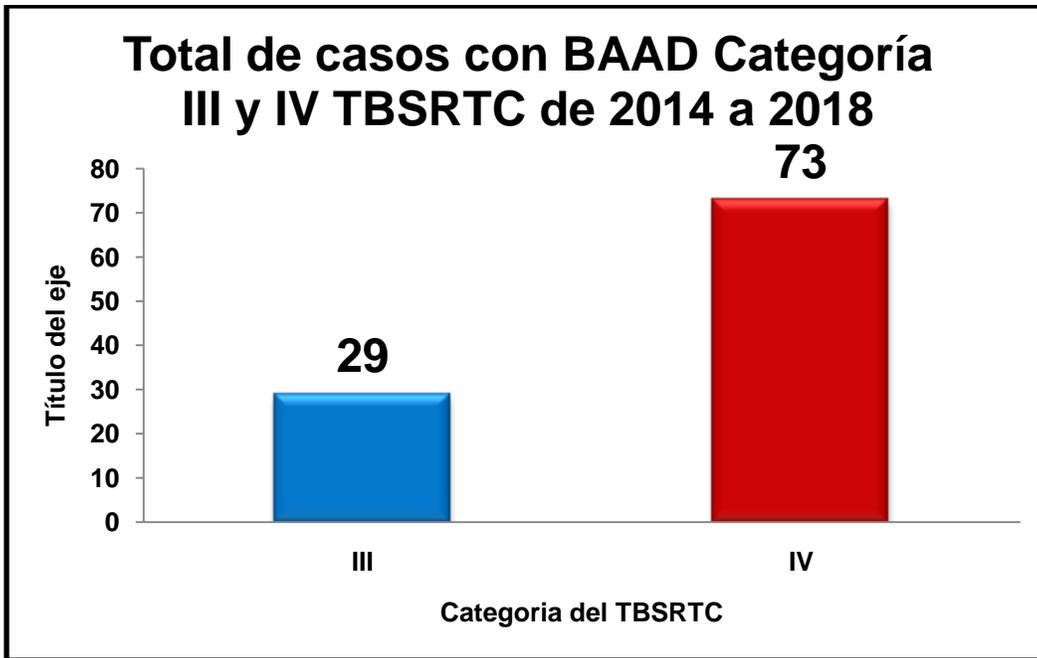


Imagen 8. Casos Categoría III y IV del Sistema de Bethesda.

La mayoría de los pacientes eran mujeres (89 mujeres, 87%). Se diagnosticó Categoría III o IV en 13 hombres (13%). La mayoría de los casos Categoría III fueron mujeres (83%, 24 casos). (Imagen 9)

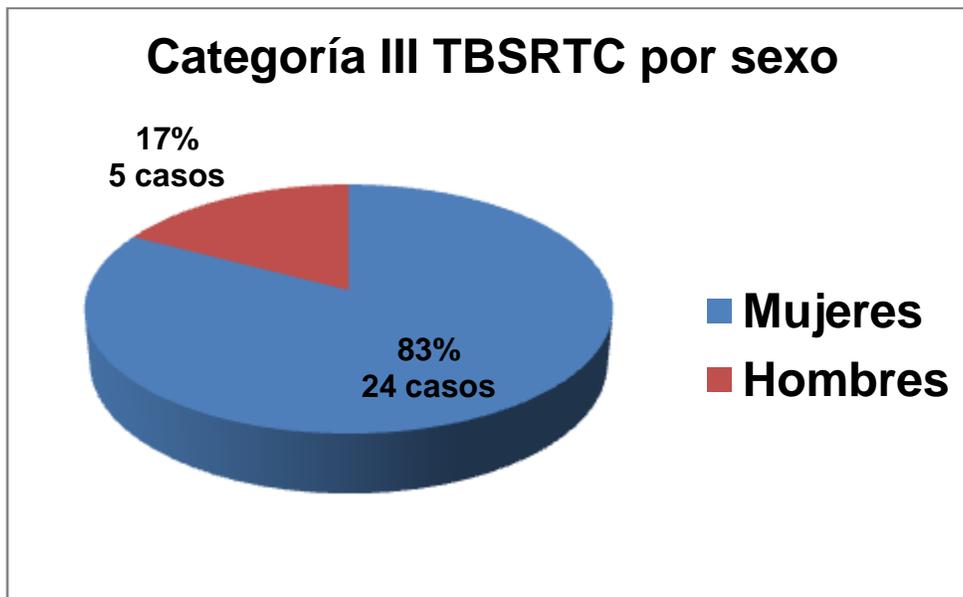


Imagen 9. Casos Categoría III por sexo.

La mayoría de los casos diagnosticados Categoría IV fueron mujeres (89%, 65 casos). (Imagen 10)

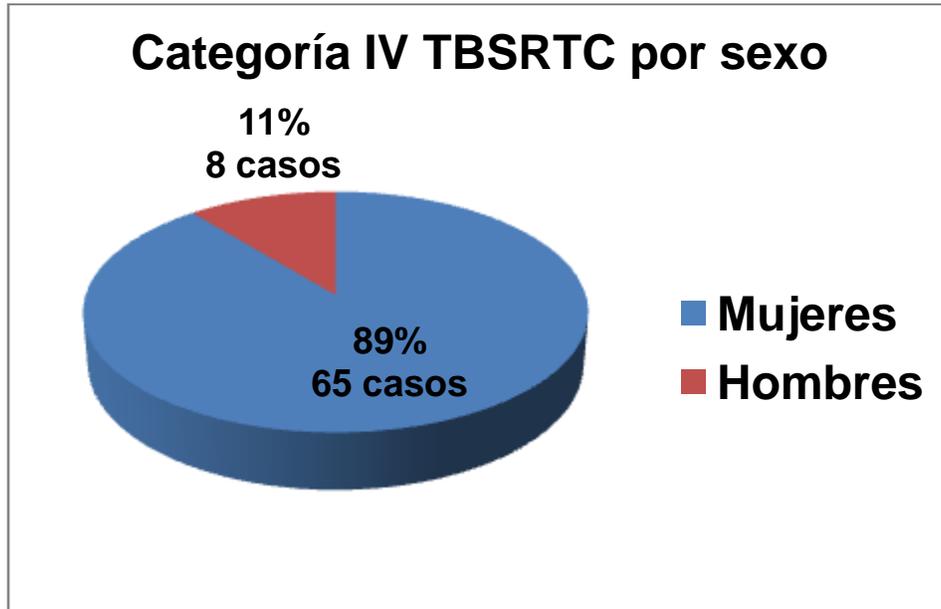


Imagen 10. Casos Categoría IV por sexo.

El paciente más joven diagnosticado con Categoría III tenía 25 años y el más grande 75 años.

(Imagen 11)

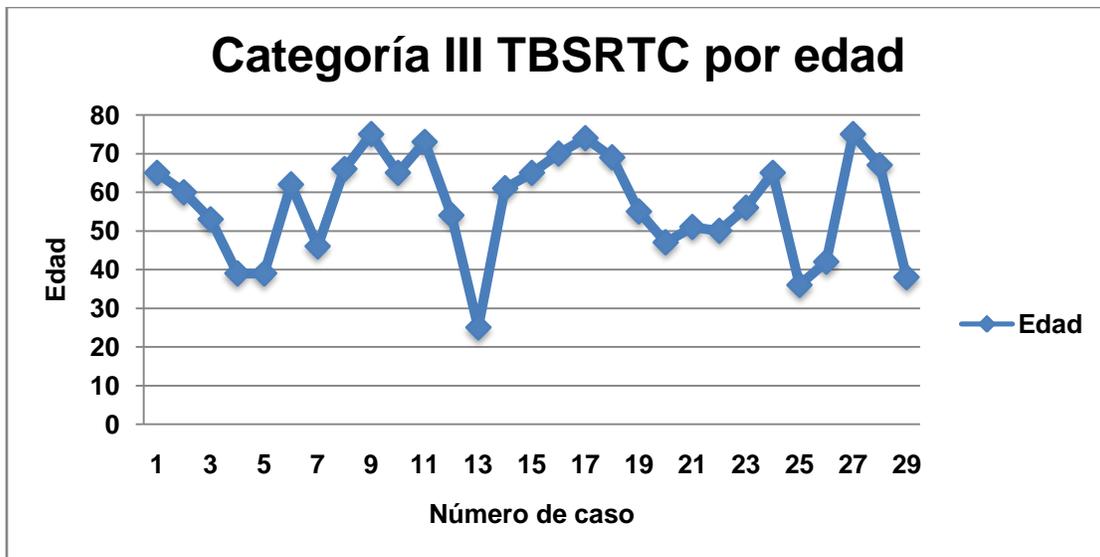


Imagen 11. Casos Categoría III por edad.

El paciente más joven diagnosticado con Categoría IV tenía 26 años y el más grande tenía 81 años. (Imagen 12)

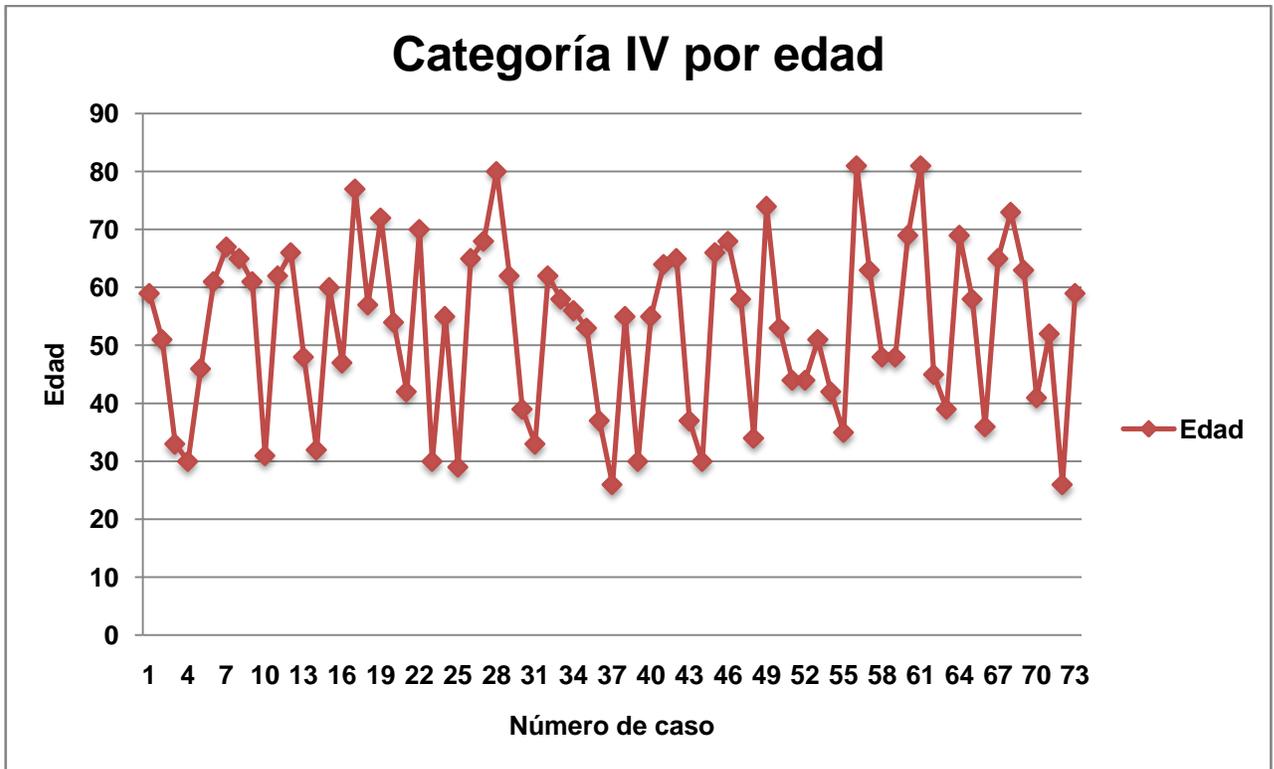


Imagen 12. Casos Categoría IV por edad.

La edad promedio de los pacientes diagnosticados Categoría III fue de 56 años con una desviación estándar de ± 13.4 años, lo que significa que la mayoría de pacientes tienen entre 43 y 69 años. La edad promedio de los pacientes diagnosticados Categoría IV fue de 52 años con una desviación estándar de ± 14.9 años, lo que significa que la mayoría de pacientes tienen entre 38 y 66 años. (Imagen 13)

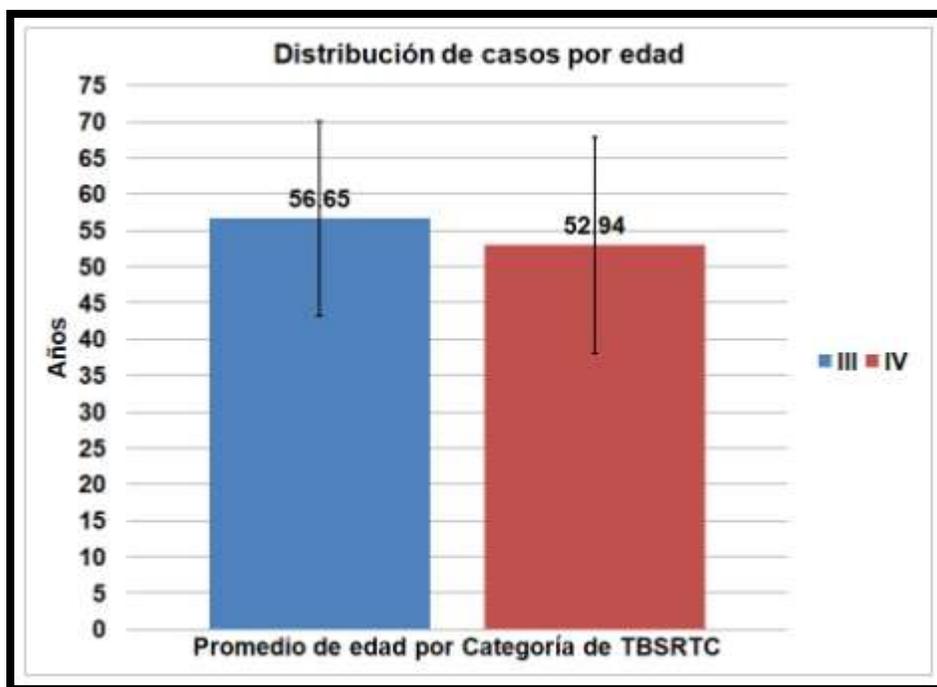


Imagen 13. Promedio de edad en Categoría III y IV

De 29 casos con diagnóstico Categoría III, la mayoría, 19, fueron benignos y 10 casos fueron malignos. (Imagen 14)

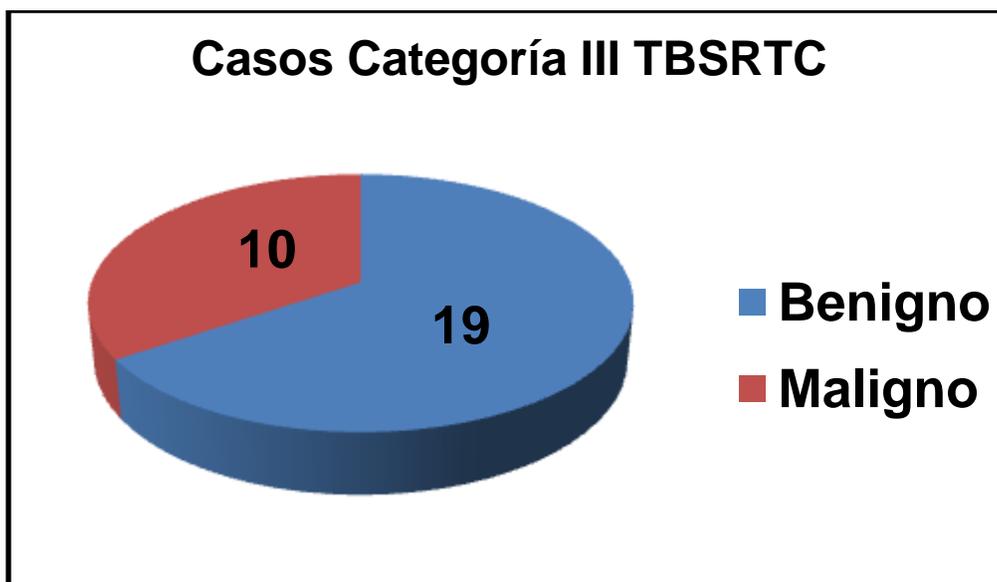


Imagen 14. Tipo de neoplasia en el estudio histopatológico definitivo de los casos Categoría III.

De 73 casos con diagnóstico Categoría IV, 54 casos (73.9%) fueron benignos y la minoría, 19 casos, fueron malignos. (Imagen 15)

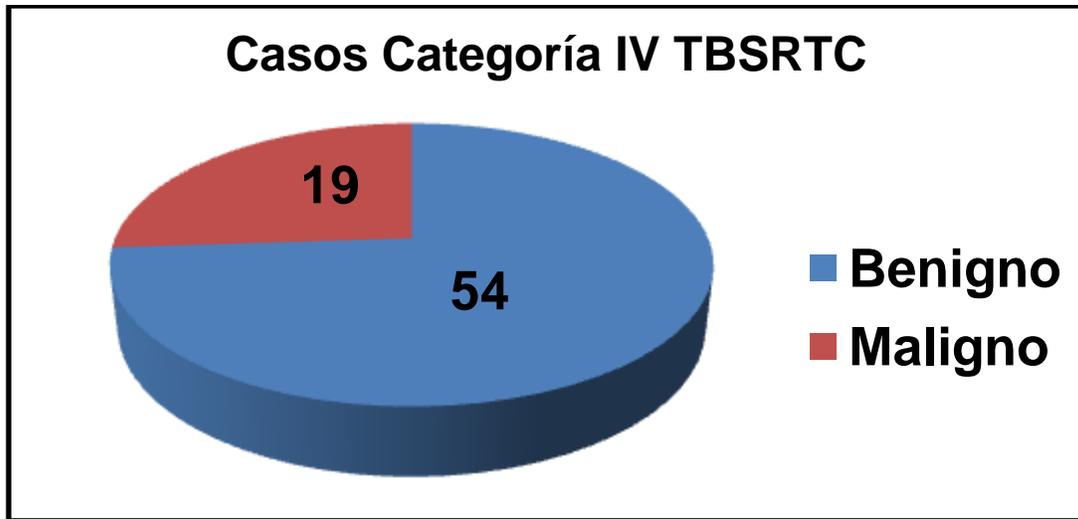


Imagen 15. Tipo de neoplasia en el estudio histopatológico definitivo de los casos Categoría IV.

El diagnóstico histopatológico definitivo benigno con mayor número de casos (59 casos) fue la hiperplasia folicular nodular, y el diagnóstico histopatológico definitivo maligno con mayor número de casos fue el carcinoma papilar de tiroides (con sus variantes) con un total de 23 casos. Cabe resaltar que la mayoría de los 102 casos de este estudio contaban con más de un diagnóstico definitivo que se ve reflejado en la Tabla 8. (Imagen 16)

Tabla 8. Diagnósticos histopatológicos de las BAAD Categorías III y IV	
Diagnóstico	Número de casos
Maligno	30
Carcinoma papilar clásico	4
Carcinoma papilar clásico y folicular	5
Carcinoma papilar clásico y oxifílico	6
Carcinoma papilar clásico y tipo Warthin	1
Carcinoma papilar oxifílico, folicular y clásico	1
Carcinoma papilar folicular	2
Carcinoma papilar folicular y células claras	2
Microcarcinoma papilar clásico	1
Microcarcinoma papilar folicular	1
Carcinoma folicular	5
Carcinoma medular	2
Benigno	155
Inflamación granulomatosa	4
Tiroiditis por palpación	1
Tiroiditis linfocítica	5
Tiroiditis de Hashimoto	20
Tiroiditis de Riedel	1
Hiperplasia folicular nodular	59
Nódulo adenomatoide	11
Nódulo dominante	18
Hiperplasia folicular difusa	11
Adenoma folicular	21
Adenoma de células de Hürtle	3
Metaplasia ósea completa	1

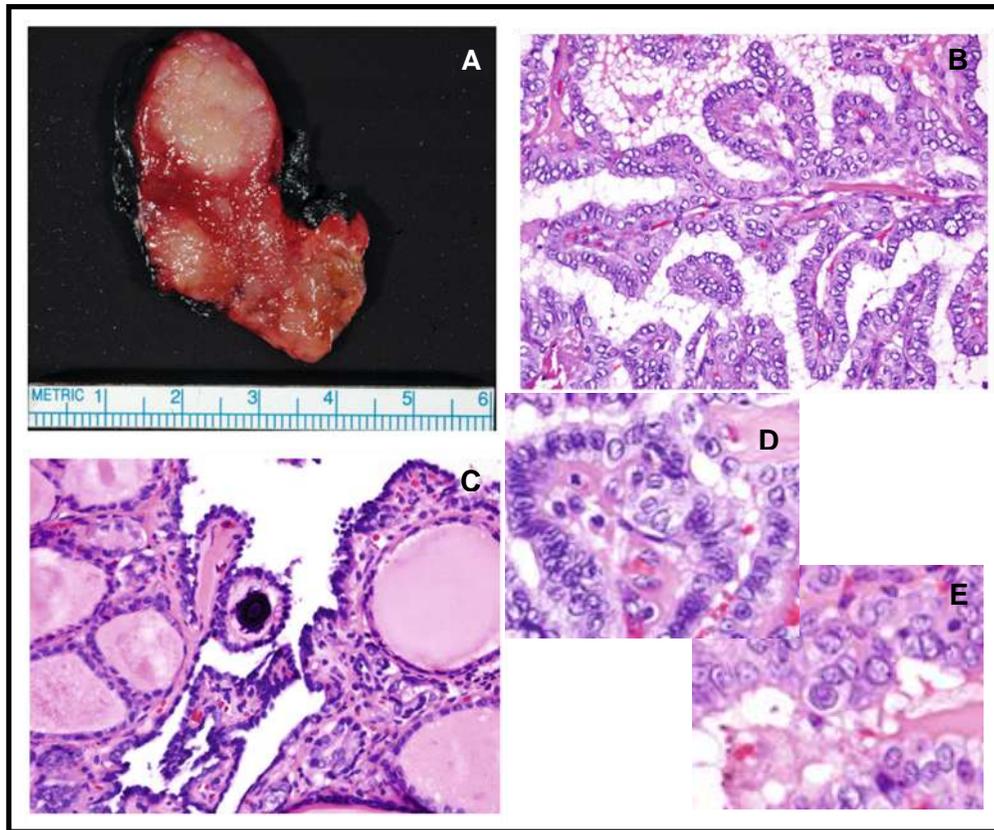


Imagen 16. Carcinoma papilar de tiroides variante clásica. A. Múltiples nódulos con superficie de corte blanca y granular. B. Papilas recubiertas por células que muestran agrandamiento nuclear y contorno nuclear irregular. C. Cuerpo de Psammoma. D. Barras nucleares. E. Pseudoinclusiones intranucleares.⁴⁹

De los diagnósticos histopatológicos definitivos principales en los casos Categoría III, la hiperplasia folicular nodular fue el más frecuente con 11 casos de 29, le siguió en frecuencia el carcinoma papilar de tiroides con 8 casos (clásico y sus variantes) y en tercer lugar el adenoma folicular con 6 casos de 29. (Imagen 17 y 18)



Imagen 17. Diagnóstico histopatológico principal en BAAD con Categoría III.

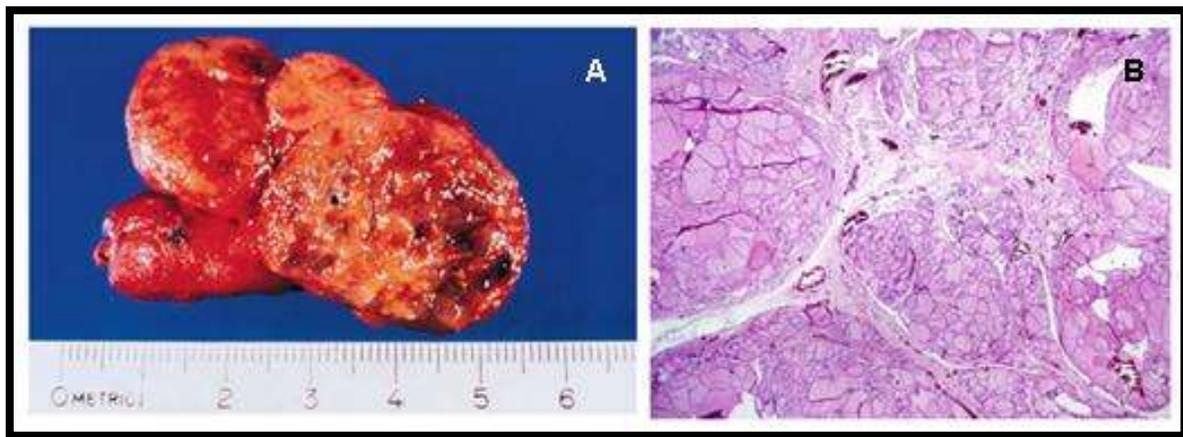


Imagen 18. A, B. Hiperplasia folicular nodular.^{49, 50}

De 73 casos diagnosticados en BAAD con Categoría IV, 32 diagnósticos principales correspondieron a hiperplasia folicular nodular (diagnóstico principal), en 2° lugar se diagnosticó adenoma folicular (14 casos) y en tercer lugar se diagnosticó carcinoma papilar de tiroides (clásico y sus variantes) en 14 casos. (Imagen 19 y 20)

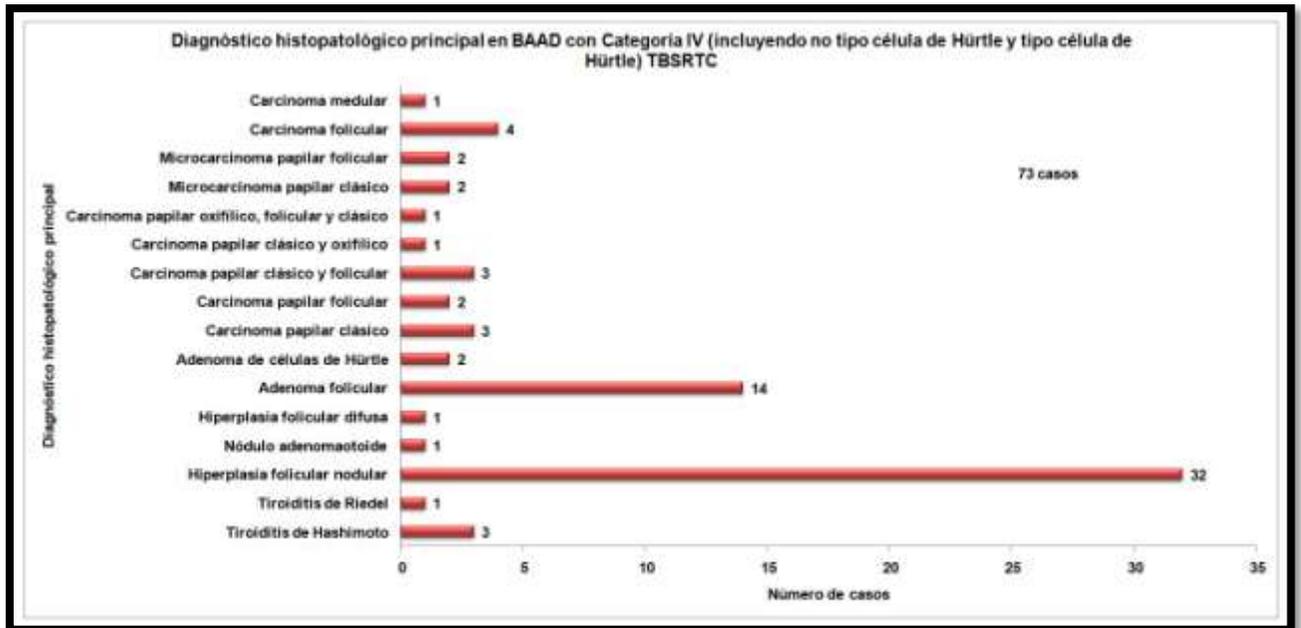


Imagen 19. Diagnóstico histopatológico principal en BAAD con Categoría IV.

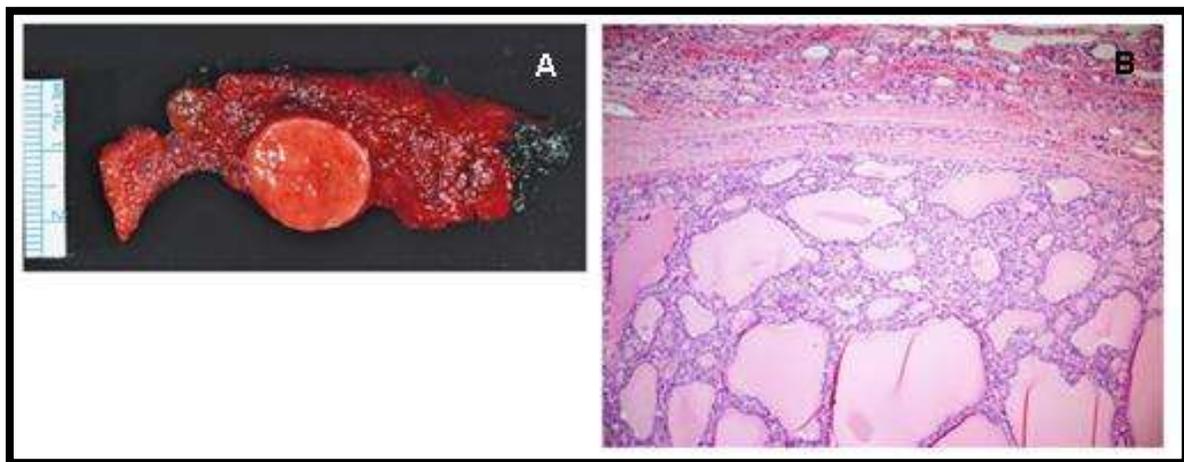


Imagen 20. A, B. Adenoma folicular. ⁴⁹

Se encontraron 56 casos diagnosticados Categoría IV no tipo célula de Hürtle y estos fueron sus diagnósticos (Imagen 21)

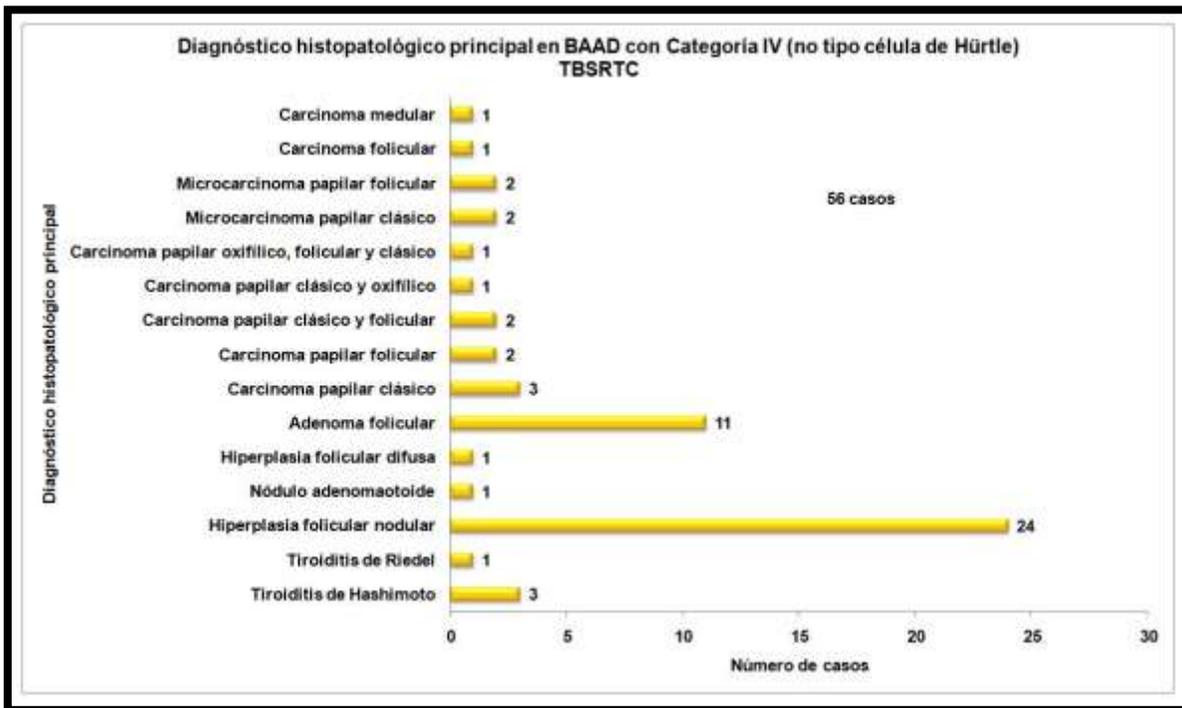


Imagen 21. Diagnóstico histopatológico principal en BAAD con Categoría IV no tipo célula de Hürtle.

De los 17 casos con BAAD Categoría IV tipo célula de Hürtle, se diagnosticaron 2 adenomas de células de Hürtle. (Imagen 22 y 23)

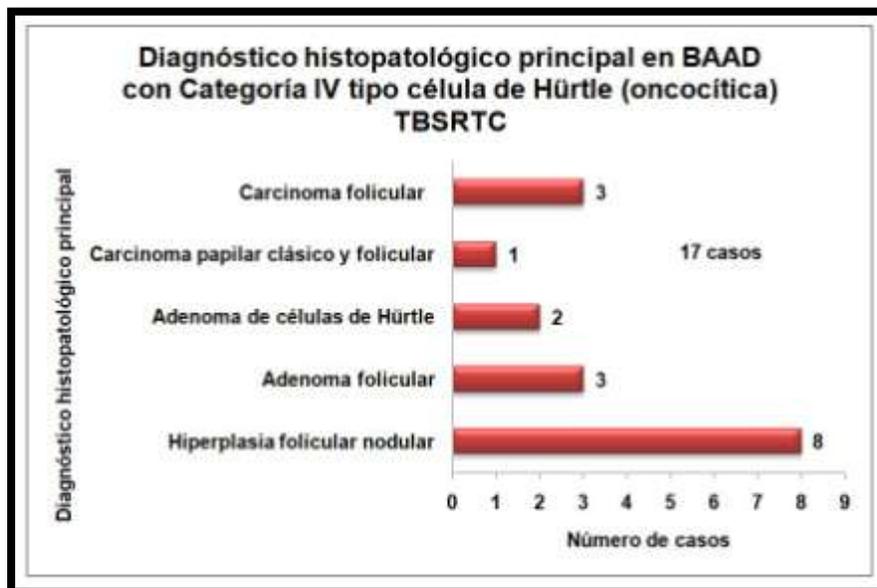


Imagen 22. Diagnóstico histopatológico principal en BAAD con Categoría IV tipo célula de Hürtle.

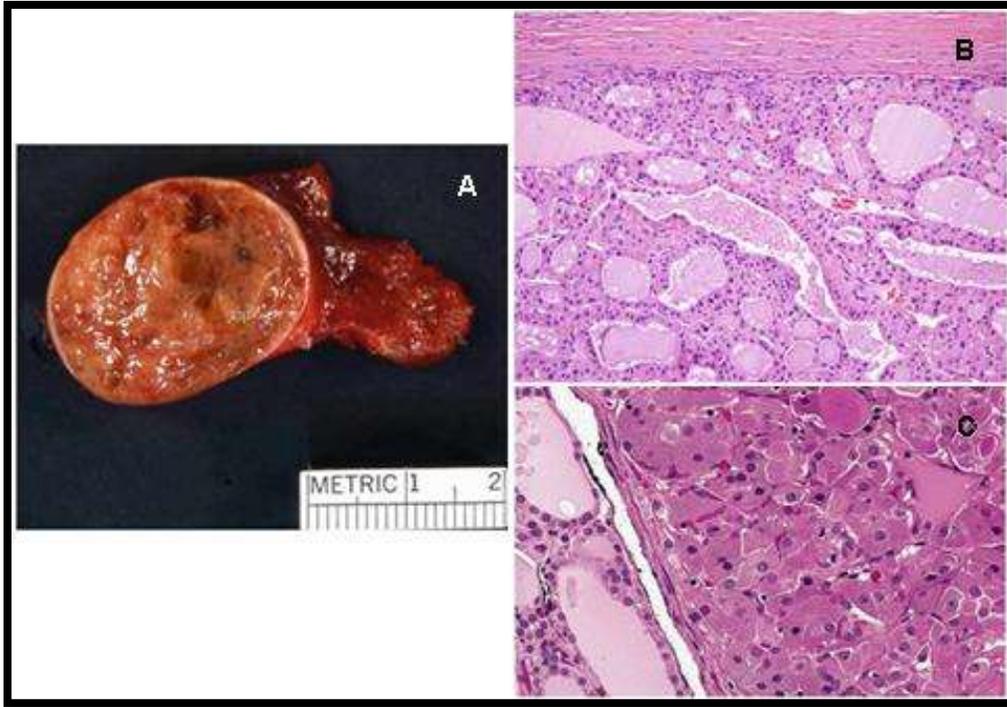


Imagen 23. A, B, C. Adenoma de células de Hürtle. ^{49, 50}

De las 56 BAAD Categoría IV no tipo células de Hürtle, en 12 casos (21%) se identificaron características de células de Hürtle en el diagnóstico definitivo. (Imagen 24)

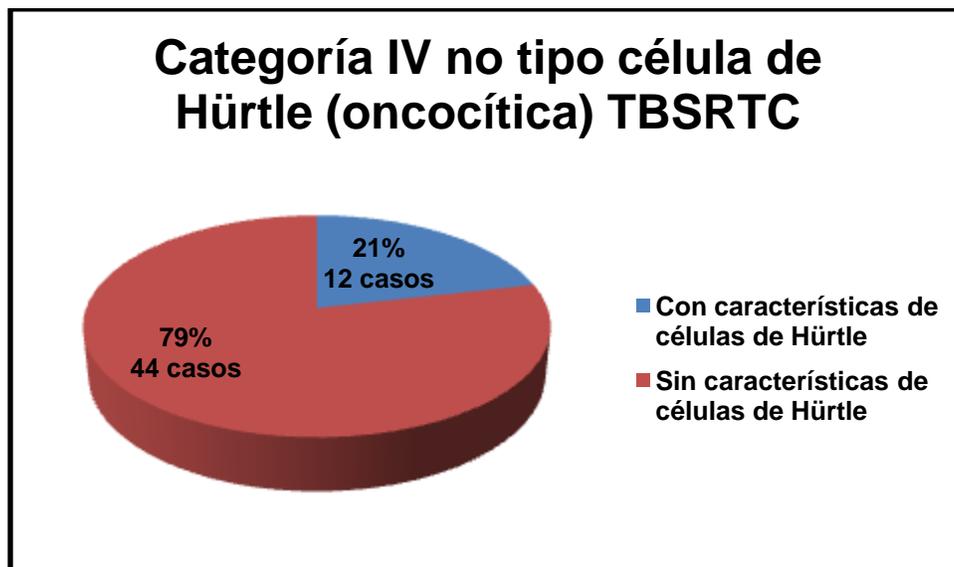


Imagen 24. Hallazgo de características de células de Hürtle en el diagnóstico definitivo en BAAD Categoría IV no tipo célula de Hürtle.

De las 17 BAAD Categoría IV tipo célula de Hürtle, en 9 casos se identificaron características de células de Hürtle en el diagnóstico definitivo, lo que corresponde a 53% de los casos, con lo que se concluye que hubo una concordancia de aproximadamente el 50% entre la BAAD y el diagnóstico definitivo. (Imagen 25)

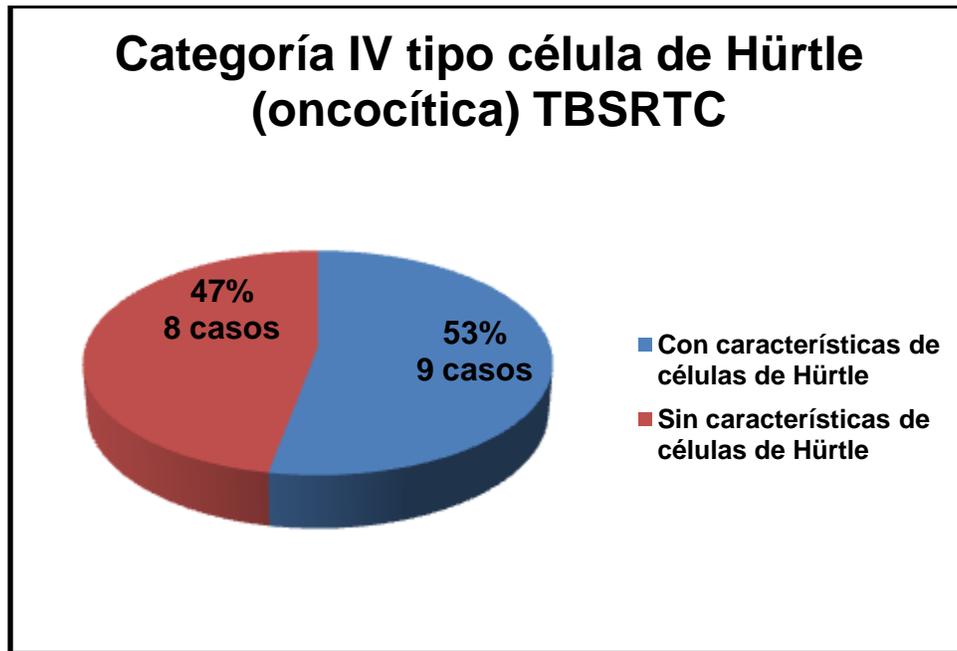


Imagen 25. Hallazgo de características de células de Hürtle en el diagnóstico definitivo en BAAD Categoría IV tipo célula de Hürtle.

Las mujeres comprenden el grupo poblacional con mayor afectación tiroidea, 89 de 102 casos corresponden a mujeres. La edad promedio del paciente con una neoplasia benigna o maligna en las Categorías III y IV, es de 54 años y 53 años, respectivamente. En el análisis de la localización del nódulo tiroideo estudiado se descartaron 4 nódulos por no tener referida su localización. El tamaño promedio del nódulo benigno mayor es de 2.49cm, no habiendo diferencia significativa con el tamaño promedio del nódulo maligno mayor que es de 2.48cm. Los nódulos benignos de mayor tamaño se localizaron casi en la misma cantidad en el lóbulo derecho que izquierdo, así como los malignos con 15 y 12 casos, para el lóbulo derecho e izquierdo respectivamente. (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de pacientes mujeres con BAAD Categoría III y IV del TBSRTC 2ª edición de acuerdo al resultado del estudio histopatológico definitivo		
Variable	Benigno	Maligno
Edad promedio (rango)	54 (26-81)	53 (26-81)
Mujeres (porcentaje de pacientes)	65 (89%)	24 (82%)
Tamaño promedio del nódulo mayor (rango) en cm	2.49 (0.5-10)	2.48 (0.2-5.5)
Localización del nódulo mayor en lóbulo derecho	26 de 58	15 de 27
Localización del nódulo mayor en istmo	1 de 58	0 de 27
Localización del nódulo mayor en lóbulo izquierdo	31 de 58	12 de 27

En el caso de la localización del nódulo mayor en la pieza definitiva en las BAAD Categoría III de mujeres, en el que los benignos fueron de mayor tamaño que el de los malignos (3.9cm vs 2.5cm en promedio), los nódulos benignos se hallaron más en el lóbulo izquierdo, y los malignos en el lóbulo derecho. En este análisis se excluyeron los casos en donde no se refiere tamaño o localización del nódulo mayor. (Tabla 10)

Tabla 10. Comparación de pacientes mujeres con BAAD Categoría III del TBSRTC 2ª edición de acuerdo al resultado del estudio histopatológico definitivo		
Variable	Benigno	Maligno
Edad promedio (rango)	56 (25-75)	57 (25-75)
Mujeres casos (porcentaje)	15 (78%)	9 (90%)
Tamaño promedio del nódulo mayor (rango) en cm	3.9 (0.6-7)	2.5 (0.6-5.5)
Localización del nódulo mayor en lóbulo derecho	4 de 16	8 de 9
Localización del nódulo mayor en lóbulo izquierdo	12 de 16	1 de 9

En la localización del nódulo mayor, benigno o maligno, en la pieza definitiva de las BAAD Categoría IV, no hubo una gran diferencia, al igual que en su tamaño. En este análisis se excluyeron los casos en donde no se refiere tamaño o localización del nódulo mayor. (Tabla 11)

Tabla 11. Comparación de pacientes mujeres con BAAD Categoría IV del TBSRTC 2ª edición de acuerdo al resultado del estudio histopatológico definitivo

Variable	Benigno	Maligno
Edad promedio (rango)	52 (26-81)	52 (26-81)
Mujeres casos (porcentaje)	50 (92%)	15 (78%)
Tamaño promedio del nódulo mayor (rango) en cm	2.4 (0.5-10)	2.4 (0.2-5.5)
Localización del nódulo mayor en lóbulo derecho	22 de 42	7 de 18
Localización del nódulo mayor en istmo	1 de 42	0 de 18
Localización del nódulo mayor en lóbulo izquierdo	19 de 42	11 de 18

La mayoría de los carcinomas diagnosticados en pacientes con BAAD Categoría III fueron multifocales (7 de 10), no así en los carcinomas diagnosticados en paciente con BAAD categoría IV, en donde la mayoría fueron unifocales (11 de 19). (Tabla 12)

Tabla 12. Focalidad de los carcinomas

	Categoría III 10 casos de 29	Categoría IV 19 casos de 73
Unifocal	3	11
Multifocal	7	8

De los 102 casos de este estudio, a 81 se les realizó estudio transoperatorio, a 24 de 29 casos con BAAD Categoría III y a 57 de 73 casos con BAAD categoría IV, correspondiendo a 79.4% de los casos.

De 29 pacientes con BAAD Categoría III solo 15 tenían referida la localización del nódulo biopsiado, 7 de estos se localizaban en el lóbulo derecho y 8 en el izquierdo. Los nódulos derechos tuvieron una concordancia del 57% y los nódulos izquierdos tuvieron una concordancia del 87.5% con la localización de la lesión principal en el diagnóstico definitivo. (Tabla 13)

Tabla 13. Concordancia de localización de lesión Categoría III					
BAAD	Casos (total 15)	Histopatológico	Casos (total 15)	Número de casos, Espécimen recibido	Concordancia cito-histopatológica
Nódulo derecho	7	Lóbulo derecho	4	1 Tiroides 2 Lóbulo derecho 1 Lóbulo derecho e izquierdo	57%
		Lóbulo izquierdo	3	3 Tiroides	
Nódulo izquierdo	8	Lóbulo derecho	1	Tiroides Diagnóstico: carcinoma papilar de tiroides clásico de 1.3cm y tiroiditis de Hashimoto	87.5%
		Lóbulo izquierdo	7	2 Tiroides 1 Hemitiroides izquierda 3 Lóbulo izquierdo 1 Nódulo derecho y lóbulo izquierdo	

De 73 pacientes con BAAD Categoría IV solo 34 tenían referida la localización del nódulo biopsiado, 17 de estos se localizaban en el lóbulo derecho, 2 en el istmo y 15 en el izquierdo. Los nódulos derechos tuvieron una concordancia del 94%, los del istmo del 0% y los nódulos izquierdos tuvieron una concordancia del 93%% con la localización de la lesión principal en el diagnóstico definitivo. (Tabla 14)

Tabla 14. Concordancia de localización de lesión Categoría IV					
BAAD	Casos (total 34)	Histopatológico	Casos (total 34)	Número de casos, Espécimen recibido	Concordancia cito-histopatológica
Nódulo derecho	17	Lóbulo derecho	16	5 Tiroides 1 Hemitiroides derecha 9 Lóbulo derecho 1 Nódulo derecho con hemitiroides izquierda	94%
		Lóbulo izquierdo	1	Tiroides Diagnóstico: microcarcinoma papilar de tiroides variante folicular encapsulado de 0.9cm e hiperplasia folicular nodular	
Nódulo istmo	2	Lóbulo derecho	2	2 Lóbulo derecho	0%
		Lóbulo izquierdo	0		
Nódulo izquierdo	15	Lóbulo derecho	1	Tiroides Diagnóstico: adenoma de células de Hürtle de 2.1cm e hiperplasia folicular nodular	93%
		Lóbulo izquierdo	14	9 Tiroides 1 Hemitiroides izquierda 5 Lóbulo izquierdo	

Solo 4 de los 29 nódulos biopsiados con diagnóstico Categoría III en el Sistema de Bethesda se rebiopsiaron. En dos de los casos, en la 2ª BAAD se tuvo un diagnóstico Categoría II que concordó y se comprobó en la lesión del diagnóstico definitivo. En otro caso se tenía la localización del nódulo biopsiado, la 2ª BAAD resultó categoría VI pero la localización de la lesión (carcinoma papilar) en el diagnóstico definitivo resultó en el lóbulo contrario. En el cuarto y último caso no se tenía conocimiento de la localización del nódulo biopsiado, la segunda BAAD resultó categoría IV, y en el espécimen que se recibió se identificó la lesión principal en ambos lóbulos y esta resultado maligna. (Tabla 15)

Tabla 15. Nódulos tiroideos con BAAD categoría III a los cuales se les realizó segunda BAAD				
Caso, año	1, 2014	2, 2016	3, 2016	4, 2017
Nódulo 1ª BAAD	Derecho	No referido	Izquierdo	Izquierdo
Nódulo 2ª BAAD	Derecho	No referido	No referido	No referido
Categoría de Bethesda 2ª BAAD	II	IV	VI	II
Días entre 1ª y 2ª BAAD	15	32	57	54
Espécimen para diagnóstico definitivo	Lóbulo derecho	Tiroides	Tiroides	Hemitiroides izquierda
Tipo de neoplasia	Benigno	Maligno	Maligno	Benigno
Diagnóstico histopatológico	Adenoma folicular	Carcinoma folicular (1) y papilar(2)	Carcinoma papilar clásico	Adenoma folicular
Tamaño (cm)	6	0.6 (1), 0.3 (2)	1.3	3.4
Localización	Lóbulo derecho	Lóbulo derecho (1)	Lóbulo derecho	Lóbulo izquierdo
Focalidad	Unifocal	Dos tumores diferentes	Multifocal	Unifocal
Localización de otros focos	No aplica	Lóbulo izquierdo (2)	Istmo y Lóbulo izquierdo	Hiperplasia folicular nodular
Metástasis	No aplica	Ausentes	Presentes	No aplica

Finalmente, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de 2014 a 2018, el cálculo del riesgo de malignidad (casos malignos entre total de casos por Categoría diagnóstica, multiplicado por 100 y expresado en porcentaje) es de 34% para la Categoría III del sistema de Bethesda y 26% para la Categoría IV del Sistema de Bethesda. (Imagen 26)

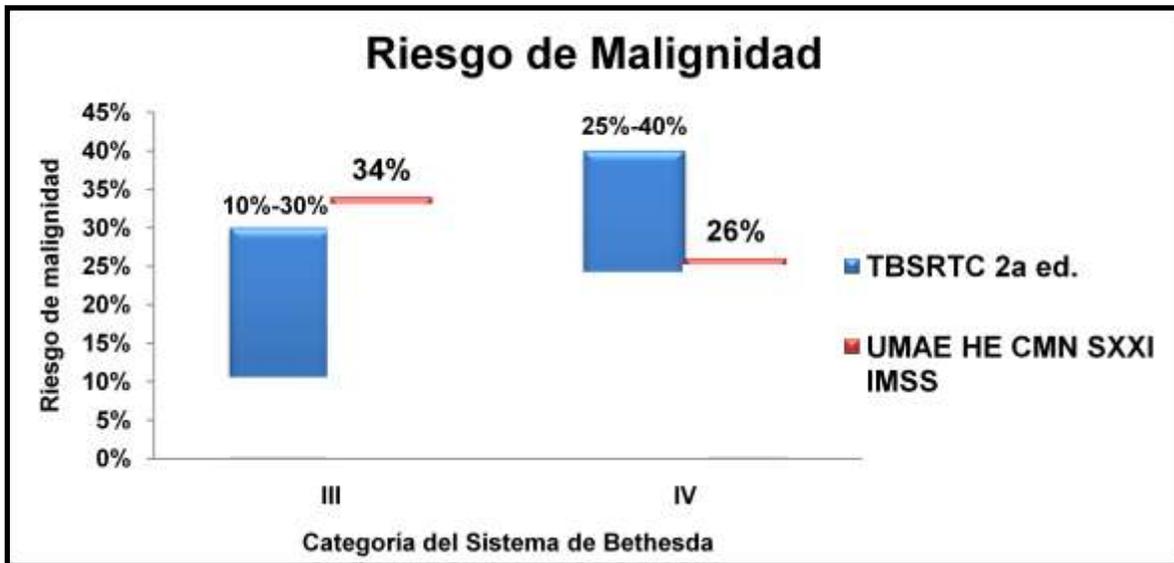


Imagen 26. Riesgo de malignidad Categoría diagnóstica III y IV en el Sistema Bethesda.

Si se desglosa el riesgo de malignidad para la Categoría IV, en el caso de las BAAD no tipo célula de Hürtle es de 26% y en el caso de las BAAD tipo célula de Hürtle es de 23%, con solo 3% de diferencia. (Tabla 16)

Tabla 16. Riesgo de malignidad Categoría III y IV (no tipo Hürtle-tipo Hürtle)		
Categoría diagnóstica TBSRTC	Riesgo de Malignidad UMAE HE CMN SXXI IMSS	Riesgo de malignidad TBSRTC 2ª ed.
III Atipia de significado indeterminado/Lesión folicular de significado indeterminado	34%	10%-30%
IV Neoplasia folicular/Sospechoso de Neoplasia Folicular	26%	25%-40%
IV Neoplasia folicular tipo célula de Hürtle(oncocítico)/Sospechoso de Neoplasia Folicular tipo célula de Hürtle (oncocítico)	23%	25%-40%

A continuación una breve comparación de los riesgos de malignidad para las Categorías diagnósticas III y IV del Sistema de Bethesda en diferentes estudios, países, años y con número de casos variable. (Tabla 17)

Tabla 17. Categorías diagnósticas de TBSRTC III y IV, correlaciones cito-histopatológicas y riesgo de malignidad						
Referencia	Categoría III			Categoría IV		
	Casos con estudio histopatológico	Casos malignos	Riesgo de malignidad (%)	Casos con estudio histopatológico	Casos malignos	Riesgo de malignidad (%)
Yassa L. et al. 2007 (EEUU)	84	19	23.8	268	74	27.6
Yang J. et al. 2007 (EEUU)	52	10	19.2	326	100	30.6
Bongiovanni et al. 2012 (Suiza)	132	19	14.4	698	224	32.1
Ho et al. 2014 (EEUU)	369	140	37.9			
Deniwar et al. 2015 (EEUU)	65	22	34	42	21	50
De Napoli et al. 2016 (Italia)				258	90	34.9
Godoi B. et al. 2018 (Brasil)	478	75	15.7	137	23	16.8
Thewjitcharoen Y. et al. 2019 (Tailandia)	30	3	10	15	4	26.6
Al-Kurd A. et al 2019 (Israel)	14	5	35.7	162	104	64.2
TBSRTC 2ª ed.			10-30			25-40
UMAE HE CMN SXXI IMSS (México)	29	10	34	73	19	26

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se buscaron pacientes con reporte histopatológico de enfermedad de glándula tiroidea, después se buscaron estos pacientes en los archivos de citología y se seleccionó a quienes contaran con reporte de BAAD de tiroides, realizada por médicos del servicio de Imagen Diagnóstica y Terapéutica, con diagnóstico Categoría III y IV del Sistema Bethesda. Con esto se logró una base de datos de 102 pacientes. Los reportes de citología de los años 2014 y 2015 son difíciles de analizar ya que no todos los patólogos usaban las categorías diagnósticas del Sistema Bethesda, a partir del año 2016 se notó el uso generalizado de esta clasificación. Una limitante más para el análisis de datos, es la carencia misma de estos, en muchos reportes de citología, principalmente, y en algunos histopatológicos, no se contaba con la información clínica y patológica completa, o se expresó de diferente forma a los estándares actuales. Hay que tener en cuenta que los diagnósticos emitidos en las citologías de nódulos de tiroides se basaron en criterios diagnósticos publicados en TBSRTC 1ª y 2ª edición.

La mayoría de los pacientes analizados eran mujeres (89 mujeres, 87%). Se diagnosticó Categoría III en 29 casos y Categoría IV en 73 casos. La edad promedio de diagnóstico para la Categoría III fue de 56 años (rango de 25-75 años) y para la Categoría IV de 52 años (rango de 26-81 años). Se diagnosticaron 29 pacientes con neoplasia maligna (28.4%), 10 de ellos en la Categoría III y 19 en la categoría IV. La mayoría de los diagnósticos correspondieron a neoplasias y lesiones benignas. El diagnóstico histopatológico benigno más frecuente fue la hiperplasia folicular nodular, asociada o no a nódulo dominante y/o nódulo adenomatoide, y el maligno fue el carcinoma papilar de tiroides (clásico y variantes), lo que concuerda con las series internacionales. En este estudio no se encontró ningún diagnóstico de tumor folicular no invasor con características nucleares de carcinoma papilar (Non-invasive follicular tumor with papillary-like nuclear features (NIFTP)). De las 17 BAAD Categoría IV tipo célula de Hürtle (oncocítica), 9 (53%) tenían características de células de Hürtle (oncocíticas) en el diagnóstico histopatológico definitivo, lo que refleja la necesidad de

apegarse más a los criterios diagnósticos de este tipo de célula. De las 56 BAAD Categoría IV no tipo célula de Hürtle 12 casos (21%) presentaron características de células de Hürtle (oncocíticas).

De los 29 casos Categoría III a solo 4 se les realizó 2ª BAAD, y esta a pesar de lo recomendado en las guías internacionales, se realizó antes de los 3 meses después de la primera biopsia, esto quizá secundario a las condiciones del sistema de salud propio, a características del nódulo tiroideo o preferencia del médico o paciente; en dos casos se tuvo diagnóstico definitivo benigno y en dos maligno lo que refleja la gran ambigüedad de esta categoría diagnóstica.

No todos las BAAD de este estudio tenía la localización del nódulo biopsiado. Se realizó un análisis de los casos que sí tenían la referencia (49 casos) y se encontró que la concordancia del nódulo biopsiado con la localización del nódulo/lesión principal en la pieza definitiva fue mayor en la Categoría IV que en la III. No se encontró una característica clínica o patológica que sirviera como factor pronóstico o predictivo de benignidad o malignidad de un nódulo tiroideo determinado, ya que en este estudio tuvieron similares características demográficas y no hubo diferencia significativa en cuanto a tamaño y localización.

Se obtuvo un riesgo de malignidad para las BAAD Categoría III de 34% y para las BAAD Categoría IV de 26%, lo que refleja que en el servicio de Anatomía Patológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se tienen riesgos de malignidad para las Categorías III y IV comparables con lo propuesto por TBSRTC 2ª edición y en estrecha relación con otras series a nivel mundial; este trabajo sirvió como control de calidad interno en lo que respecta al diagnóstico de citología de tiroides y se debería extender a las otras categorías diagnósticas.

Lo anterior significa que en este centro de salud se tiene consonancia y se está a la par con lo establecido a nivel mundial en cuanto al diagnóstico de neoplasias tiroideas en citología, reflejando la buena calidad del trabajo como patólogos en esta Institución.

CONCLUSIONES

Se obtuvo un riesgo de malignidad para las BAAD Categoría III de 34% y para las BAAD Categoría IV de 26%.

En la Categoría III el riesgo de malignidad supera el rango propuesto por TBSRTC 2ª edición por lo que habría que aplicar con mayor juicio los criterios diagnósticos para disminuir este porcentaje.

La Categoría IV tuvo un riesgo de malignidad cercano al límite menor dentro del rango propuesto por TBSRTC 2ª edición.

El riesgo de malignidad para ambas Categorías (III y IV) resultó mayor de lo que se esperaba en la hipótesis de este estudio.

Es importante la estandarización de criterios diagnósticos, en este caso el uso del Sistema Bethesda para reportar la citología de tiroides (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)) 2ª edición, para una mejor comunicación entre especialistas de la misma y diferentes especialidades.

Los diagnósticos benignos se presentaron en la mayoría de los casos siendo el más frecuente la hiperplasia folicular nodular, seguida por el adenoma folicular y la tiroiditis de Hashimoto.

Los pacientes con diagnósticos malignos comprendieron el 28.4% del total, siendo el más común el carcinoma papilar (clásico y variantes), seguido por el carcinoma folicular y el carcinoma medular.

No se encontró que alguna característica, clínica o patológica, orientara hacia un diagnóstico de benignidad o malignidad.

Es importante recalcar en los prestadores de servicios de salud (médicos adscritos, residentes, técnicos, personal administrativo) la importancia y el impacto que tiene el llenar las solicitudes completas y correctamente en beneficio de los pacientes, e incluso facilitando de esta manera la investigación en salud.

Este estudio sirve para guiar la conducta terapéutica de los pacientes con nódulo tiroideo y citología diagnosticada Categoría III y IV en nuestro hospital y como referencia para otros centros de salud con población no mexicana y mexicana.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Moore K., et al. Moore Clinically Oriented Anatomy. 7ª edición. Wolters Kluwer Health-Lippincott Williams and Wilkins: Filadelfia, 2014. pp: 1018-1020.
2. Mills S. Histology for Pathologists. 4ª edición. Wolters Kluwer Health-Lippincott Williams and Wilkins: Filadelfia, 2012. pp: 1185-1207.
3. Sadler, T. W. Langman's Medical Embriology. 13ª edición. Wolters Kluwer Health: Filadelfia, 2015. pp: 292.
4. Quiroga V. Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2013; 21 (4): 154-158.
5. Granados M. Estrada E. Apodaca A. Cáncer diferenciado de la tiroides: aspectos generales. Cancerología, 2009; 4: 65-71.
6. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Nódulo tiroideo. México: Secretaría de Salud, 2009.
7. Hurtado L. Nódulo tiroideo. Órgano informativo del departamento de medicina familiar. Facultad de Medicina, UNAM.
8. Haugen B., Alexander E., Bible K., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guideline for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26 (1): 1-133

9. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Tumor Maligno de Tiroides. Secretaría de Salud, 2009: 1-59.
10. Lloyd R., Osamura R., Klöppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4ª edición. Lyon: IARC Press, 2017.
11. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Globocan. Thyroid. 2018.
12. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Globocan. United States of America. 2018.
13. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides. American Cancer Society. 2019.
14. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Globocan. Mexico. 2018.
15. Diamantis A., Magiorkinis E., Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochemica et cytobiologica* 2009; 47: 191-197.
16. Feldkamp J., Führer D., Luster., Mushoit T., Spitzweg C., Schott M. Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. *Dtsch Arztebl Int*, 2016; 113: 352-359.
17. Baloch Z., LiVolsi V. Fine needle aspiration of Thyroid Nodules: past, present, and future. *Endocr Pract*. 2004; 10: 234-241.

18. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 51-6.
19. BTA (British Thyroid Association). Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. Royal College of Physicians. 2014
20. Ali S, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2ª edición. Suiza: Springer; 2018.
21. Krauss E., Mahon M., Fede J., Zhang L. Application of the Bethesda Classification for thyroid fine-needle aspiration. Institutional Experience and Meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med*, 2016; 140: 1121-1131.
22. Al-Kurd A., Maree A., Mizrahi I., Kaganov K., Weinberger J., Mali B., et al. An Institutional Analysis of Malignancy Rate in Bethesda III and IV Nodules of the Thyroid. *Am J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 2(1): 1034.
23. Sheffield B., Masoudi H., Walker B., Wiseman S. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis. *Exp Rev Endo Metab*. 2014; 9: 97–110.
24. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer Cytopathology*, 2007; 111: 306-315.

25. Cooper D., Doherty G., Haugen B., et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
26. Bryson P., Shores C., Hart C, et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 581-6.
27. Godoi B., Nogueira A., Luongo L., Palermo A., Marcel J., Kulcsar M., Cernea C. Malignancy rates in thyroid nodules classified as Bethesda categories III and IV: retrospective data from a tertiary center. *Int J Endocrinol Metab*, 2018; 16: 1 – 6.
28. Moses W., Weng J., Sansano I., Peng M., Khanafshar E., Ljung B., et al. Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg*. 2010;34 (11):2589-94.
29. Eszlinger M., Paschke R. Molecular fine-needle aspiration biopsy diagnosis of thyroid nodules by tumor specific mutations and gene expression patterns. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 322(1-2):29-37.
30. Alexander E., Kennedy G., Baloch Z., Cibas E., et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodule with indeterminate cytology. *N Engl J Med*, 2012: 1-11
31. Yassa L., Cibas E., Benson C., et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathol*. 2007; 111 (6): 508–16.

32. Theoharis C., Schofield K., Hammers L., et al. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid*. 2009 Nov; 19 (11): 1215-23.
33. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134 (3): 450–6.
34. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Usefulness of diagnostic qualifiers for thyroid fine-needle aspirations with atypia of undetermined significance. *Am J Clin Pathol*. 2011; 136: 572-7.
35. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W., et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012; 56(4): 333-9.
36. Mathur A, Najafian A, Schneider EB, Zeiger MA, Olson MT. Malignancy risk and reproducibility associated with atypia of undetermined significance on thyroid cytology. *Surgery*. 2014; 156:1471–6.
37. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014; 24: 832-9.
38. Rosario P. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid*. 2014 Jul; 24(7): 1115-20.
39. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, et al. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract*. 2015; 211(5): 345–348.

40. Straccia P, et al. A meta-analytic review of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123: 713–22.
41. De Napoli L., Bakkar S., Ambrosini C., et al. Indeterminate Single Thyroid Nodule: Synergistic Impact of Mutational Markers and Sonographic Features in Triaging Patients to Appropriate Surgery. *Thyroid.* 2016 Mar; 26(3): 390-4.
42. Gan TR, Nga ME, Lum JH, Wong WM, Tan WB, Parameswaran R, et al. Thyroid cytology-nuclear versus architectural atypia within the “Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance”. Bethesda category have significantly different rates of malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 245-56.
43. Chandra S, Chandra H, Bisht SS. Malignancy rate in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance of follicular lesion of undetermined significance. An institutional experience. *J Cytol.* 2017; 34: 144-8.
44. Rosario P, Calsolari M. Importance of cytological subclassification of thyroid nodules with Bethesda category III cytology (AUS/FLUS) into architectural atypia only and nuclear atypia: a prospective study. *Diag Cytopathol.* 2017; 45: 604-7.
45. Valderrabano P., Khazai L., Thompson Z., et al. Cancer risk associated with nuclear atypia in cytologically indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2018; 28: 210-9.

46. García L., Lluïsa M., Morlius X., et al. Prevalence and associated malignancy of Bethesda category III cytologies of thyroid nodules assigned to the cytological atipia or architectural atipia groups. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65 (10): 577-583.
47. Ibrahim Y., Mohamed S., Deniwar A., Al-Qurayshi Z., Khan A., Moroz K, et al. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy in follicular neoplasms. *Anticancer Res.* 2015;35(3):1635-9.
48. Thewjitcharoen Y., Butadej S., Nakasatien S., Chotwanvirat P., Porramatikul S., Krittiyawong S., Lekpittaya N., Himathongkam T. Incidence and malignancy rates classified by The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) – An 8 year tertiary center experience in Thailand. *Jouenal of Clinical & Translational Endocrinology,* 2019; 16: 1-5.
49. Erickson L. *Atlas of Endocrine Pathology.* 1^a ed. New York: Springer; 2014.
50. Goldblum J., Lamps L., McKenney J., Myers J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 11^a ed. Philadelphia:Elsevier;2018.

ANEXOS:

A. Carta de Consentimiento Informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
ANATOMÍA PATOLÓGICA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)

Ciudad de México a ____ de ____ de 2020

*Nombre del estudio: Correlación histológica y determinación del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con resultado de citología categorías III y IV de la clasificación de Bethesda en un periodo de 5 años.

*Justificación y objetivos: Determinar el riesgo de malignidad de los resultados de las citologías de tiroides categorías III y IV de Bethesda en el servicio de anatomía patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI del año 2014 al 2018.

*Procedimiento: Se recolectarán los datos de los reportes de citología con resultados categoría III y IV de Bethesda con su respectivo reporte histopatológico y se determinará el riesgo de malignidad.

*Posibles riesgos: No existen riesgos relacionados con esta investigación.

*Beneficios: Este estudio promoverá una mejor conducta terapéutica de los nódulos tiroideos con reporte de citología categoría III y IV de Bethesda.

*Información sobre resultados y alternativas del tratamiento: Este estudio es retrospectivo, solo se analizarán datos de reportes de citología e histopatología.

*Participación o retiro: Como participante puede solicitar información con respecto al estudio en cualquier momento, así como el retiro de su información de la base de datos y del protocolo en cualquier momento, sin afectar su trato dentro de la institución.

*Privacidad y confidencialidad: No se publicarán sus datos personales como nombres, apellidos, domicilio, número de teléfono o cualquier información que lo vincule como participante del estudio.

*Colección de material biológico: Durante este estudio no se recolectará ningún tipo de muestra.

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

_____ No acepto participar en el estudio.

_____ Si acepto participar solo para este estudio.

Dudas y aclaraciones: Comunicarse con la Dra. Rocío Lorena Arreola en la extensión 22131 del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI (55-5627-6900), médico patólogo jefa del servicio de Anatomía Patológica, matrícula 10900497.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México D. F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comisión.ética@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento

B. Instrumento:

Correlación histológica y determinación del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con resultado de citología categorías III y IV de la clasificación de Bethesda en un periodo de 5 años.
Instrumento de recolección de datos:

1.- Folio del servicio de Anatomía Patológica:	
2.- Categoría de Bethesda:	
III	IV
3.- Tipo de neoplasia:	
Benigno	Maligno
4.- Diagnóstico histopatológico definitivo:	
5.- Sexo:	
Mujer	Hombre
6.- Edad:	
	años
7.- Espécimen	
8.- Peso del espécimen	
	gramos
9.- Tamaño del nódulo/lesión con el diagnóstico principal	
10.- Localización del nódulo/lesión con el diagnóstico principal	
11.- Número de nódulos/lesiones	
12.- Invasión linfovascular	
Ausente	Presente
13.- Invasión perineural	
Ausente	Presente
14.- Invasión extratiroidea	
Ausente	Presente
15.- Estudio transoperatorio	
No realizado	Realizado