



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**UTILIDAD DE LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON  
AGUJA FINA EN NODULOS TIROIDEOS GRANDES**

**Experiencia de diez años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

**PRESENTA :**

**Dr. PAOLO ALEXANDER SOSA SAJCHE**

**Facultad de Medicina**



**TUTOR DE TESIS  
Dr. SERGIO CESAR HERNANDEZ JIMENEZ  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
DR. SALVADOR ZUBIRAN**



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.



**TESIS DE POSGRADO:**

UTILIDAD DE LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA EN NODULOS TIROIDEOS GRANDES.

Experiencia de diez años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

Especialista en Endocrinología

**PRESENTA:**

Dr. Paolo Alexander Sosa Sajché

Residente de 2º año, Curso de Especialización en Endocrinología

**TUTOR DE TESIS:**

Dr. Sergio César Hernández Jiménez

Médico adscrito al servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA.



Autorizaciones:

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

## INDICE

Correlación de cuadros, tablas y gráficos.....	5
Resumen.....	6
Introducción.....	7
Marco teórico.....	8
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	23
Material y métodos.....	24
Variables.....	26
Presentación y análisis de resultados.....	27
Tablas.....	29
Conclusiones.....	33
Perspectivas.....	35
Bibliografía.....	36

## CORRELACION DE CUADROS Y TABLAS

- Cuadro No. 1: página 5  
Elementos clínicos que pueden orientar a la naturaleza del nódulo tiroideo.
- Cuadro No. 2: página 20  
Características ultrasonográficas predictivas de malignidad en nódulo tiroideos.
- Cuadro No. 3: página 22  
Métodos para minimizar la tasa de falsos negativos en la BAAF.
- Cuadro No. 4: página 22  
Categorías diagnósticas de citología tiroidea en la BAAF.
- Tabla No. 1: página 29  
Principales variables paramétricas y no paramétricas del grupo total.
- Tabla No. 2: página 30  
Principales variables en los subgrupos de seguimiento.
- Tabla No. 3: página 31  
Concordancia de la BAAF preoperatoria vs. histopatología final.
- Tabla No. 4: página 32  
Correlación benignidad – malignidad final de las BAAF reportadas como tumores foliculares, tumores foliculares o resultado indeterminado, inadecuado o insuficiente.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los nódulos tiroideos son motivo de consulta frecuente con el endocrinólogo y aunque existen guías de consenso en su diagnóstico y tratamiento, no hay muchos estudios que en referencia a los nódulos tiroideos grandes (definidos en unas series como  $\geq$  de 3 cm. y en otras como  $\geq$  4cm.), y el riesgo de malignidad, además, los resultados de los mismos son controversiales.

**OBJETIVO:** Evaluar la utilidad de la BAAF en pacientes con nódulos tiroideos grandes (definidos como  $\geq$  2.5 cm.) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo-retrolectivo (serie de casos) que comprendió un período de tiempo de diez años (2002-2012) y se reportaron variables tanto paramétricas como no paramétricas de los pacientes con nódulos tiroideos solitarios  $\geq$  2.5 cm. Además, se evaluó la concordancia final entre los resultados de BAAF y el reporte final de histopatología quirúrgica.

**RESULTADOS Y CONCLUSIÓN:** Se incluyeron 142 pacientes para el estudio, de ellos 129 cumplieron los criterios para asignarse a dos grupos, 45 estuvieron en vigilancia y 84 fueron tratados quirúrgicamente. Se obtuvo concordancia de la BAAF y resultado final de benignidad en la histopatología quirúrgica de 83%, no así en los reportes de BAAF citados como inadecuados, insuficientes o indeterminados, donde se obtuvo concordancia del 52%. Por lo tanto, la BAAF no debe ser el único elemento tomado en cuenta en la decisión de operar un nódulo tiroideo, principalmente en resultados indeterminados o insatisfactorios.

**PALABRAS CLAVE:** Nódulos tiroideos grandes, biopsia por aspiración con aguja fina), concordancia, histopatología.

## INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son causa frecuente de consulta médica, y la principal preocupación del profesional de la salud es la correcta evaluación y tratamiento, teniendo como prioridad descartar la presencia de malignidad de los mismos. Se define como nódulo tiroideo la presencia de una lesión o aumento focal de tejido (medido en volumen o consistencia) localizado dentro de la tiroides y que se distingue del resto del parénquima, detectado por palpación o estudios de imagen. En años recientes, la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ha sido utilizada como la herramienta de elección para evaluar el tratamiento quirúrgico en pacientes con nódulos tiroideos, sin embargo no hay una recomendación uniforme sobre la conducta a seguir con nódulos grandes, tanto en las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), como en la posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE).

Se realizó un estudio descriptivo-retrolectivo para valorar la utilidad de la BAAF en nódulos tiroideos grandes y su relación con los desenlaces en un período de diez años en 142 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo único, mayor de 2.5 cm que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período comprendido entre 2002 – 2012.

## MARCO TEORICO

### NÓDULOS TIROIDEOS.

Se definen según la Asociación Americana del Tiroides (ATA por sus siglas en inglés) como “lesiones discretas dentro de la glándula, que son radiológicamente diferentes del parénquima tiroideo que las rodea” <sup>1, 2</sup>. Según la ATA, los datos anuales de nuevos casos en Estados Unidos alcanzan la cifra de 300,000 <sup>2</sup>. Estas lesiones pueden ser descubiertas por palpación durante un examen físico, y cuando se descubren por estudios radiográficos realizados con un motivo diferente se definen como “*incidentalomas*”, los cuales son descubiertos con diferentes técnicas y procedimientos tales como el ultrasonido (US), tomografía computarizada (TC), imagen por resonancia magnética (IRM) o la tomografía por emisión de positrones con 18-Fluorodeoxiglucosa (18- FDG PET).

Por otra parte, el médico puede palpar otras lesiones en la región de la tiroides que si no son corroboradas con algún método radiológico, no deben de catalogarse como tales <sup>12</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA.

La prevalencia se estima según el método de identificación, por ejemplo, a la palpación los rangos oscilan entre 4% a 7%, al realizar un ultrasonido se pueden detectar en cifras que van del 20% al 76% de la población adulta en Estados Unidos, al relacionar la frecuencia detectada con el ultrasonido y la reportada en cirugías o autopsias, los rangos se encuentran entre 50% y 65% de la población, se ve que así <sup>1,12</sup>. La incidencia estimada en E.E.U.U. es de 0.1% por año, lo que

significa un riesgo global del 10% de desarrollar un nódulo tiroideo a lo largo de la vida. En cuanto al género afectado, se estima una relación de mujer 4:1 hombre y ésta variación se atribuye a influencias hormonales –estrógenos, progesterona-, embarazo y multiparidad <sup>12</sup> . .

En México, en la década de los 60 se estimaba una prevalencia de nódulos tiroideos del 30 al 60%, Debido a políticas de salud, tales como la adición de yodo en la sal, es muy probable que la prevalencia de nódulos tiroideos actualmente dependa del método utilizado para su detección y sea similar al resto del mundo <sup>13</sup>. México está clasificado como un país con adecuada ingesta de yodo, que se define teniendo valores urinarios entre 100 – 299 ug/L <sup>11</sup>.

## **RIESGO DE MALIGNIDAD DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS**

La importancia de reconocer y tratar los nódulos tiroideos radica en la probabilidad de malignidad, aparte de causar disfunción tiroidea y en menor grado síntomas compresivos, Así, la prevalencia de malignidad en lo nódulos tiroideos al obtenerse un muestreo por BAAF se estima entre el 4 y el 6.5 % y es independiente del tamaño del nódulo <sup>12</sup>.

Es importante recordar que en los últimos años, los microcarcinomas papilares (definidos como tumores menores de 1 cm) han sido hallados con mayor frecuencia al momento de la cirugía <sup>12</sup>. Aunque otros autores han sugerido que éste hallazgo puede ser controversial y mencionan que generalmente éstos tienen un curso benigno y que no inciden en la sobrevida de los pacientes <sup>3,7</sup>. Se han

propuesto los siguientes factores que pueden aumentar el potencial de malignidad de un nódulo tiroideo <sup>13</sup>.

Cuadro 1

Elementos clínicos que pueden orientar a la naturaleza de la lesión <sup>13</sup>

Origen benigno	Origen maligno
- Historia familiar de nódulo tiroideo benigno o bocio	- Edad menor a 20 o mayor a 60 años
- Historia familiar de tiroiditis de Hashimoto o enfermedad tiroidea autoinmune	- Sexo masculino (la proporción de nódulos malignos es el doble en los hombres).
- Síntomas de hipo o hipertiroidismo	- Crecimiento rápido
- Dolor o hipersensibilidad asociado con el nódulo	- Presencia de disfagia o disfonía
- Nódulo suave, liso y móvil	- Historia de radiación externa durante la infancia o adolescencia
- Bocio multinodular sin un nódulo dominante	- Presencia de linfadenopatía cervical
	- Historia previa de cáncer de tiroides
	- Nódulos tiroideos firmes, duros irregulares y fijos.
	- Historia familiar de neoplasia endócrina múltiple tipo 2, poliposis colónica familiar, enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner o datos clínicos que orienten a estas patologías

## **FISIOPATOLOGÍA DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS.**

La etiología de la enfermedad nodular tiroidea es multifactorial, pudiéndose considerar la interacción molecular de la siguiente manera: aumento de los factores que estimulan la proliferación celular, disminución de los factores inhibidores de la proliferación, mutaciones o defectos en oncogenes y defectos o mutaciones en genes supresores del tumor.

Entre los principales factores estimulantes del crecimiento están <sup>10</sup>:

- *Tirotropina y receptor de tirotropina (TSH y TSHr)*
- *Factor de crecimiento epidérmico (Epidermic Growth Factor –EGF-).*
- *Factor de crecimiento transformante alfa (Transforming growth factor  $\alpha$  – TGF $\alpha$ -)*
- *Factores de crecimiento del endotelio vascular (Vascular endothelial growth factors –VEGFs-)*
- *Insulina e IGF-1 (Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1)*

En contraparte, el principal factor regulador del crecimiento y proliferación es el *Factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ )* <sup>10</sup>.

*Además, hay una amplia variedad de oncogenes y genes supresores de tumor que intervienen en la génesis de los nódulos tiroideos y el cáncer*<sup>9,10</sup>:

- *Oncogenes de la familia ras*
- *Sistema de las tirosin cinasas: genes met / ret / Pax-8*
- *Genes reguladores del ciclo celular:*
- *p53 / gen del retinoblastoma / cascada de las CDKs -cinasas dependientes de ciclina*

Los elementos mencionados arriba, al interactuar con factores ambientales tales como la radiación ionizante, tabaquismo y deficiencia de yodo pueden considerarse como la clave en la génesis de los nódulos tiroideos. El embarazo o

la ingesta de bociógenos naturales se pueden asociarse con el desarrollo de un nódulo tiroideo.

## **DIAGNÓSTICO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS**

La presencia de un nódulo en el cuello en la mayoría de las veces deberá hacer sospechar el origen tiroideo, sin embargo, hay que tomar en cuenta que deben excluirse otras patologías, cuyo diagnóstico diferencial es amplio. Se pueden dividir en tres grandes categorías:

- Nódulos tiroideos benignos
- Nódulos tiroideos malignos
- Nódulos de origen extratiroideo

Como en cualquier enfermedad, lo primero es realizar una evaluación clínica detallada, enfocándose en los signos y síntomas sugestivos de malignidad y disfunción tiroidea <sup>13</sup>.

### *Datos clínicos*

- Síntomas de distiroidismo (que sugieran hipo o hipertiroidismo)
- Aumento de volumen del cuello
- Tiempo de evolución del nódulo
- Presencia de linfadenopatía cervical
- Antecedentes de enfermedades de las vías respiratorias altas o embarazo
- Síntomas obstructivos (búsqueda intencional del signo de Pemberton)

### *Marcadores séricos*

#### TSH y T4 Libre

La concentración sérica de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de los valores de T4 libre debe ser medida en cada paciente con nódulos tiroideos al inicio del abordaje <sup>1,2</sup>. A valores más altos, e incluso a valores limítrofes altos puede haber más riesgo de malignidad, aunque en la mayoría de los casos, los valores de TSH normales son un indicador de benignidad <sup>2,12</sup>. Por otra parte, la SMNE recomienda normalizar los valores de TSH antes de continuar con otros estudios, dado que en un porcentaje considerable de casos el nódulo disminuye de tamaño o desaparece al quitar el estímulo trófico de la TSH <sup>13</sup>.

#### Anticuerpos antiroideos

Se recomienda su medición en pacientes que tengan niveles elevados de TSH y en quienes se sospecha tiroiditis autoinmune como causa de la disfunción tiroidea, aunque hay que recordar que la presencia de tiroiditis no excluye la presencia de cáncer de tiroides <sup>13</sup>.

#### Calcitonina y tiroglobulina

La medición de calcitonina de forma rutinaria no se recomienda, a menos que se tenga sospecha o haya historia familiar de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B. En cuanto a la medición de tiroglobulina, no se ha demostrado su utilidad clínica <sup>2,13</sup>.

### Ultrasonido (US)

Las guías de la ATA como la SMNE proponen que en todo paciente con un nódulo palpable debe realizarse un ultrasonido de alta resolución, ya que hasta el momento continúa siendo el método de elección para evaluar morfológicamente la tiroides. Brinda información precisa sobre las dimensiones, características del nódulo y es una herramienta útil para la toma de biopsia por aspiración.

Con los transductores correctos, permite la identificación de 2 mm, delimitación del flujo sanguíneo y caracterización de las adenomegalias que pudieran existir. En el siguiente cuadro se exponen las diferencias entre nódulos benignos y malignos junto con los valores de sensibilidad y especificidad <sup>11,4</sup>.

Cuadro 2

Características ultrasonográficas predictivas de malignidad en nódulos tiroideos

Característica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Microcalcificaciones	26.1–59.1	85.8–95.0	24.3–70.7	41.8–94.2
Hipoecogenicidad	26.5–87.1	43.4–94.3	11.4–68.4	73.5–93.8
Halo irregular o ausencia del mismo	17.4–77.5	38.9–85.0	9.3–60.0	38.9–97.8
Nódulo sólido	69.0–75.0	52.5–55.9	15.6–27.0	88.0–92.1
Vascularidad intranodal (central)	54.3–74.2	78.6–80.8	24.0–41.9	85.7–97.4
Aumento del diámetro corto (más altos que anchos)	32.7	92.5	66.7	74.8

### *Gammagrama*

Se hace la aclaración de que hasta el 80% de nódulos tiroideos son hipocaptantes o “fríos” y que el riesgo de malignidad es alrededor del 12%. En cambio, los nódulos hipercaptantes o “calientes” es menor al 10%, aunque con un riesgo de malignidad excepcionalmente bajo <sup>13</sup>. A continuación se detallan las indicaciones precisas de un gammagrama en pacientes con nódulo tiroideo <sup>2,13</sup>.

- Sospecha de un nódulo autónomo (TSH suprimida con un nódulo solitario)
- Bocios multinodulares (BMN) incluso que no tengan supresión de la TSH, para identificar un nódulo frío o sospecha de no haber obtenido una muestra adecuada en la BAAF o BMN grandes, con extensión retroesternal
- En la búsqueda de tejido extratiroideo ectópico o para identificar tejido hiperfuncionante oculto
- En lesiones foliculARES que pueden ser benignas

### *Biopsia por aspiración con aguja fina o delgada (BAAF)*

En la actualidad, la BAAF es el mejor método para la evaluación preoperatoria de un nódulo tiroideo. Se le confieren buena sensibilidad y especificidad, y éstas incluso, aumentan cuando se realizan bajo guía ultrasonográfica <sup>2,13</sup>. La sensibilidad y especificidad de la BAAF ya han sido establecidas, y se recomienda utilizarla en todos los nódulos mayores de 10 mm. Si bien se considera un procedimiento menor, debe cumplir con ciertas normas para considerarse exitoso y aumentar la tasa de confiabilidad. En manos experimentadas, se puede obtener una muestra adecuada en más del 95% de los casos. La literatura al respecto de

las técnicas para mejorar la sensibilidad y especificidad de la BAAF sugiere los siguientes puntos que se presentan en el cuadro 3 <sup>2,13</sup>:

Cuadro 3

Métodos para minimizar la tasa de falsos negativos de la BAAF

- Realización de la BAAF por US
- Realizar múltiples punciones del nódulo con la intención de obtener muestras de diferentes sitios
- Considerar repetición del US en el seguimiento de los nódulos
- En Nódulos múltiples priorizar de acuerdo a las características ultrasonográficas
- Para lesiones quísticas tomar muestras de las áreas sólidas del nódulo o examinar el contenido quístico del mismo
- Fijar inmediatamente la muestra para tinción y búsqueda de células malignas
- Revisión de los frotos por un patólogo experto

En cuanto al reporte histopatológico, para que la muestra sea adecuada, debe contener por lo menos 6 grupos con un número de 10 a 20 células foliculares epiteliales en cada uno.

Se considera que hasta un 70% serán benignas, no diagnósticas del 10 – 20%, sospechosas de malignidad un 10% y malignas solamente un 5% <sup>13</sup>. En 2006 la ATA estableció una clasificación de categorías que se presentan en el cuadro siguiente <sup>1</sup>:

#### Cuadro 4

##### Categorías diagnósticas de citología tiroidea en biopsias por aspiración

1) Material inadecuado, insatisfactorio o no diagnóstico: frotis sin células foliculares o con pocas células.
2) Benigna o negativa: incluye nódulo coloide, tiroiditis de Hashimoto, quiste, tiroiditis.
3) Sospechosa o indeterminada: resultados citológicos que sugieren una neoplasia maligna pero que no cumplen los criterios para un diagnóstico definitivo, (tumores foliculares, tumores de células de Hürthle y tumores papilares atípicos).
4) Maligna o positiva: cáncer de tiroides primario o secundario (metastático)

En cuanto a las opciones de tratamiento, existen varias guías clínicas y publicaciones que pueden consultarse fácilmente, y siendo que el objetivo principal es valorar la utilidad de la BAAF y valorar los desenlaces, se sugiere al lector consultar la gran cantidad de literatura sobre las opciones de tratamiento tanto de las diferentes variantes de nódulos tiroideos. A continuación se mencionarán los estudios más significativos en cuanto a la utilidad de la BAAF en nódulos tiroideos grandes.

### **CONTROVERSIAS DEL MANEJO EN NÓDULOS TIROIDEOS GRANDES**

La sensibilidad y especificidad de la BAAF están bien establecidas (83% de sensibilidad, 92% de especificidad), con una tasa promedio de falsos negativos del 5% y de falsos positivos promedio de 5%, otorgándole un valor predictivo positivo del 75%<sup>2,13</sup>.

Esto es diferente en nódulos tiroideos grandes (algunos autores consideran 3 cm. y otros 4 cm), pues existe controversia en cuanto al desenlace de los pacientes. En los estudios de pacientes con nódulos grandes, los resultados son

discordantes, algunos a favor de la conducta expectante y vigilancia para evitar cirugías innecesarias <sup>9</sup>, y otros consideran que la tasa de falsos negativos en nódulos grandes hace necesario proponer como tratamiento de elección la cirugía de tiroides para eliminar el riesgo de malignidad <sup>8</sup>.

#### *Antecedentes a favor de la conducta quirúrgica*

En 2007, McCoy et. al realizó un estudio para evaluar la tasa de falsos negativos en la BAAF en nódulos de diámetro  $\geq 4$  cm, considerando dicho tamaño como indicación independiente de lobectomía sin importar el resultado de la citología por aspiración. De los 223 pacientes que fueron incluidos en el estudio la incidencia de cáncer fue del 26%. En el análisis de subgrupos, se demostró que la BAAF preoperatoria fue discordante en 9 de 71 pacientes con cáncer (13%), y el reporte de benignidad falló en identificar 24 lesiones foliculares (34%), incluyendo 7 carcinomas. Además, 17 de 42 pacientes que fueron reportados como “indeterminado” en la BAAF preoperatoria tuvieron cáncer (40%) <sup>8</sup>. La conclusión del estudio fue que los nódulos mayores de 4 cm tienen una incidencia de cáncer más alta, otorgándole una tasa alta de falsos negativos a la BAAF preoperatoria, por lo que sugieren realizar lobectomía diagnóstica, sin importar el resultado de la citología. Algo interesante de dicho estudio fue que asociaron la coexistencia de tiroiditis de Hashimoto con mayor riesgo de cáncer.

Otro estudio realizado por Scott N. et. al, que incluyó 155 pacientes con nódulos tiroideos mayores de 4 cm valoró la precisión de la BAAF para predecir el riesgo de malignidad, demostró una tasa de falsos negativos de hasta 50% en los pacientes que fueron clasificados por BAAF preoperatoria como benignos en comparación con el análisis histopatológico final y una tasa de falsos negativos de 27% en quienes fueron clasificados como BAAF no diagnóstica. En dicho estudio también sugieren que como mínimo, se debería hacer lobectomía para confirmar el diagnóstico en pacientes con nódulos mayores de 4 cm. Detallan en el análisis de los resultados que la mayoría de los errores en el diagnóstico por BAAF probablemente se debió a errores en la toma de la misma o a confusión en el reporte histopatológico.

#### *Antecedentes a favor de la vigilancia en nódulos tiroideos grandes*

En 2009, un grupo brasileño encabezado por Wesley P. estudió a un grupo de 151 pacientes con nódulos mayores de 4 cm. sometidos a tiroidectomía sin importar el resultado previo de la BAAF, confirmando malignidad en el 22.5% de los pacientes <sup>15</sup>. Además, excluyendo los casos de material insuficiente, la citología fue benigna solo en 3 de 32 carcinomas, dándole a la BAAF preoperatoria una sensibilidad del 90%. Entre los hallazgos también describieron un alto número de malignidad entre los reportes de tumor folicular (35% del total), siendo en el 77% de los casos el diagnóstico carcinoma papilar. En dicho estudio, el valor predictivo negativo de la BAAF fue de 96.4%, concluyendo que la resección sistemática de los nódulos tiroideos no se justifica en aquellos con resultados benignos en la BAAF preoperatoria<sup>15</sup>.

McHenry et. al en un estudio publicado en 2008 analizó un grupo prospectivo desde 1990 a 2007 analizó la presencia de malignidad final en los nódulos tiroideos y su relación con el tamaño en cuanto a la conducta quirúrgica <sup>9</sup>. Se evaluaron 1,023 pacientes con enfermedad nodular tiroidea, de los cuales 676 fueron sometidos a tiroidectomía. El tamaño promedio de los nódulos fue de  $4.4 \pm 2.4$  cm para los reportados como benignos y  $3.3 \pm 2.2$  cm para los malignos. Ellos concluyeron que el tamaño del nódulo en función de la BAAF no tuvo diferencia estadística, así, no encontraron evidencia en cuanto al tamaño del nódulo en relación a la presencia de malignidad. Sugirieron además que el tamaño del nódulo no debe ser tomado en cuenta para la decisión terapéutica <sup>9</sup>.

Otro estudio en 2008 que abarcó 6,921 pacientes de la Mayo Clinic y dirigido por John Porterfield, tuvo como objetivo principal determinar la tasa falsos negativos en BAAF's guiadas por ultrasonido en nódulos mayores de 3cm. Se encontró una tasa de 1% de falsos negativos, aunque trataron de apegarse estrictamente a las recomendaciones de la ATA en cuanto a la toma de BAAF y observación de un patólogo experto en tiroides, así, concluyen que no es necesario resear los nódulos mayores de 3 cm.

En cuanto a la citología indeterminada, un grupo encabezado por Reza Asari en un estudio publicado en el 2010 sugirió realizar hemitiroidectomía en bocios unilaterales y tiroidectomía total en bocios bilaterales, principalmente para evitar la progresión oncológica en caso de neoplasia <sup>16</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Si bien la precisión de la BAAF para el diagnóstico de cáncer en nódulos tiroideos es del 95%, existe controversia en cuanto a la capacidad de predecir los desenlaces en nódulos grandes. Estudios desde 1995 discrepan en cuanto a sus conclusiones sobre la utilidad de la misma en el seguimiento y desenlace final (cáncer) en los pacientes con nódulos tiroideos grandes.

El último consenso (2009) de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE), establece puntos precisos en cuanto al diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. También la Asociación Americana del Tiroides (ATA) en las guías de actualización sobre nódulo tiroideo publicadas en el año 2010 también precisa los puntos clave, sin embargo, en nódulos tiroideos solitarios grandes (definidos como mayores de 3 o 4 cm. según las diferentes series) ninguna de las guías establece qué hacer en relación al tamaño del nódulo, aunque la SMNE toma un punto de corte de 2.5 cm. para valorar tratamiento supresivo y así reducir el tamaño del tumor, sin embargo la ATA no lo recomienda. Es por ello que se requiere aclarar la utilidad de la BAAF en los desenlaces de pacientes con nódulos tiroideos grandes y únicos.

## OBJETIVOS

### PRIMARIO:

- Evaluar la utilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) en pacientes con nódulos tiroideos  $\geq 2.5$  cm en el desenlace quirúrgico de los pacientes y su concordancia con el resultado final de histopatología.

### SECUNDARIOS:

- Conocer las características y seguimiento de la población afectada con nódulos tiroideos solitarios mayores de 2.5 cm.
- Conocer la prevalencia de pacientes con nódulos tiroideos grandes en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## **HIPÓTESIS**

No hay beneficio de la BAAF en nódulos tiroideos grandes.

## MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

- Descriptivo - Retrolectivo (serie de casos).
- Período del estudio: Enero 2002 – Diciembre 2012.

Sujetos a investigar:

- Pacientes de ambos géneros evaluados en las consultas de endocrinología, clínica de tiroides, medicina interna y cirugía endócrina con diagnóstico de nódulo tiroideo solitario  $\geq 2.5$  cm.

Criterios de selección:

Todos los pacientes con nódulos tiroideos mayores de 2.5 cm. (medición corroborada por ultrasonido o tomografía computarizada)

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, evaluados en los servicios de endocrinología, clínica de tiroides, medicina interna y cirugía endócrina (consulta externa), desde enero 2002 a junio de 2013 con diagnóstico de nódulo tiroideo  $\geq 2.5$ cm.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados con nódulo tiroideo de forma incidental, siempre y cuando fuese mayor a 2.5 cm.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo  $\leq$  de 2.5 cm. documentado por cualquier método de imagen.
- Pacientes con diagnóstico de bocio multinodular de cualquier tamaño documentado por medio de cualquier estudio de imagen.
- Pacientes con nódulos tiroideos  $\geq$  2.5 cm documentados clínicamente pero sin algún estudio de imagen que cuantificara su tamaño.

Proceso de investigación:

Se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron a las consultas ya mencionadas entre los meses de enero del año 2002 hasta diciembre del año 2012, determinando las características demográficas, ultrasonográficas, valores de hormonas tiroideas, presencia de anticuerpos antitiroideos, hallazgos de BAAF y resultados de patología quirúrgica final (en los casos que hayan sido enviados a cirugía) de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Se registraron los hallazgos de las BAAF de dichos pacientes en una base de datos de Excel, para luego analizar las principales variables tanto paramétricas como no paramétricas con el programa SPSS versión 20. Se compararon los resultados finales de los principales parámetros tanto en los pacientes que fueron sometidos a tratamiento conservador y vigilancia, como de aquellos que fueron llevados a cirugía, para conocer los desenlaces, desde su ingreso al instituto hasta el año 2012 (seguimiento mínimo de un mes y seguimiento máximo de diez años).

## VARIABLES

- Edad
- Género
- Historia familiar de enfermedades tiroideas
- Factores de riesgo: Tabaquismo / Radiación
- Síntomas asociados y tiempo de evolución de los mismos
- Estado tiroideo
- Presencia de anticuerpos
- Características ultrasonográficas de los nódulos
- Reporte de BAAF
- Concordancia de BAAF preoperatoria y reporte final de histopatología
- Complicaciones postquirúrgicas
- Tiempo de seguimiento
- Número de consultas por paciente
- Seguimiento

## PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

- Durante el proceso de selección se revisaron 1,352 expedientes con diagnóstico de nódulo tiroideo, de los cuales se excluyeron 1,210 por no cumplir los criterios de inclusión o porque no se pudieron encontrar todos los datos necesarios para la valoración del nódulo. Esto correspondiente a un periodo de diez años, quedando un total de 142 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo único  $\geq 2.5$  cm. (N=142).
- De los 142 pacientes, el 90% fueron mujeres y el 10% hombres. Al igual que en otras series publicadas, la mayoría correspondió al sexo femenino. El 7% tuvo antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, 23% de tabaquismo y ninguno estuvo expuesto ningún tipo de radiación.
- Del total de pacientes, 129 cumplieron los criterios asignados para poder comparar los desenlaces de vigilancia vs. cirugía.
- En cuanto al tiempo de evolución, el 64.1% consultó entre los 6 y 24 meses de aparición y el síntoma predominante fue aumento de volumen del cuello en 60.6%.

- Al momento del diagnóstico, el 87% de los pacientes estaba eutiroideo y únicamente el 13% tuvo datos de distiroidismo (determinado clínicamente y no se contempló asignarlos a una subcategoría),
- 10% de los pacientes tuvo anticuerpos anti peroxidasa tiroidea positivos, mientras los anticuerpos anti tiroglobulina fueron positivos en el 7%.

## TABLAS

En la siguiente tabla se encuentran los resultados de las principales variables del grupo total.

**Tabla No. 1**

### **Características basales de los pacientes**

Variable	Valor
Edad en años	38.9 ± 13
Meses de seguimiento	40.5 (1-139)
Número de evaluaciones	12.6 (1 – 34)
Tamaño USG (mm)	37.4 ± 10.4

Resultados expresados en promedios ± DE para variables paramétricas y mediana (mínimo, máximo) para no paramétricas.

- Como punto importante, el promedio superó el límite inferior por 11.9 mm. También, el número de evaluaciones superó las 10 visitas.

En las siguientes tablas, se incluyen los desenlaces principales comparando los grupos tanto de vigilancia y sometidos a cirugía, en total, constituyeron el 90% del grupo total.

**Tabla No. 2**

**Principales variables en los subgrupos de seguimiento**

Desenlaces finales	Vigilancia (N)	Cirugía (N)	Total N (%)
Desenlaces finales	45	84	129 (100 )
Realización de gammagrama	35	58	97 (75)
Realización de USG	42	83	12 (97)
Tratamiento supresivo	19	35	54 (42)
Tratamiento sustitutivo	29	82	111 (86)

Entre paréntesis se incluyen los porcentajes en relación con el total de la N del subgrupo.

- El gamagrama fue realizado en 75% de los casos, muy probablemente porque los pacientes antes de llegar al servicio de endocrinología ya lo habían realizado. En la revisión de la literatura las indicaciones para realizar el mismo son precisas y actualmente no se realiza como procedimiento de rutina.
- Llama la atención que hasta un 42% de los pacientes recibió tratamiento supresivo aunque en años anteriores se consideraba tratamiento farmacológico para la reducción de los nódulos tiroideos, incluso, la SMNE en el consenso del 2009 coloca como punto de corte 2.5 cm. para valorar tratamiento supresivo de los nódulos en pacientes con elevación de la TSH.

**Tabla No. 3**

**Concordancia de la BAAF preoperatoria vs. histopatología final**

Resultado N=42	BAAF Preoperatoria	Histopatología final	Concordancia para benignidad (%)
Benigno	29	24	83%
Maligno	13	13	100%

- Se observó falta de concordancia en 17% de los pacientes con resultado de BAAF benigna preoperatoria, en comparación tanto con el grupo brasileño de Wesley como el de la Mayo Clinic es alta <sup>15, 18</sup>, en cambio se acerca al valor reportado por McCoy <sup>8</sup>.
- En resultados reportados como malignos hubo concordancia completa.
- La tasa de complicaciones post quirúrgicas fue del 3%.
- La vigilancia post quirúrgica fue del 95%.

**Tabla No. 4**

**Correlación benignidad - malignidad final de las BAAF reportadas como tumores foliculares o con resultado indeterminado, inadecuado o insuficiente**

Resultado	BAAF preoperatoria (N)	Histopatología final benigna (N)	Histopatología final maligna (N)	Porcentaje de concordancia (%)
Tumor folicular	15	11	4	73
Indeterminado, Inadecuado o Insuficiente	27	14	13	52

- En comparación con los hallazgos descritos en la tabla anterior, los resultados BAAF preoperatorios de tumor folicular concordaron en el 73%, llegando a ser malignos hasta en el 27%. Aunque resultó sumamente interesante el hallazgo de encontrar falta de concordancia hasta en el 48% de las BAAF preoperatorias reportadas como indeterminadas o insuficientes. Este dato podría deberse a fallas en la toma de la BAAF y menos probable que sea por fallas del patólogo, pues en éste instituto las BAAF's sospechosas o indeterminadas son revisadas por lo menos por dos patólogos siempre contando con un experto en tiroides. Respecto al caso de tumores indeterminados por la citología de la BAAF, en el año 2010 un grupo dirigido por Alexander E. et. al propuso la utilización de métodos moleculares en BAAF con resultados indeterminados, actualmente hay varios estudios que intentan apoyar su postura.

## CONCLUSIONES

- Se observó predominio de los nódulos tiroideos en mujeres.
- Tanto la conducta expectante como quirúrgica son válidas en los pacientes con nódulos tiroideos mayores de 2.5 cm. cuyos reportes de BAAF son benignos con una concordancia histopatológica final del 83%.
- Los resultados histopatológicos del grupo quirúrgico reportaron 48% (casi el doble de casos) de malignidad en el grupo con resultados indeterminados o insuficientes de la BAAF preoperatoria. Lo anterior sugiere que la BAAF no siempre es el método más confiable para determinar el potencial de malignidad de los nódulos tiroideos grandes si se reporta como resultado indeterminado o incluso tumor folicular.
- Las características ultrasonográficas de los nódulos propuestas por la ATA/SMNE no pudieron cuantificarse como se esperaba, algo que en otras series publicadas sí fue posible, esto no permitió establecer la correlación entre US y desenlaces, siendo los cambios en los criterios diagnósticos y la falta de un reporte estandarizado las causas de no poder relacionarlos con los desenlaces.
- Aunque fue un estudio retrospectivo, permitió describir las características y tendencias en cuanto al uso de la BAAF y los desenlaces tanto quirúrgicos como no quirúrgicos de los pacientes con nódulos tiroideos grandes.

- Este estudio fue específicamente diseñado para nódulos solitarios, puesto que no hay tantas publicaciones que traten sobre nódulos tiroideos grandes y las que hasta el momento existen aún refieren datos controversiales.
- La decisión del paciente también debe ser sopesada y al final será determinante para la conducta que el médico tratante pueda tomar, eso condiciona otras variables que están fuera del alcance del médico.

## PERSPECTIVAS

- Como en otras series, con los resultados obtenidos, se pretende que los nódulos tiroideos grandes sean evaluados de forma cuidadosa, teniendo en cuenta la mayor cantidad de elementos de juicio para poder tomar la decisión de conducta expectante o quirúrgica.
- Realizar la mayor cantidad de BAAF's guiadas por ultrasonido idealmente propio del departamento de endocrinología, teniendo previa instrucción y capacitación tanto en el uso del ultrasonido como en las técnicas para mejorar el diagnóstico de la BAAF y estandarizar los reportes de los mismos en una hoja electrónica o de papel, diseñada especialmente para la región anatómica del cuello.
- Insistir en que los reportes de patología sean estandarizados y corroborados por lo menos por dos patólogos, idealmente expertos en citopatología tiroidea.
- Realizar una base de datos electrónica para seguimiento no sólo de los nódulos tiroideos solitarios, sino todas las neoplasias tiroideas, tanto benignas como malignas.
- Realizar en un futuro cercano estudios prospectivos de diferente diseño para valorar los desenlaces de las neoplasias tiroideas.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocrine Practice 2006
2. 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. Endocrine Practice 2010; 16 (Suppl 1)
3. De Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocr Pathol 2006;17(2):165–73
4. Frates MC. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005;237(3):794–800
5. Gupta M, Gupta S, and Gupta V. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology with Histopathology in the Diagnosis of Solitary; Thyroid Nodule Journal of Thyroid Research Volume 2010, Article ID 379051
6. Jung Hyun Y. et. al; The Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy and the Sonographic Differences Between Benign and Malignant Thyroid Nodules 3 cm or Larger. THYROID Volume 21, Number 9, 201

7. Kova'cs GL, Gonda G, Vada'sz G, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005;15(2):152-7
8. McCoy K, et. al The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007;142:837-44.
9. McHenry C. et. al Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery* 2008;144:1062-9
10. Moretti F, Nanni S, Pontecorvi A. Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 14, No. 4, pp. 517-539, 2000
11. Pearce E. et. Al, Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *THYROID*, Volume 23, Number 5, 2013
12. Popoveniuc G. and Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin N Am* 96 (2012) 329-349
13. Rivera R, Hernández S, Ochoa C, Jiménez, Carranza S, Torres P. Diagnóstico y Tratamiento del Nódulo Tiroideo, Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición Y Endocrinología. *Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología* 2009.
14. Scott N et. al Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg.* 2009 July ; 144(7): 649-655
15. Wesley P, Santos D, Bessa B, Purisch S. Low false-negative rate of cytology in thyroid nodules  $\geq 4$ cm. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53/9

16. Asari, R. et. al Indeterminate thyroid nodules: A challenge for the surgical strategy. *Surgery* 2010;148:516-25
17. Alexander, E. et. al Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology; *New England Journal of Medicine*, June 25, 2012.
18. Porterfield Jr, J. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules, *Surgery* 2008;144:963-9