



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO. ISSSTE.
HOSPITAL GENERAL: "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO".

"CORRELACION DIAGNOSTICA ENTRE BAAF, ESTUDIO HISTOPATOLOGICO TRANSOPERATORIO Y POSTOPERATORIO DEFINITIVO EN TUMORES SÓLIDOS"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN:

CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

DR. LUIS CRUZ BENITEZ



ASESORES:

DR. ELIAS GERARDO SIMON NACIF
DRA. MA. GABRIELA GIL ROMERO
DR. FRANCISCO JAVIER RAMIREZ AMEZCUA
DRA. LOURDES NORMA CRUZ SANCHEZ

MEXICO, D.F.

2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO. ISSSTE.

HOSPITAL GENERAL: "DR. *DARIO FERNANDEZ FIERRO*".

"CORRELACION DIAGNOSTICA ENTRE BAAF, ESTUDIO HISTOPATOLOGICO TRANSOPERATORIO Y POSTOPERATORIO DEFINITIVO EN TUMORES SÓLIDOS"

NO. DE REGISTRO: 234. 2007.

**DR. LUIS CRUZ BENITEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL.**

Médico Residente 4º. Año Cirugía General
Hosp. Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro." ISSSTE.

**DR. ELIAS GERARDO SIMON NACIFF
ASESOR DE TESIS**
Médico Adscrito Cirugía Oncológica
Hosp. Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro."

**DRA. MA. GABRIELA GIL ROMERO
ASESOR DE TESIS**
Médico Adscrito Patología
Hosp. Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro."

DR. F. JAVIER RAMIREZ AMEZCUA
Médico Adscrito Cirugía General
Profesor Titular Curso Cirugía General
Hosp. Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro."

DRA. L. NORMA CRUZ SANCHEZ.
Coordinadora de Enseñanza e Investigación
Hosp. Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro."

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a mis padres José Luís y Eleazar por su apoyo incondicional en los momentos mas difíciles de mi vida.

Gracias a todos mis hermanos por su paciencia infinita a pesar de mis malos ratos.

Gracias a todos mis maestros, Dr. Simón Naciff, Dr. Ramírez Amezcua, Dra. Norma Cruz, Dr. Bizuelo, Dra. López Obregón, Dr. Héctor Navarro; que durante mi paso por la residencia me mostraron con su experiencia y conocimiento; el camino para llegar a ser un buen cirujano.

Gracias a toda la demás gente a mi alrededor que influyo positivamente en mi aprendizaje.

Y sobre todo gracias a ti querido paciente , que me diste la oportunidad de aprender de ti, por ser un libro abierto a mi enseñanza, por permitir que mis manos se volvieran hábiles para curar las enfermedades que te aquejaban.

INDICE.

PAGINAS

PORTADA.....	1
PRESENTACION DE FIRMAS.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
ANTECEDENTES.....	6-8
OBJETIVO GENERAL.....	9
JUSTIFICACION.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	9-10
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	10
DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACION.....	10
GRUPOS DE ESTUDIO.....	10
CRITERIOS DE INCLUSION.....	11
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	11
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	11
PROGRAMA DE TRABAJO.....	11
ANALISIS DE DATOS.....	11
RECURSOS HUMANOS.....	12
RECURSOS FISICOS.....	12
ASPECTOS ETICOS.....	12
RESULTADOS.....	13-18
DISCUSION.....	19
CONCLUSION.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	21-22

RESUMEN:

OBJETIVOS: Determinar la correlación diagnóstica entre: Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF), estudio histopatológico transoperatorio (ETO) y el postoperatorio definitivo de tumores sólidos; así como el tipo de neoplasia más frecuente. Dar a conocer la experiencia en el tratamiento de tumores sólidos y la comorbilidad asociada, que presenta la población derechohabiente que acude a nuestra unidad hospitalaria; en un periodo de 3 años.

SEDE: Hospital Gral. Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE, México, D.F.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Chi cuadrada de Pearson, sensibilidad y especificidad.

DISEÑO: Se trata de un estudio prospectivo, transversal, observacional, y comparativo.

METODOLOGÍA: Se incluyeron a 138 pacientes que fueron captados en la consulta externa, admisión urgencias o referidos de otra unidad hospitalaria, durante el periodo comprendido de Marzo 2007 a Marzo 2008; sin importar sexo y edad, con tumoraciones visibles y palpables, menores de 2 cms. Susceptibles de toma de muestra por BAAF. Ningún paciente contaba con diagnóstico o tratamiento previo. A todos los pacientes se le abrió expediente y se le realizó BAAF, estudio histopatológico transoperatorio y postoperatorio definitivo. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con tumoraciones visibles o palpables menores a 2 cms, accesibles para toma de BAAF, sin diagnóstico o tratamiento previo. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con tumoraciones diagnosticadas y tratadas previamente, pacientes con tumoraciones no visibles, no palpables, mayores de 2 cms. o que clínicamente presentaban datos evidentes de patología maligna.

RESULTADOS: De los 138 pacientes, 38 fueron excluidos ya que los tres estudios no se le pudieron realizar conforme al protocolo, de los 100 pacientes que terminaron el estudio; 90 % fueron de sexo femenino y 10 % masculinos. La edad promedio general fue 50.68 ± 2.82 años. El grupo de edad que con mayor frecuencia presentó un tumor visible, palpable y menor de 2 cms se encontró entre los 40-49 años de edad. La comorbilidad más frecuente en estos pacientes fue: hipertensión Arterial Sistémica (10%), seguida de Diabetes Mellitus Tipo 2 (3%). Las patologías generales por estudio histopatológico definitivo más frecuentes fueron: Mastopatía fibroquística (51%), seguida de cáncer ductal infiltrante de mama (11 %) y bocio multinodular de tiroides (9%), .El tratamiento más empleado fue la resección completa de la tumoración (66 %). Se observó diferencia significativa en cuanto a el diagnóstico obtenido por los tres métodos diagnósticos ($p < 0.05$). La sensibilidad del BAAF fue de 78 % y la especificidad de 100 %. Con un valor predictivo positivo de 100% y negativo de 95%.

PALABRAS CLAVES: correlación diagnóstica, BAAF, estudio histopatológico transoperatorio, estudio histopatológico definitivo, Mastopatía fibroquística.

ABSTRACT:

OBJECTIVES: To determine the correlation between diagnosed: Biopsy fine needle aspiration (BFNA), histopathologic study transoperative (HST) and postoperative final solid tumors, as well as the most common type of malignancy. To publicize the experience in treating solid tumors and associated comorbidity, which presents the rightful people who come to our hospital.

HEADQUARTERS: Hospital Gral. Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE, Mexico City

STATISTICAL ANALYSIS: Chi square Pearson, sensitivity and specificity.

DESIGN: This is a prospective, cross-sectional, observational and comparative.

METHODOLOGY: The study included 138 patients who were captured in the outpatient, emergency room admissions or referrals from another hospital unit during the period from March 2007 to March 2008, regardless of sex and age, with visible and palpable tumors, under 2 cms. Subject to sampling by BFNA. No patient had a diagnosis or treatment. All patients will be opening the file was done BFNA, histopathologic study transoperative and postoperative final Inclusion criteria were: patients with tumors visible or palpable less than 2 cm, making accessible to BFNA, without diagnosis or treatment. The exclusion criteria were: patients with tumors diagnosed and treated previously, patients with tumors not visible, not palpable, and larger than 2 cm. or data that showed clinically obvious malignant tumor.

RESULTS: Of the 138 patients, 38 were excluded because the three studies will not be able to perform under the protocol, of the 100 patients who completed the study, 90% were female and 10% male. The overall average age was 50.68 ± 2.82 years. The age group most often presented a tumor visible, tangible and less than 2 cms was found between 40-49 years of age. The most common comorbidity in these patients was systemic arterial hypertension (10%), followed by diabetes mellitus type 2 (3%). The general study pathologies definitive histopathological most frequent were: Mastopatía fibroquística (51%), followed by infiltrating ductal breast cancer (11%) and multinodular goiter thyroid (9%). The employee was treated more complete resection of the tumor (66%). Significant differences were observed on the diagnosis obtained by the three diagnostic methods ($p < 0.05$). The sensitivity of BFNA was 78% and specificity of 100%. With a positive predictive value of 100% and 95% negative.

KEYWORDS: correlation diagnosed, BAAF, histopathologic study transoperative, histopathologic study definitive Mastopatía fibroquística.

INTRODUCCION.

Los tumores sólidos de mama y cuello, requieren cada vez más de un diagnóstico temprano a fin de reducir la morbilidad de los pacientes, en nuestra población es un padecimiento cada vez más frecuente, de ahí la importancia de su detección temprana para ofrecer un tratamiento oportuno con altas posibilidades de éxito terapéutico, esto aplicado a la población derechohabiente del Hospital Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro " comparando el resultado de un BAAF preoperatorio con el reportado en el estudio histopatológico transoperatorio y el definitivo, de diversas tumoraciones sólidas encontradas en los derechohabientes de nuestra unidad y con esto tratar de llegar a un diagnóstico sin tener que realizar una cirugía invasiva.

Con la realización de este estudio se busca comparar la correlación diagnóstica entre un BAAF, un estudio histopatológico transoperatorio y un histopatológico definitivo de tumoraciones sólidas en mama y cuello con la finalidad de disminuir costos y lograr un diagnóstico oportuno; que nos permita brindar una atención de calidad en la población derechohabiente de nuestra unidad hospitalaria. Así como determinar la especificidad de un BAAF con un estudio histopatológico definitivo.

ANTECEDENTES.

El término biopsia fue creado hace 124 años por el dermatólogo francés E. H. Vercier y desde la fecha a la actualidad fue evolucionando a tal punto que ya no es sólo la extracción de un fragmento de un órgano o el propio órgano, sino obtener grupos celulares con fines histológicos, surgiendo así la biopsia por aspiración con aguja fina para estudios citológicos de órganos que normalmente no descaman células.¹ La glándula tiroides, fácilmente accesible a la exploración clínica, ha sido un órgano ideal para el empleo de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), la que ha sentado pautas en el diagnóstico y manejo de alteraciones patológicas tiroideas, con una relación costo-beneficio muy favorable.^{2,3}

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es un método simple, rápido y económico para efectuar biopsias de tumores superficiales en la práctica clínica. Es bien aceptada por el paciente y sus complicaciones son mínimas.⁴

Es la biopsia obtenida mediante la punción con una aguja de escaso calibre conectada a una jeringa y la realización de una aspiración enérgica. Se obtienen generalmente células aisladas que se extienden sobre una laminilla. Más que una biopsia es una citología. El inconveniente de la citología es que no es un diagnóstico de certeza.⁴

Esta técnica consiste en la extracción de líquido o secreción de un tumor para la realización de un estudio citológico o histopatológico. El procedimiento se realiza previo aseo de la zona, utilizando una jeringa de 20 cc, una aguja calibre 22-25, esta se introduce dentro de la formación tumoral y con la mano libre se sostiene el quiste o tumor con la finalidad de evitar su desplazamiento, posteriormente se realiza succión del líquido o secreción que se conserva en la jeringa para su estudio. Se debe realizar por personal calificado y con el equipo adecuado.⁴

Esta técnica también se ha utilizado para extraer muestras de tumores sólidos, por lo que han creado grandes controversias sobre todo la extracción de muestras en tumores grandes o irregulares ya que son factibles los resultados falsos negativos.⁴

La técnica de la citología aspirativa se usó por primera vez por *Kun* en 1847. Este método cayó en desuso en los comienzos de este siglo debido al advenimiento de la histología.⁵ Durante la primera mitad del siglo XX, la biopsia por aspiración alcanzó poca o ninguna aceptación.⁵

Unos 20 años después el interés por la biopsia por aspiración alcanza gran aceptación en Europa y según *Koss*,⁶ el éxito de esta técnica en el viejo continente fue por la escasez de patólogos, particularmente aquéllos entrenados en hematología. La BAAF (biopsia aspirativa con aguja fina), es una técnica ampliamente utilizada y reconocida como proceder diagnóstico en órganos y tejidos, tanto superficiales como profundos.^{6,7}

El Dr. Hayes Martín, cirujano y radioterapeuta estadounidense, publicó por primera vez en 1930 el método de aspiración con aguja fina, con el uso de una aguja calibre 18.⁸ En 1952, los suecos *Soderstrom*⁹ y *Lowhagen* y colaboradores,¹⁰ utilizaron extensamente la técnica para el diagnóstico de nódulos tiroideos en el Hospital Karolinska de Estocolmo, dando así el paso decisivo para su aceptación mundial.

Flynn encontró que la BAAF en adenopatías de cabeza y cuello tiene una especificidad del 99 %, sensibilidad del 82 % y un valor predictivo del 98 %. Señaló que es más preciso el proceder en adenopatías cervicales y glandulares submaxilares.⁷

La BAAF es un método mínimamente invasivo con el que se obtiene material citológico que permite diferenciar en un gran porcentaje de casos una lesión neoplásica de otra que no lo es. Constituye la prueba de elección para valorar la naturaleza del nódulo tiroideo. Elimina la necesidad de remoción quirúrgica de un nódulo al hacer un diagnóstico citológico, reduciendo el número de operaciones diagnósticas a menos del 50%.^{11,12}

La función principal de la BAAF hoy en día es asistir a la selección y tratamiento de los pacientes verdaderamente necesitados de proceder quirúrgico.^{7, 13} La BAAF es también un importante paso en la evaluación inicial del ganglio cervical de un tumor de origen desconocido¹⁴ y una técnica rápida, simple, de bajo costo y gran confiabilidad, lo que se ha demostrado en trabajos en los que simultáneamente se extirpan los mismos ganglios para estudios histopatológicos convencionales.⁴

La BAAF debe ser realizada por personal entrenado y con aguja calibre 23-25 para evitar hemorragias y la obtención de muestras excesivamente hemorrágicas.¹⁵ En general se considera que los especímenes son adecuados para diagnóstico hasta en un 85% de los casos y no diagnósticos en el 15%.¹⁶

En el 70% de los casos son benignas, en 10% resultan sospechosas y en 5% malignas.¹⁷ Las citologías benignas consisten en una celularidad escasa o moderada, con una cantidad variable de coloide difuso.¹⁸ La BAAF detecta entidades malignas como cáncer papilar, cáncer medular, anaplásico, linfoma tiroideo y metástasis en el tiroides.¹⁹ No se puede detectar el cáncer folicular ni el de células de Hürthle.^{20, 21.}

Tiene una certeza diagnóstica entre 92 y 100% con una sensibilidad 65-98% y especificidad de 72-100%.^{18, 22,23.} Sin embargo, estos resultados dependen de la experiencia de quien realiza la punción, lo que implica el procesamiento adecuado de la muestra y de la experiencia de quien la interpreta.^{24.}

La utilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tiroides reside en su capacidad de prevenir cirugías innecesarias.^{25, 26.} Sin embargo, una de las mayores limitaciones del procedimiento es el gran número de muestras inadecuadas.^{33.} Probablemente el factor que más contribuye a esta situación es la inexperiencia de los médicos que efectúan la aspiración,^{27, 28,29,} por lo que algunos autores preconizan la evaluación inmediata de la calidad del material aspirado para minimizar las muestras no satisfactorias.^{27, 30,31.}

Por otro lado, en otros estudios se ha observado que el diagnóstico fue menos preciso cuando la punción fue realizada por cirujanos, que cuando fue efectuada por patólogos,²⁹ lo que explica la necesaria participación del patólogo.

Debido a que la biopsia por aspiración es usada como una prueba de tamizaje en el manejo de nódulos tiroideos, se debe prestar particular atención a minimizar los falsos negativos,²⁹ aun a expensas de aceptar falsos positivos. Se podría decir, concordando con la experiencia de otros estudios,^{30,32} que es más probable que se obtenga un aspirado satisfactorio cuando el patólogo participa en la punción, debido a que la inmediata revisión provee una retroalimentación instantánea que asegura que se ha obtenido un material representativo.³⁶

Sin embargo, la cantidad de materiales inadecuados sigue siendo relativamente alto, lo que puede ser típico de un centro de enseñanza en el que participan gran número de clínicos y patólogos, muchos de los cuales se están iniciando en el procedimiento.^{37, 38}

El citodiagnóstico no es un simple informe de malignidad si no una interpretación resumida de alteraciones patológicas en diferentes tipos de células, en el caso del carcinoma mamario constituyen elementos importantes el aumento de la celularidad, la existencia de una población celular única, la presencia de necrosis y calcificaciones, la ausencia de células mioepiteliales y diversas variaciones nucleares entre las que se destacan el aumento del tamaño e irregularidades del núcleo, irregularidad de la membrana nuclear, aumento de tamaño e irregularidad del nucléolo y las características de la cromatina.^{33,34}

Este diagnóstico se basa en el análisis de la imagen microscópica realizada por el observador que puede estar satisfecho con su interpretación o puede sentir la falta de alguna información como son las brindadas por las coloraciones especiales, los métodos inmunohistoquímicos o los métodos morfométricos y estereológicos que permiten obtener indicadores cuantitativos a partir de la imagen plana del microscopio.^{35, 39} De acuerdo a la literatura y a series publicadas; al tomar una BAAF, existe un rango de 0.7 – 47 % de obtener muestras inadecuadas o insuficientes, la cual se define como una muestra con menos de 6 grupos de células epiteliales.^{37,38}

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la correlación diagnóstica entre un BAAF, un estudio histopatológico transoperatorio y uno definitivo en paciente con tumores sólidos de mama y cuello, que son atendidos en el Hospital Gral. "Dr. Darío Fernández Fierro" I.S.S.S.T.E.

JUSTIFICACION:

Brindar una opción que nos permita agilizar los procesos en el diagnóstico de cáncer en pacientes que presentan una tumoración de mama y cuello sólida, palpable, visible y menor de 2 cms, mediante uso de BAAF, de estudio histopatológico transoperatorio e histopatológico definitivo, de los paciente derechohabiente de nuestra unidad, con el fin de ofrecer un tratamiento oportuno con el fin de mejorar su pronóstico y calidad de vida, disminuir las complicaciones de la enfermedad, lo cual repercutirá en un beneficio económico a corto, mediano y largo plazo a nuestra unidad hospitalaria y en el instituto en general.

MATERIAL Y METODOS.

El material a utilizar para la toma de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), es la siguiente:

1. Antiséptico cutáneo: alcohol o iodine.
2. Jeringa de 20 ml.
3. Aguja calibre 22 x 32.
4. Tela adhesiva.
5. Portaobjetos (laminillas)
6. Fijador citológico en spray (cito-fix).

La técnica para la toma de muestras es la siguiente:

Ya localizada la tumoración mediante palpación, para delimitar su tamaño, movilidad, profundidad y relación con estructuras adyacentes, se sujeta el tumor. A continuación se realiza antisepsia de la piel sobre la tumoración con alcohol, se informa a paciente sobre el procedimiento, se introduce la aguja en un ángulo perpendicular al tumor, se inicia la aspiración con presión negativa, aproximadamente 10 ml, exteriorizándola hasta extraer completamente la aguja. Se coloca una torunda sobre el sitio de punción y se hace compresión.

Posteriormente se coloca la aguja en posición 2 cm. arriba de la laminilla a un ángulo de 45 grados y se elimina la presión negativa empujando el embolo con el fin de depositar las partículas que se encontraban dentro de la aguja sobre la laminilla, se coloca una laminilla sobre la muestra tomada y se presiona, posteriormente se separan arrastrando en sentido contrario y se le aplican a ambas laminillas fijador; esperamos que se seque el fijador y se envían las muestras al servicio de patología para su análisis correspondiente. Las muestras de BAAF, fueron tomadas tanto por médicos residentes de cirugía general como adscritos de cirugía general, oncología quirúrgica y ginecología. Las muestras enviadas fueron revisadas por un mismo medico citopatologo.

Considerando que no es correcto comparar la mortalidad de grupos de casos de pesquisa con el grupo de mujeres con cáncer de mama clínico ya que la evaluación no sería real, puesto que se compararían grupos diferentes y observaríamos que las pacientes a las que se les aplicó el método de pesquisa tendrían una mortalidad y morbilidad menor para cáncer de mama, en comparación con aquellas con cáncer ya diagnosticado, en este estudio eliminamos a estas últimas y realizamos un seguimiento de las pacientes que son enviadas a un segundo nivel por detección en pesquisas, de un nódulo mamario palpable sin evidencias clínicas de patología maligna.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Hacer una comparación de la correlación diagnóstica entre un BAAF preoperatorio, un estudio histopatológico transoperatorio y uno definitivo.
- Determinar el tipo de neoplasia más frecuentemente encontrado en la población derechohabiente de nuestra unidad.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del BAAF en nuestra unidad hospitalaria.
- Detectar pruebas falsas positivas y falsas negativas.
- Determinar valores predictivos positivos y negativos.
- Determinar el beneficio económico a la institución y al hospital.
- Analizar la morbilidad y mortalidad de las enfermedades neoplásicas entre la población derechohabiente.
- Influir en el mejoramiento del pronóstico y la calidad de vida de los pacientes en nuestra unidad.

DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACION.

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal y comparativo para analizar la correlación diagnóstica entre un BAAF y un estudio histopatológico tanto transoperatorio como definitivo, de muestras de tumores sólidos menores de 2 cms, visible y palpable, en mama y cuello en todo paciente derechohabiente que acude a esta unidad. El total de los pacientes que acudieron por tal motivo fue de un total de 138 casos, de los cuales se excluyeron 38 pacientes ya que el BAF no pudo ser realizado en más de dos ocasiones con toma de muestra inadecuada, quedando 100 pacientes de forma neta, los cuales fueron ingresados a cargo del servicio de oncológica quirúrgica del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" I.S.S.S.T.E.

GRUPOS DE ESTUDIO.

De un total de 138 pacientes captados, se excluyeron 38 pacientes y se incluyeron a 100 pacientes con presencia de tumoración palpable, menores de 2 cms, localizados en cuello y mama, sin límite de edad, a los cuales se les tomó BAAF preoperatorio, estudio histopatológico transoperatorio y posteriormente estudio histopatológico definitivo postoperatorio con el fin de correlacionar todos los resultados.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE.
- Pacientes con tumoraciones visibles menores de 2 cm., localizadas en cuello y mama.
- Pacientes con tumoración sin datos clínicos, ni presencia de ganglios.
- Pacientes sin diagnóstico previo de su tumoración.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo.
- Pacientes con menos de dos biopsias previas.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con tumoraciones de más de 2 cm. y localizados fuera de cuello y mama.
- Pacientes con diagnóstico previo de su tumoración.
- Pacientes con tumoración con datos clínicos y presencia de ganglios.
- Paciente en el cual no se palpe tumoración alguna.
- Pacientes no derechohabientes del ISSSTE.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo.
- Pacientes con más de dos tomas de biopsia de la tumoración.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Pacientes en quienes el BAAF se reporta como muestra no concluyente o insuficiente.

PROGRAMA DE TRABAJO.

Este protocolo de estudio se inicia el 1º Marzo 2007 el cual se cierra el 29 Febrero 2008, se captan 138 pacientes que presentan tumoraciones palpables menores de 2 cm., en mama y cuello, la captación se realizó a través de la consulta externa, admisión urgencias, hospitalización o referencia de otra unidad hospitalaria. Se tuvo como tiempo límite el periodo de 1 año, los pacientes se captaron en los turnos matutino y vespertino, durante el cual se llevó a cabo la recolección de datos a través de una hoja especial de recolección individualizada, revisión de expedientes, realización y traslado de muestras al servicio de patología, así como la recolección de los resultados completando los tres estudios en todos los pacientes.

ANALISIS DE DATOS.

A todo paciente con una masa tumoral en cuello y mama menor de 2 cms. sin evidencias clínicas de malignidad, que ingreso a nuestra unidad en el periodo mencionado, se le analizaron las siguientes variables: nombre, cedula de afiliación, edad, sexo, factores de riesgo neoplásico, fecha de toma, folio y resultado de BAAF, así como de estudios transoperatorio y definitivo, hallazgos transoperatorios e histopatológicos. Del análisis de todas estas variables, así como la comparación entre los diferentes estudios diagnósticos protocolizados para el diagnóstico definitivo de cáncer, se llegaron a los resultados y conclusiones de nuestro protocolo de estudio. Se hizo uso del programa estadístico SPSS versión 15.0; y se utilizó como método matemático para análisis de datos la chi cuadrada de Pearson, calculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

RECURSOS HUMANOS:

- Dr. Luís Cruz Benítez. Médico residente 4º. Año cirugía general. Investigador principal.
- Dr. Elías Gerardo Simón Nacif. Médico oncólogo adscrito al servicio de oncología quirúrgica. Investigador asociado.
- Dra. Ma. Gabriela Gil Romero. Médico patólogo adscrito al servicio de patología. Investigador asociado.
- Dr. Francisco Javier Ramírez Amezcua. Médico cirujano general adscrito al servicio de cirugía general. Investigador asociado.
- Dra. Lourdes Norma Cruz Sánchez. Coordinadora de enseñanza e investigación. Investigador asociado.

RECURSOS FISICOS.

- Instalaciones del Hospital Gral. Dr. Darío Fernández Fierro:
 - Área de urgencias.
 - Área de consulta externa.
 - Área de hospitalización.
 - Laboratorio de patología.
 - Quirófanos.
 - Área de enfermería.
- Materiales utilizados:
 - Antiséptico cutáneo: alcohol.
 - Jeringa de 10 ml.
 - Aguja calibre 22 x 32.
 - Tela adhesiva.
 - Portaobjetos (laminillas)
 - Fijador citológico en spray (cito-fix).
 - Hojas papel bond.
 - Computadora
 - Impresora láser.
 - Tinta para impresora
 - Encuadernación.
 - Bolígrafos.

ASPECTOS ETICOS.

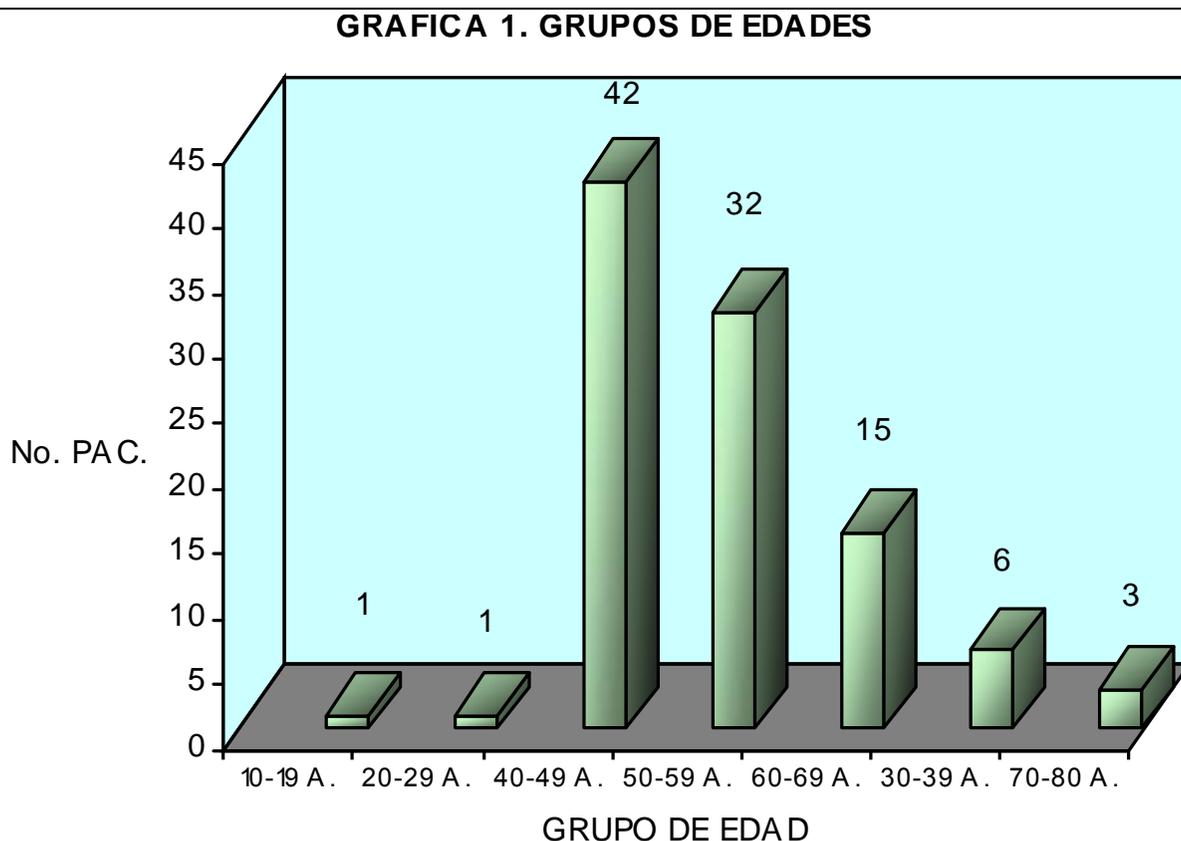
Se realizó previo informe y consentimiento de paciente y familiares la toma de BAAF, con las medidas asépticas y antisépticas reglamentarias, así como el transporte cuidadoso de las muestras al lugar correspondiente. Se tomaron como riesgos de la investigación, la infección del sitio de punción, reacción alérgica a la anestesia por lo que se implementaron las medidas de seguridad correspondientes para evitarlas: adecuada asepsia y antisepsia, interrogatorio al paciente sobre antecedentes de reacciones alérgicas, medicamentos de reanimación en caso de ameritarlos. El financiamiento estuvo a cargo de los investigadores involucrados, no se calcularon costos, además de no ser necesaria la presencia de patrocinadores.

RESULTADOS.

Se utilizó la Chi cuadrada de Pearson para el análisis estadístico de los 100 casos manejados en nuestra investigación.

Durante el periodo de estudio se identificaron 138 pacientes, de los cuales se excluyeron 38 pacientes por criterios de eliminación, quedando como muestra definitiva 100 pacientes en total, en el que el 90% eran del sexo femenino y los restantes 10% del sexo masculino.

La edad promedio general fue 50.68 ± 2.82 años. El grupo de edad en el que se observó mayor número de padecimientos neoplásicos fue el grupo de 40-49 años con frecuencia de 42%. (Grafica1).



Respecto a la existencia de comorbilidades 83 pacientes (83%) no padecían ningún tipo de enfermedad, 10 pacientes (10%) padecían Hipertensión Arterial Sistémica, 3 pacientes (3%) Diabetes Mellitus tipo 2, en tanto 3 pacientes (3%) padecían tanto hipertensión arterial sistémica como diabetes mellitus tipo 2, y un solo paciente (1%) padecía hipotiroidismo.

Se encontró que el antecedente de tabaquismo se encontró en 35 pacientes (35%), con un consumo promedio de 2-5 cigarrillos por día.

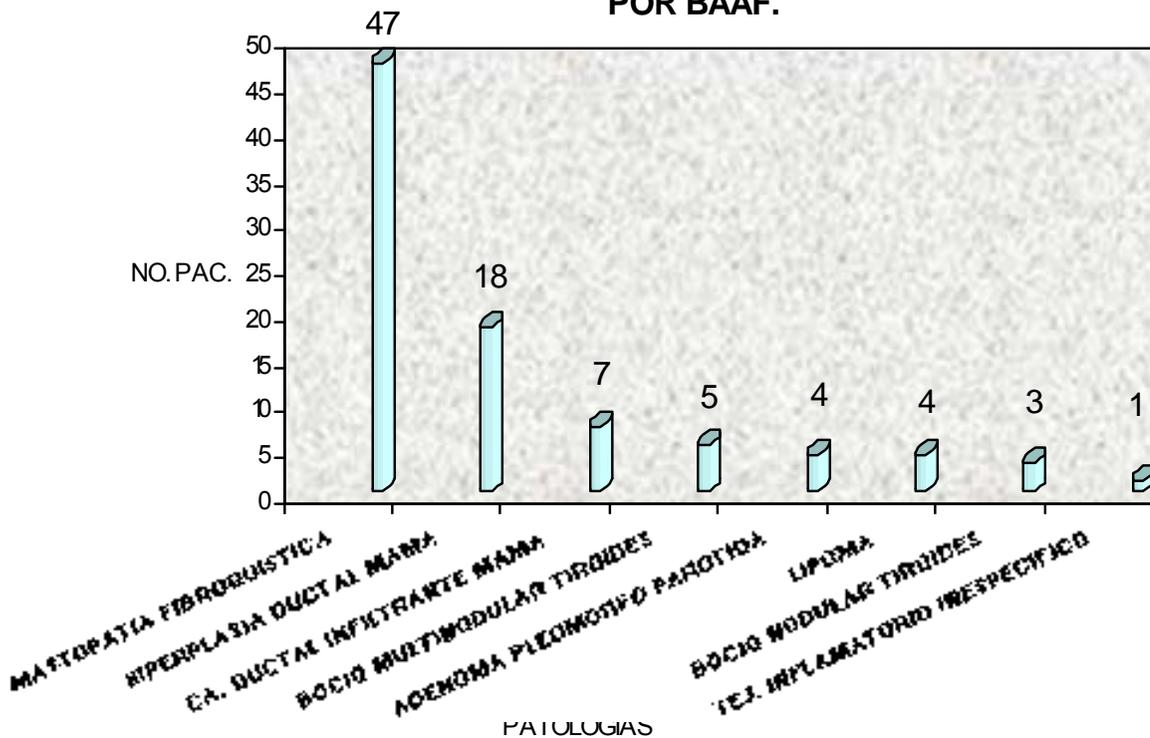
Respecto a los resultados de la toma de BAAF realizada en 138 pacientes, se reporto en 38 pacientes (27.6 %) una muestra inadecuada o no concluyente, en 85 pacientes (61.6 %) benignidad, 14 pacientes (10.1 %) malignidad y en 1 paciente sospecha de malignidad (0.7%). (Tabla 1.)

TABLA 1. DIAGNOSTICO POR BAAF

	NO. PAC.	%
BENIGNO	85	61.6
MALIGNO	14	10.1
SOSPECHOSO	1	0.7
INADECUADO	38	27.6
Total	138	100%

Utilizando como método diagnostico la punción por BAAF, en general en todos los tumores visibles con un tamaño menor a 2 cm. tanto en Mama y cuello, las patologías que se encontraron con mas frecuencia fueron: Mastopatía Fibroquística 47 pacientes (47%), Hiperplasia Ductal de Mama 18 pacientes (18%), Cáncer Ductal infiltrante de Mama 7 pacientes (7%), Bocio Multinodular de Tiroides 5 pacientes (5%), Adenoma Pleomorfo de Parotida 4 pacientes (4%), Lipoma 4 pacientes (4%), Bocio Nodular de Tiroides 3 pacientes (3%), y Tejido Inflamatorio inespecífico 1 paciente (1%). (Grafica 2).

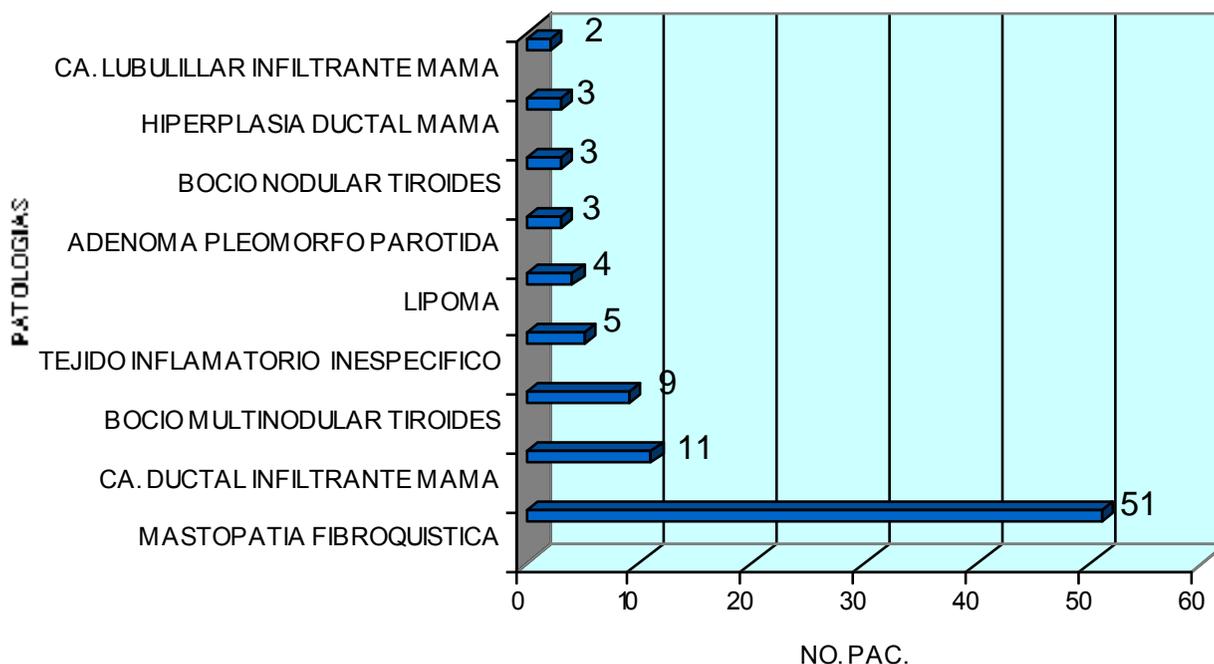
GRAFICA 2. PRINCIPALES PATOLOGIAS GENERALES DIAGNOSTICADAS POR BAAF.



Los diagnósticos encontrados al realizar el estudio transoperatorio de las biopsias enviadas. en general de todos los tumores fueron los siguientes: Mastopatía Fibroquística 50 pacientes (50%), Cáncer Ductal infiltrante de Mama 8 pacientes (8%), Hiperplasia Ductal de Mama 8 pacientes (8%), Bocio Multinodular de Tiroides 7 pacientes (7%), Bocio nodular de Tiroides 5 pacientes (5%)., Lipoma 4 pacientes (4%) y Tejido Inflamatorio inespecífico 4 pacientes (4%).

Al obtener el resultado del estudio histopatológico definitivo de todas las muestras enviadas, se observaron los siguientes diagnósticos: Mastopatía Fibroquística 51 pacientes (51%), Cáncer Ductal Infiltrante de Mama 11 pacientes (11%), Bocio Multinodular de Tiroides 9 pacientes (9%), Inflamación Inespecífica 5 pacientes (5%), Lipoma 4 pacientes (4%), Adenoma Pleomorfo de Parotida 3 pacientes (3%), Bocio Nodular de Tiroides 3 pacientes (3%), Hiperplasia Ductal de Mama 3 pacientes (3%) y Cáncer Lobulillar infiltrante de Mama 2 pacientes (2%).(Grafica 3).

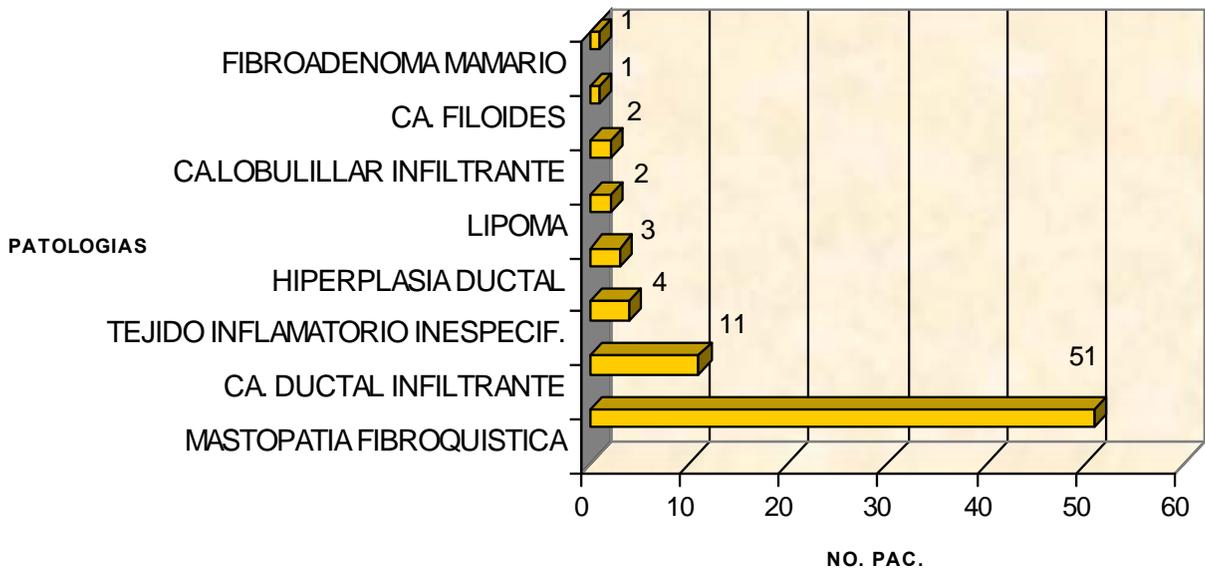
GRAFICA 3. PRINCIPALES PATOLOGIAS GENERALES DIAGNOSTICADAS POR ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DEFINITIVO



Respecto al predominio de tumores en el tejido mamario, tomando en cuenta el estudio histopatológico definitivo, se recabaron los siguientes resultados: se reportan 44 pacientes con patología mamaria izquierda, 27 pacientes con patología mamaria derecha y 4 pacientes con patología mamaria bilateral . En cuánto al predominio de cuadrantes mamarios, en el cuadrante superior externo se presentaron nódulos en 65 pacientes (86.66 %), 8 pacientes (10.66 %) presentaron nodulaciones en el cuadrante inferior externo y en 2 pacientes (2.66%) hubo nódulos en el cuadrante inferior interno.

Asimismo las principales patologías mas frecuentemente diagnosticadas en el tejido mamario mediante estudio histopatológico definitivo fueron: Mastopatía Fibroquística 51 pacientes (51 %), Cáncer Ductal infiltrante de Mama 11 pacientes (11%), Tejido inflamatorio inespecífico 4 pacientes (4%), Hiperplasia Ductal de Mama 3 pacientes (3%), Cáncer Lobulillar Infiltrante 2 pacientes (2%), Lipoma 2 pacientes (2%), Cáncer Filoides 1 paciente (1%) y 1 Fibroadenoma mamario. (Grafica 4).

GRAFICA 4. PRINCIPALES PATOLOGIAS MAMARIAS DIAGNOSTICADAS POR ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DEFINITIVO

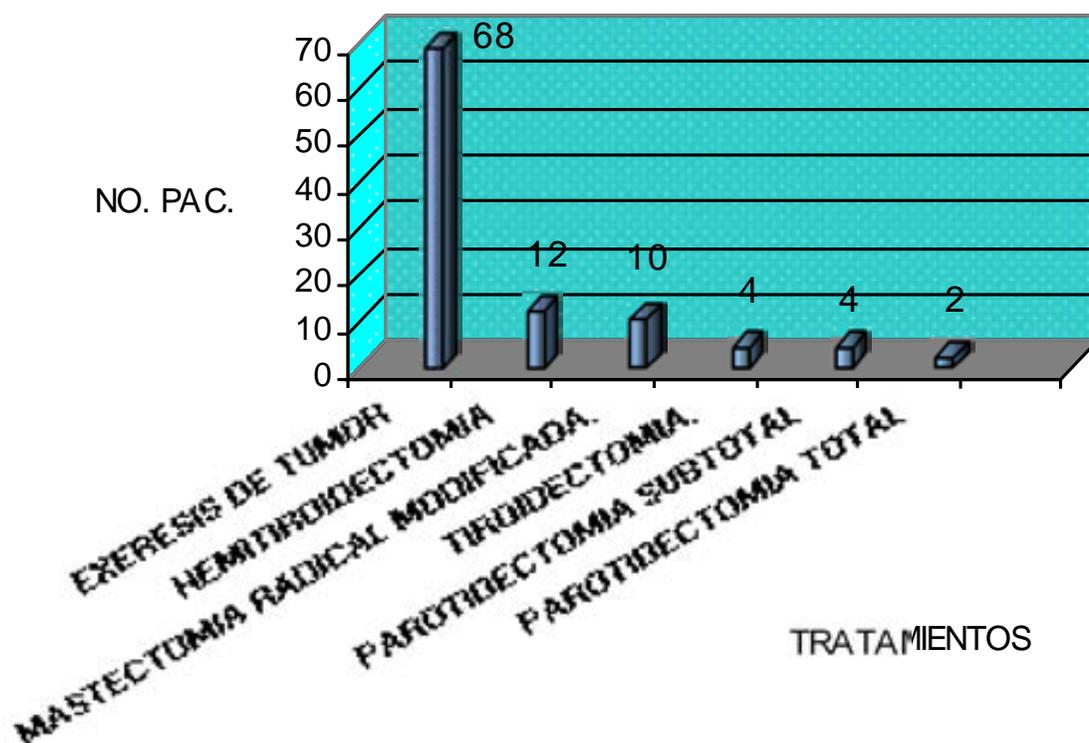


Los diagnósticos encontrados con mayor frecuencia en patología tiroidea posterior a estudio histopatológico definitivo ; fueron los enumerados a continuación: Bocio Multinodular 9 pacientes (9%), Bocio Nodular 3 pacientes (3%), Cáncer Papilar 1 paciente (1%), Cáncer Medular 1 paciente (1%), Cáncer Folicular 1 paciente (1%), así como Tiroiditis de Hashimoto 1 paciente (1%).

Respecto a la incidencia de patología de glándulas salivales, en específico de glándula Parotida, el estudio histopatológico definitivo arrojó los siguientes resultados: Adenoma Pleomorfo 3 pacientes (3%), Adenoma Monomorfo 1 paciente (1%), Linfoma No Hodgkin 1 paciente (1%), Lipoma 1 paciente (1%) y Tejido Inflamatorio (Sialoadenitis crónica) 1 paciente (1%). Además se diagnosticó: 1 caso de Cáncer Epidermoide y de un lipoma en cuello.

Los tratamientos quirúrgicos implementados para las diferentes neoplasias diagnosticadas mediante los estudios diagnósticos previos consistieron en: Biopsia (ETO) en 68 pacientes (68%), Hemitiroidectomía en 12 pacientes (12%), Mastectomía Radical Modificada en 10 pacientes (10%), Tiroidectomía en 4 pacientes (4%), Parotidectomía Subtotal en 4 pacientes (4%) y Parotidectomía Total en 2 pacientes (2%). (Gráfica 5).

GRAFICA 5. TRATAMIENTOS QUIRURGICOS IMPLEMENTADOS



La sensibilidad general del test tanto para tumores de mama, tiroides y parotida fue del 78 %, con una especificidad de 100 %, un valor predictivo positivo de 100 % y un valor predictivo negativo de 95%.(Tabla 2.)

Resultado Prueba	C/ enferm.	S/ enferm.	Total
Positivo	a = 15	b = 0	a + b = 15
Negativo	c = 4	d = 81	c + d = 85
Total	a + c = 19	b + d = 81	a + c + b + d = 100

La sensibilidad del test aplicado a tumoraciones de mama fue de 64%, la especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100 % y un valor predictivo negativo de 92%.

En cuanto a tumores de tiroides la sensibilidad y especificidad del test fue de 100 %, con un valor predictivo positivo y negativo de 100 %.

Respecto a tumores de parotida, la sensibilidad del test fue de 50 %, una especificidad de 100 %, un valor predictivo positivo de 100 % y un valor predictivo negativo de 83 %.

Todos estos resultados calculados a base de las siguientes formulas:

Sensibilidad del test:

$$\frac{a}{a + c} = \frac{\text{sujetos con dx. positivo y test positivo}}{\text{total de sujetos con dx. Positivo confirmado}}$$

Especificidad del test:

$$\frac{d}{b + d} = \frac{\text{sujetos con dx. negativo confirmado test negativo}}{\text{total de sujetos con dx. negativo confirmado}}$$

Valor predictivo del test positivo:

$$\frac{a}{a + b} = \frac{\text{sujetos con dx. positivo y test positivo}}{\text{total de sujetos con test positivo}}$$

Valor predictivo del test negativo:

$$\frac{d}{c + d} = \frac{\text{sujetos con diagnostico negativo y test negativo}}{\text{total de sujetos con test negativo}}$$

Al utilizar la BAAF, respecto al ahorro de los costos hospitalarios, estos serían los siguientes:

- ◆ Al incluirse como estudio obligatorio y básico la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), en pacientes con tumores sólidos menores de 2cms sin evidencias de malignidad que se localicen en lugares visibles y accesibles en tórax y cuello, por cada 100 pacientes a los que ya no hubiera necesidad de realizar una toma de biopsia o exéresis de tumoración de manera directa, tendríamos un ahorro de \$ 2,897.00 pesos; lo cual se tendría que costear si no existiera el BAAF.
- ◆ Se ahorraron \$1240.00 pesos, de día cama hospitalización por paciente al no ser ingresados estos pacientes a hospitalización.
- ◆ Al no ser realizados estudios histopatológicos transoperatorios en estos pacientes se ahorraron \$250.00 por cada paciente.
- ◆ Se ahorraron \$475.00 pesos por paciente al no ser tomados exámenes de laboratorio preoperatorios.
- ◆ Así mismo \$300.00 pesos por paciente fueron ahorrados al no ser necesarias radiografías de Tórax para la valoración preoperatoria.
- ◆ Así también de no ser necesaria la valoración prequirúrgica por especialistas se evitaría el gasto de \$632.00 pesos.

En conclusión este estudio de investigación nos permite observar que las existen ventajas de la toma de BAAF como un estudio para hacer un tamizaje y descartar pacientes que no necesitan ser hospitalizados, ni necesitan ser incluidos en protocolos de estudio con toma de exámenes de laboratorio o gabinete preoperatorios; y con estos evitar los costos innecesarios y permite que con mayor rapidez se determine el diagnostico del paciente y se inicie el tratamiento definitivo.

DISCUSIÓN.

El objetivo de este estudio fue la de evaluar la utilidad de la Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF), en la detección de malignidad en los tumores estudiados.

En estudios previos se reporta una sensibilidad del 84%, especificidad del 97%, un valor predictivo positivo del 99 % y un valor predictivo negativo del 56 % para el diagnóstico de tumores de mama ⁴⁰; lo cual concuerda con las estadísticas nacionales referidas en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). ⁴¹

Comparando los resultados obtenidos en nuestra investigación con los resultados de estudios previos, observamos una significativa diferencia del 20% menor en la sensibilidad de nuestro estudio, así como una diferencia significativa del 36 % mayor respecto al valor predictivo negativo en nuestro estudio; concordando las demás variables con la literatura nacional.

La sensibilidad obtenida por BAAF en el diagnóstico de cáncer de nódulo palpable no compatible clínicamente con cáncer fue del 64 %-, con un valor predictivo positivo del 100 %, lo que nos indica que hay una baja posibilidad de diagnosticar cáncer de mama en pesquisas.

Pranab ⁴² en su estudio sobre falsos negativos en el diagnóstico de carcinoma en BAAF de mama, menciona que la presencia de Mastopatía fibroquística puede ser un factor que enmascara malignidad. Kline ⁴³ en un estudio de falsos positivos menciona que las BAAF realizadas de 3,809 lesiones benignas, 61 (1.6%), fueron interpretadas como malignas.

De 138 BAAF realizados, se descartaron 38 (27.5%) por ser reportadas como insuficientes. Rojas ⁴⁴ en un estudio realizado en Centro Medico Nacional Siglo XXI del IMSS, reporta de 341 BAAF de mama a 96 (28,2%), como muestras inadecuadas. Esto nos habla de que estamos dentro del rango de toma inadecuada de BAAF, además de hacer notar las fallas que pueden ocurrir en la técnica de toma de biopsia, o bien en la forma de conservar el preparado.

Respecto a las tumoraciones de tiroides y glándulas parotidas, no se encontró una adecuada significancia estadística como para su análisis y comparación con estudios previos, motivo por el cual como se ha ido especificando, únicamente las tumoraciones de mama se tomaron en cuenta para la comparación estadística.

Es de esperarse que un test o prueba tamiz, con el criterio probabilístico permita predecir o detectar la presencia o ausencia de una enfermedad. Cuando un test deja escapar a cierto número de enfermos como falsos negativos, su sensibilidad está disminuida. Cuando un test ingresa sanos como falsos positivos, su especificidad está disminuida. ⁴⁵.

Para probar la efectividad de un test, se aplica a sujetos cuyo diagnóstico ya a sido o será descartado por otro procedimiento seguro. La fiabilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina depende estrechamente de la calidad de la muestra y de la experiencia del citopatólogo.

CONCLUSION.

La obtención de muestras por biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), continua siendo un gran apoyo diagnóstico inicial, para orientarnos en el tipo de padecimiento neoplásico maligno o benigno de todo paciente con presencia de una tumoración palpable o visible, lo cual junto con los métodos histopatológicos definitivos complementarios se trata de obtener la mejor certeza diagnóstica y terapéutica de este tipo de pacientes.

Es importante mencionar que la BAAF es un estudio práctico y fácil de realizar en un consultorio médico, de bajo costo, que nos permite realizar un diagnóstico en el 95% de los aspirados ante un citopatólogo experimentado.

Nuestro estudio se basó en una muestra significativa de 100 pacientes, a los cuales se les siguió el mismo protocolo diagnóstico y terapéutico de acuerdo a la literatura nacional e internacional. Ninguno de ellos tuvo complicaciones durante el periodo de hospitalización y actualmente continúan con seguimiento en la consulta externa de Cirugía oncológica.

Posterior a la realización de nuestro estudio y analizando los resultados del mismo, deducimos que existe correlación diagnóstica en forma general del 78% entre los diferentes métodos diagnósticos utilizados en nuestra unidad hospitalaria, así mismo desglosando cada uno de los procedimientos diagnósticos: BAAF, estudio histopatológico transoperatorio y definitivo, se observó una gran significancia estadística ($p < 0.05$). Lo cual nos indica que existe un aceptable grado de confiabilidad y correlación diagnóstica tomando en cuenta todas las tumoraciones a las que se les realizó BAAF; tanto por el personal médico ya sean residentes o adscritos del servicio de Cirugía general, así como por parte de los médicos del servicio de patología de nuestro hospital que analizaron las muestras enviadas.

Además el porcentaje arrojado del grado de confiabilidad y correlación diagnóstica entre los diferentes métodos diagnósticos, concuerdan dentro del rango reportado a nivel nacional.

Hay que hacer notar la importancia de los resultados de esta investigación para poder tener una idea clara y precisa del grado de confiabilidad de los estudios diagnósticos de tipo citológico e histopatológico ya protocolizados, que se realizan en nuestra unidad hospitalaria, todo esto con el fin de brindar a nuestros pacientes la mejor certeza diagnóstica del padecimiento que lo aqueja y así poder ofrecerle además el tratamiento ya sea médico o quirúrgico más preciso de acuerdo a su patología de fondo.

Además de ofrecerle a nuestra institución una forma de economizar y ahorrar recursos desde el punto de vista de una menor estancia intrahospitalaria, menor utilización recursos diagnósticos inadecuados así como detectar padecimientos oncológicos tempranos para evitar su avance y así evitar dar un tratamiento costoso de por vida al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Pérez Ara A. Tratado sobre la biopsia. La Habana: Editorial Universal, 1958; t. 1: 3-143.
2. Oertel YC. Fine needle aspiration of the thyroid. En: Moore T, Eastman R, (Eds). Diagnostic Endocrinology. St Louis: Mosby-Year Book, 1996:211-28.
3. Gharib H, Goellner J. FNAB of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-9.
4. Álvarez Osambela C. La BAAF en el diagnóstico de las adenopatías. *Acta Médica*
5. NH, Farlane JK. Fine needle aspiration cytology in the evaluation of head and neck masses. *Am J Surg* 1995; 159(5): 482-5.
6. Ross LE, Olsezewsk SW. Aspiration biopsy. New York, YC Fine needle aspiration of breast and prostate. *Am Soc Cytology. Annual Scientific Meeting Workshop* 1985; 1 (30):40-5.
7. Flynn MB. Fine needle aspiration biopsy in clinical management of head and neck tumors. *J Surg Oncol* 1990; 93:359-62.
8. Martín HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92:169-181.
9. Soderstrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144: 237-244.
10. Lowhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems JS. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 3-18.
11. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The impact of needle biopsy on the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Henry Ford Hosp Med J* 1980; 28: 145-148.
12. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ III, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-384.
13. Mazzaterri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules. Finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992; 93:350-62.
14. Haynes RB. How to read clinical journals. Learn about a diagnostic test. *CMA* 1981; 124:703-10.
15. Aguilar J, Rodríguez JM, Flores B, Sola J, Bas A, Soria T et al. Value of repeated fine-needle aspiration cytology and cytologic experience on the management of thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 121-124.
16. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777-800.
17. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: Advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-49.
18. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. *Clin Lab Med* 1993; 13: 699-709.
19. Michelow PM, Leiman G. Metastases to the thyroid gland: Diagnosis by aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 209-213.
20. Oertel YC. Fine-needle aspiration and diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 69-91.
21. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 3287-3295.
22. Molitch ME, Beck RJ, Dreisman M, Gottlieb JE, Pauker SG. The cold thyroid nodule: An analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984; 5: 185-199.
23. Gharib H, Goellner JR. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the thyroid: an Appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289.
24. Oertel YC. A pathologist's comments on diagnosis of thyroid nodules by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1467-1468.
25. Aguilar J, Rodríguez JM, Flores B, Sola J, Bas A, Soria T et al. Value of repeated fine needle aspiration cytology and cytologic experience on the management of thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 121-124.

26. Jennings AS, Atkinson BF. Thyroid needle aspiration: collecting and handling the specimen (carta). *N Engl J Med* 1983; 308: 602-1603.
27. Burch HB, Burman KD, Reed HL, Buckner L, Raber T, Ownbey JL. Fine needle aspiration of thyroid nodules. Determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol* 1996; 40: 1176-1183.
28. Liu Q, Castelli M, Gattuso P, Prinz RA. Simultaneous fine needle aspiration and core needle biopsy of thyroid nodules. *Am Surg* 1995; 61: 628-633.
29. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63: 718-725.
30. Saleh H, Khatib G. Positive economic and diagnostic accuracy impacts of on-site evaluation of fine needle aspiration biopsies by pathologist. *Acta Cytol* 1996; 40: 1227-1230
31. Musgrave YM, Davey DD, Weeks JA, Banks ER, Rayens MK, Ain KB. Assessment of fine needle aspiration sampling technique in thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 76-80.
32. Cramer H. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. An appraisal (editorial). *Cancer (Cancer cytopathol)* 2000; 90: 325-329.
33. Pérez Torres C, Alvarez Ozambela C, Tristán Gerez A. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina en el diagnóstico de las lesiones de la mama. *Acta Médica* 1990; 3(1): 686-98.
34. Lipponen DK, Aaltomaa S, Syrjanen K. Morphometric quantitation of nucleolar organizer region proteins in breast carcinoma. *Anat Quant Cytol Histol* 1993; 15(5): 311-6.
35. Collan Y. Stereology and Morphometry in Histopathology. Principles of application. *Anat Quant Cytol and Histol* 1985; 7(4): 237-41.
36. Nérido G F, Victoriano M G, Dulce M Q M, Teresa P D. "Biopsia por aspiración con aguja fina en el síndrome adénico cervical crónico." *Rev Cubana Cir v.36 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 1997. Hospital Clínico quirúrgico Docente "Joaquín Albarrán".*
37. Cordova-Ramírez S et al. Aspiración con aguja fina de tiroides. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64 (4): 220-224.
38. Corena-Reyes et al. Biopsia por aspiración con aguja fina en nódulo tiroideo. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64 (2): 76-80
39. Sierra DC, Martínez IN, et al. Biopsia por aspiración con aguja fina de glándula mamaria. Correlación citohistológica. *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48(5): 183-186.
40. Zarbo RJ, Howanitz PJ. Interinstitutional comparison of performance in breast fine-needle aspiration cytology: Q probe quality indicator study. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115; 743-50.
41. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). Dirección General de Epidemiología. Mexico. 2004.
42. Pranab D, Usha KL. False-negative cytologic diagnosis of breast carcinoma. *Acta Cytologica* 1981; 43(3); 802-805.
43. Kline TS, Masquearades of Malignancy: review of 4,241 aspirates from the breast. *Acta Cytologica* 1981; 25(3), 263-266.
44. Ángeles AA. Biopsia por aspiración con aguja delgada. 1ra. Ed. 1994. Edit. Ángeles editores.
45. Martin CK. Fundamentos de epidemiología. Ed. Díaz de Santos, S.A. Colombia 1990. pp. 257-279.