



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“FRECUENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON NÓDULO TIROIDEO EN EL HOSPITAL INFANTIL  
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DURANTE EL PERIODO DE 2006 A  
2016”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. CYNTHIA MADELEINE AGUILAR ROMERO

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS DE LA TORRE GONZÁLEZ



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## HOJA DE FIRMAS

---


DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## TUTORES



---

DR. CARLOS DE LA TORRE GONZÁLEZ  
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA  
PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

DRA. en C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA  
PSICÓLOGA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA  
Y MEDICINA DEL ADOLESCENTE  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



## ÍNDICE

1.	DEDICATORIAS.....	1
2.	RESUMEN.....	2
3.	INTRODUCCIÓN.....	3
4.	ANTECEDENTES.....	5
5.	MARCO TEÓRICO.....	8
6.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
7.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
8.	JUSTIFICACIÓN.....	28
9.	OBJETIVOS.....	29
10.	METODOLOGÍA.....	30
11.	RESULTADOS.....	36
12.	DISCUSIÓN.....	46
13.	CONCLUSIÓN.....	51
14.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	52
15.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	53
16.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54





## 1. DEDICATORIAS

*A mis padres*

*Por darme alas y raíces, por acompañarme siempre en el corazón, por perdonar mis ausencias y carencias, por su amor infinito, por enseñarme lo mejor de ellos, por alentar mis sueños y apaciguar mis miedos, porque hemos podido construir futuros mientras curamos pasados.*

*A ustedes a quienes les debo todo, les dedico todo.*

*A mi hermano*

*Mi tesoro, mi amigo, mi compañero de juegos y clubs de lectura, mi confidente. Gracias por ser siempre un apoyo incondicional, gracias por ser mi refugio y mi hogar en estas tierras lejanas.*

*A mis padrinos del alma (y sus retoños)*

*Antonia y Pablo, por ser mi puerto y brújula. Gracias infinitas por su amor, su confianza, su apoyo y por regalarme un mundo de oportunidades invaluableles.*

*A Ivana, Andy y Pancho que a veces me dejan jugar a ser su hermana/niñera y siempre llenan mi corazón de alegría.*

*A Néstor*

*Por llegar a mi vida y ser TODO aquello que necesitaba, por darme fuerza con tu cariño para seguir. Por tomarme de la mano cuando miras al futuro.*

*A mis maestros*

*Al Dr. Hiram Álvarez Neri y al Dr. Carlos de la Torre, por ser ejemplo a seguir en su dedicación y pasión por lo que hacen, por la noble tarea de enseñar a otros, por la oportunidad de conocer este maravilloso mundo que es la Otorrinolaringología Pediátrica. A la Dra. Gaby Tercero por el apoyo brindado siempre con una sonrisa.*

*A Mags*

*Por ser compañera de trabajo, de casa y del alma (en las buenas y en las malas). Gracias por cuidar de mi.*

*A los verdaderos amigos*

*Por dejarme ser y quererme a pesar de lo que soy.*

*Gracias a la vida que me ha dado tanto...*



## 2. RESUMEN

**Introducción:** Es poco frecuente el nódulo tiroideo en pacientes pediátricos; según la literatura se presenta en 0.05-1.8%, sin embargo la probabilidad de malignidad es más alta que en adultos, y va del 4 al 70%. La identificación correcta del nódulo tiroideo benigno es una meta diagnóstica importante para evitar cirugía innecesaria y los riesgos posquirúrgicos, al igual que el diagnóstico de cáncer tiroideo en forma oportuna mejora su pronóstico, especialmente para los niños que tienen más riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y pulmonares. La presentación inicial más frecuente de cáncer tiroideo en niños es el nódulo tiroideo.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de cáncer de tiroides en los pacientes pediátricos con nódulo tiroideo valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 10 años.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de revisión de expedientes de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de nódulo tiroideo valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre Enero de 2006 y Diciembre de 2016

**Resultados:** Se identificaron 41 pacientes con 42 nódulos tiroideos de los cuales se extrajeron datos demográficos, clínicos y paraclínicos. 33 mujeres y 8 hombres. Distribución por sexo de 4.1:1 con predominio de sexo femenino. Mediana de edad 13 años. Se diagnosticó cáncer de tiroides en 24 pacientes (57.1%) y patología benigna en 18 pacientes. Se realizó algún procedimiento quirúrgico en 39 enfermos, resaltando en frecuencia la tiroidectomía total.

**Conclusiones:** La frecuencia de cáncer en nódulo tiroideo en la población pediátrica de nuestra institución durante el periodo de 2006 a 2016 fue de 57.1%, lo cual representa más de 5 veces el riesgo que se ha reportado para adultos. Es necesario un protocolo estandarizado para el abordaje e interpretación de estudios diagnósticos que permitan el tratamiento adecuado del nódulo tiroideo en niños; esta conducta evitaría cirugías innecesarias y favorecería el tratamiento oportuno de los pacientes con cáncer tiroideo.



### 3. INTRODUCCIÓN

El nódulo tiroideo (NT) es una lesión en forma de masa localizada en el interior de la glándula tiroidea con características diferentes del resto del parénquima tiroideo, puede presentarse como masa cervical o como incidentaloma (diagnóstico por diferentes pruebas de imagen)<sup>1</sup>. Ésta entidad es muy poco frecuente en pacientes pediátricos, con prevalencia de 0.05-1.8%, sin embargo la probabilidad de malignidad es más alta que en adultos, por lo que este hallazgo en la población pediátrica obliga a una aproximación diagnóstica y terapéutica agresiva<sup>1</sup>.

Debido a la poca frecuencia de nódulos y cáncer tiroideo en niños, su diagnóstico, tratamiento y seguimiento se realiza de acuerdo a las guías publicadas en adultos, que ha favorecido una elevada tasa de curación a cambio de la necesidad de realizar tiroidectomía total seguida de yodo radioactivo para ablación en casi todos los pacientes<sup>2</sup>.

La identificación acertada de nódulos tiroideos benignos es una meta diagnóstica importante para evitar cirugía innecesaria y los riesgos posquirúrgicos. Por otro lado, el diagnóstico oportuno del cáncer tiroideo mejora el pronóstico, esto es especialmente cierto para los niños que tienen más riesgo de desarrollar metástasis ganglionares o pulmonares. En los adultos, el ultrasonido y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) son los pilares del diagnóstico; la Asociación Americana de Tiroides (ATA, por sus siglas en inglés) también recomienda el uso de estas herramientas en los niños<sup>2,3</sup>. No obstante, algunos expertos en el campo dudan de la conveniencia de éstos estudios en los niños la población pediátrica por el trauma derivado de la toma de la biopsia y el riesgo de sedación repetida. Ésta controversia ha sido impulsada por la gran variabilidad en la frecuencia de cáncer de tiroides en el nódulo tiroideo en niños, hay estimaciones de hasta 70% en algunas series, que han sido utilizadas para justificar la cirugía<sup>3</sup>.





Aunque sólo la histopatología puede establecer certeramente el diagnóstico de cáncer tiroideo, es importante conocer las características clínicas, ecográficas y el valor diagnóstico de las pruebas auxiliares (p.ej: BAAF) para lograr sistematizar el tratamiento y seguimiento del NT en pacientes pediátricos<sup>1</sup>.



#### 4. ANTECEDENTES

En la literatura nacional se han encontrado tres guías de manejo de nódulo tiroideo, ninguna habla de su tratamiento en población pediátrica. Una de ellas es la guía de la CENETEC publicada en 2009 y actualizada en 2011, en la cual solamente se menciona que los nódulos tiroideos en pacientes jóvenes conllevan el doble de riesgo de malignidad que en los adultos<sup>4</sup>. El otro es un trabajo de revisión de nódulo tiroideo publicado en 2010 en los anales médicos, en la cual se sugiere un algoritmo para el manejo de nódulo tiroideo y la única mención relacionada con la población pediátrica es acerca de la incidencia (1.5%), riesgo de malignidad (26%), distribución de 1:1.5 hombre: mujer en menores de 15 años y de 1:3 entre los 15 a 20 años; así como la importancia del antecedente de radiación<sup>5</sup>. El tercer trabajo es una revisión monográfica en la cual la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C., habla del diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo en México, sin hacer ninguna consideración en los niños<sup>6</sup>.

Recientemente se ubicó una tesis realizada en el Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro social en 2013 para obtener el grado en Subespecialidad en Endocrinología Médica, que habla de la BAAF y su relación con el resultado histopatológico definitivo en el nódulo tiroideo en pediatría; se trató de una investigación transversal analítica que comparaba ambos estudios en pacientes con NT en un periodo de 4 años. Se incluyeron 19 pacientes y sus conclusiones fueron que la BAAF tiene una baja sensibilidad, alta especificidad y que ante un paciente con datos clínicos y ultrasonográficos de malignidad y BAAF indeterminada está indicada la cirugía por el riesgo incrementado de malignidad. Las características de los nódulos tiroideos reportadas en esta investigación fueron: predominio en mujeres (79%), mediana de 11 años (rango de 4 a 15 años), mayor frecuencia en mayores de 12 años (12 casos, 63%), tiempo de evolución de 5 meses (rango 1 a 24 meses), mediana de hormona estimulante de tiroides (TSH) de 1.57 (rango de 0.1-113), adenopatías palpables en la exploración inicial en 8 pacientes (42%), tamaño del nódulo con mediana de 3 cm (rango de 1 a 6 cm). Es importante señalar que en el estudio el tamaño del NT, la localización, el tiempo de evolución y la presencia de adenopatías no tuvieron relación



estadísticamente significativa con la presencia de malignidad. La tasa de malignidad fue del 42%, siendo más frecuente el carcinoma papilar de tiroides. No hubo una relación entre los resultados de la BAAF y el resultado histopatológico definitivo ( $p > 0.05$ ); la sensibilidad fue muy baja (12.5%) ya que el índice de falsos negativos fue alto, la especificidad fue elevada (100%) dado que no se encontraron falsos positivos; el VPP fue del 100% y VPN de 61.1%. En cuanto a los hallazgos radiográficos, la presencia de microcalcificaciones, los bordes irregulares y el incremento en la vascularidad mostraron un aumento en el riesgo de malignidad (OR 4.5 IC 95% 0.57-35.52 para los dos primeros y OR de 4.4 IC 95% 0.6331.29 para el incremento en la vascularidad)<sup>7</sup>. De acuerdo con nuestro conocimiento no existe ninguna otra investigación a nivel nacional.

En 2013 Gupta y cols., publicaron un estudio realizado en el Hospital del Niño de Boston en colaboración con el Hospital de la Mujer *Brigham* que permitió la creación de una clínica multidisciplinaria pediátrica para nódulo tiroideo que ayudaría a implementar un plan de valoración estandarizada para estos pacientes. Ante la sospecha de nódulo tiroideo se realizaba medición de TSH, y en pacientes hipotirotrópicos se realizaba centellografía con  $I^{123}$ . A los demás pacientes se les realizaba US. Si con estos estudios se confirmaba la presencia de nódulo(s)  $> 1$  cm, se sometían a BAAF guiada por US. De 300 pacientes referidos por sospecha de nódulo, 125 tenían finalmente nódulo tiroideo  $> 1$  cm y 17 presentaron nódulos tiroideos autónomos. De los 125 con uno o más nódulos tiroideos  $> 1$  cm, se encontró que se presentaron comúnmente en adolescentes con una tasa mujer: hombre de 5.2. Salvo a los pacientes con lesiones puramente quísticas, al resto se les ofreció BAAF, la cual fue bien tolerada y sin sedación (excepto en 2 pacientes  $< 6$  años); no se reportaron complicaciones relacionadas a la biopsia. Se envió a cirugía a los niños con alteraciones citológicas y/o nódulos  $> 4$  cm. Al final, quedaron 28 pacientes diagnosticados con cáncer tiroideo (22%). Ni la edad, género, localización, presencia de tiroiditis de Hashimoto o número de nódulos por paciente estuvieron asociados a riesgo de cáncer de manera estadísticamente significativa. En el análisis de regresión logística de las características ultrasonográficas, las asociaciones independientes de tamaño del nódulo y contenido quístico con el cáncer, permanecieron sin cambios ( $p = .0007$  y  $.0001$ , respectivamente). Finalmente se reportaron 97 pacientes con



citología benigna, de los cuales 14 se sometieron a cirugía por múltiples razones; de éstos, sólo 1 presentó variante folicular de carcinoma papilar encapsulado, el resto fueron benignos. De los otros 83 pacientes en seguimiento anual con US, 9 fueron sometidos a otra biopsia en un lapso promedio de 3.2 años (rango de 1 a 9.8 años). De éste total de pacientes, sólo hubo 1 sospechoso por citología con histopatología final de variante folicular de carcinoma papilar<sup>3</sup>.

La ATA reconoce que no hay estudios clínicos, doble ciego, aleatorizados y controlados acerca del manejo de nódulo tiroideo y cáncer diferenciado. La información publicada hasta el momento viene de cohortes retrospectivas y con alto potencial de sesgo, por lo que esta organización se dio a la tarea de reunir en 2015 a un grupo de expertos para elaborar una guía de práctica clínica sobre el manejo de este padecimiento en niños de manera similar a la existente en adultos. Durante su desarrollo la Sociedad Pediátrica de Endocrinología participó con su respaldo y elaboración. En esta guía se enfatiza la necesidad de tratamiento especial para pacientes pediátricos ya que aunque el NT se presenta con menos frecuencia existe mayor probabilidad de malignidad (22-26% en niños vs 5-10% en adultos), además de que los niños con cáncer diferenciado de tiroides suelen tener con mayor frecuencia involucro de ganglios cervicales, extensión extratiroidea y metástasis pulmonares; estas son razones por las que el diagnóstico oportuno es aún más importante. A pesar de que haya mayor extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, existe menor riesgo de mortalidad específica para el cáncer (<2% en niños vs 5.8% a 15% en adultos). En la guía también se dan recomendaciones acerca del abordaje diagnóstico y manejo del nódulo tiroideo en edad pediátrica que se desglosaran a detalle dentro del marco teórico<sup>2</sup>.

Son pocas las publicaciones en idioma español (2 en revistas españolas, 1 chilena, 1 cubana) que se circunscriben a revisiones bibliográficas en las que se resume el manejo que debe proporcionarse a los pacientes pediátricos con nódulos tiroideos<sup>1,8-10</sup>.



## 5. MARCO TEÓRICO

La enfermedad nodular tiroidea comprende un amplio espectro de alteraciones. Diversas enfermedades tiroideas pueden presentarse clínicamente con un nódulo tiroideo; por lo tanto es una condición clínica y no una entidad patológica definida<sup>7</sup>.

### DEFINICIÓN

El nódulo tiroideo es el aumento focal de volumen o consistencia localizado en la tiroides, que se detecta mediante palpación o mediante estudios de imagen, cuyas características permiten su distinción del resto del parénquima<sup>6</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

Los nódulos tiroideos solitarios y los nódulos dominantes, en el contexto de bocio multinodular, constituyen un problema clínico común en la población adulta, representando la alteración tiroidea más frecuente. Aunque la mayoría de ellos son benignos, su incidencia aumenta con la edad. Su prevalencia depende de la población estudiada y el método de detección<sup>4</sup>. En el estudio Framingham se encontraron nódulos tiroideos clínicamente aparentes en 6.4% de las mujeres y en 1.6% de los varones, con una incidencia anual estimada de 0.001. En ese mismo estudio también se determinó que el riesgo de desarrollar un nódulo tiroideo es de 15%. En un periodo de observación de 15 años, ninguno de los pacientes desarrollo malignidad<sup>11</sup>. Hacia 1964, la prevalencia de nódulo tiroideo en la población mexicana era de 30 a 60%. Existen informes de localidades en las regiones altas del centro de la república mexicana en las que todos los habitantes, e incluso animales domésticos tenían bocio por deficiencia de yodo. A partir del decreto de yodación de la sal estipulado en ese año, la enfermedad nodular tiroidea fue disminuyendo en su presentación clínica<sup>6</sup>. De acuerdo al reporte de 2004 México es considerado por la Organización Mundial de la Salud como un país con aporte de yodo mayor al requerido<sup>12</sup>.



En 2011 la prevalencia de nódulo palpable en el valle de México fue de 1.4%; 5.9% correspondió a cáncer papilar de tiroides; y cuando se utilizó el ultrasonido como medio diagnóstico la prevalencia aumentó a 19.6%<sup>12</sup>. No hay reportes nacionales de la epidemiología del nódulo tiroideo en niños, aunque la cifra reportada en la literatura internacional oscila entre el 0.05-1,8% en niños y hasta 13% en adolescentes y adultos jóvenes<sup>1,2,8,10</sup>. En un estudio japonés en el cuál se utilizó ultrasonido de alta resolución en niños y adolescentes, se encontraron lesiones quísticas en 57% y nódulos sólidos en 1.65%<sup>2</sup>.

La distribución por sexos en adultos es de 5-6:1, con predominio del sexo femenino y con una proporción prácticamente constante tanto en estudios americanos como europeos<sup>4</sup>. La distribución por sexos en niños se reporta de 2.5-3.7:1 con predominio también del sexo femenino<sup>8,13,14</sup>.

A pesar de la baja prevalencia del nódulo tiroideo en la población pediátrica, la importancia de su detección oportuna reside en su mayor tasa de malignidad, con reportes en la literatura mundial de cuando menos 4 veces más riesgo que en adultos (4-70%, con promedio de 26% en la mayoría de las series)<sup>2,3,7,8,15,16</sup>.

## **ETIOPATOGENIA**

La etiología de la enfermedad nodular tiroidea es multifactorial. Se conocen algunos factores capaces de estimular la proliferación de células foliculares como interleucinas, IGF1, factores de crecimiento derivado de fibroblastos y de crecimiento epidérmico; sin embargo, el de mayor importancia es, indudablemente, la hormona estimulante de tiroides (TSH)<sup>6</sup>. Dado que los folículos tiroideos se remodelan de forma continua, se pueden desarrollar nódulos cuando estas señales de crecimiento producen hiperplasia o cuando una célula folicular presenta alguna mutación genética que le confiere crecimiento autónomo<sup>7</sup>. De igual forma, algunos factores ambientales se han relacionado con una mayor prevalencia: deficiencia de yodo, historia de tabaquismo, exposición a radiación ionizante, embarazo o ingestión de bociógenos naturales<sup>6</sup>.



## **FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo para el desarrollo de NT en niños son: sexo femenino, pubertad (la prevalencia aumenta con la edad), déficit de yodo, existencia de enfermedad previa tanto autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves) como congénita (hipotiroidismo secundario a dishormonogénesis, hemiagenesia tiroidea...), irradiación cervical previa (pacientes con linfoma de Hodgkin, acondicionamiento previo a un trasplante de médula ósea) e historia familiar de enfermedad tiroidea. Existen formas familiares y no familiares de bocio multinodular y síndromes y formas genéticas familiares de cáncer de tiroides<sup>1</sup>.

En niños sobrevivientes de cáncer con antecedente de radioterapia (RT) previa, especialmente por Linfoma Hodgkin, leucemia o cáncer de sistema nervioso central, se desarrollan nódulos tiroideos con una tasa de 2% anual y con un pico de incidencia a los 15-25 años después de la RT. Existe mayor riesgo a menor edad del paciente al inicio de la RT y con dosis mayor de 20-29 Gy.

En niños con tiroiditis autoinmune hay una prevalencia de nódulos tiroideos de hasta 30% por lo que cualquier asimetría tiroidea o NT palpable, debe ser estudiado de manera inmediata con US y BAAF<sup>2</sup>.

Son múltiples los síndromes genéticos que se asocian con nódulos tiroideos y mayor riesgo de cáncer tiroideo (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Síndromes tumorales hereditarios asociados con Nódulos Tiroideos/Carcinoma diferenciado de Tiroides (CDT)</b>		
<b>Síndrome Hereditario*</b>	<b>Gen (localización cromosómica)</b>	<b>Tipo de neoplasia tiroidea</b>
APC-asociada a poliposis (poliposis familiar adenomatosa, [PFA], PFA atenuada, síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot)	<i>APC</i> (5q21-q22)	Carcinoma papilar de tiroides (variante cribiforme-morular)
Complejo de Carney	<i>PRKARIA</i> (17q24.2) “ <i>CNC2</i> ”(2p16)	Bocio multinodular Adenomas foliculares CDT (papilar y folicular)
Síndrome <i>DICER1</i>	<i>DICER1</i> (14q32.3)	Bocio multinodular CDT
Síndrome <i>PTEN</i> de tumor hamartoma (Síndrome Cowden, Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Síndrome Proteus relacionado a <i>PTEN</i> , Síndrome similar a Proteus)	<i>PTEN</i> (10q23)	Bocio multinodular Adenomas foliculares CDT
Síndrome de Werner	<i>WRN</i> (8p12)	CDT (papilar y folicular)
<b>*Aunque el CDT también se ha reportado en pacientes con Síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndromes familiares de paragangliomas, Síndrome de Li-Faumeni, Síndrome de McCune-Albright y Síndrome de Peutz-Jeghers; no se ha aclarado si estos tumores son resultado directo de un defecto genético subyacente.</b>		
<i>Adaptado de Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 2015; 25(7): 716-759</i>		

## CLASIFICACIÓN

Numerosas enfermedades tiroideas se manifiestan clínicamente como NT. Existen nódulos de origen extratiroideo (quistes del conducto tirogloso, quistes o adenomas parotídeos, timo intratiroideo ectópico) que hay que diferenciar de los NT. En la tabla 2 se resumen algunos de los diagnósticos diferenciales.

Los NT pueden ser sólidos, quísticos o de naturaleza mixta. Además pueden ser solitarios o múltiples, dando lugar a una glándula multinodular que puede ser normal o hiperplásica (bocio multinodular). Del total de NT evaluados en adultos, entre el 5 y 10% son malignos. Con los datos aceptados tradicionalmente, el 75-80% de los NT en los niños son benignos (nódulos coloideos, hiperplasia nodular benigna, adenomas foliculares, quistes hemorrágicos o simples, abscesos, tiroiditis linfocitarias, bocio multinodular, agenesia de un lóbulo con hipertrofia del otro) y el resto son malignos (carcinoma, linfoma o metástasis). La causa más frecuente de NT solitario en la población pediátrica es el adenoma folicular. Un 95% de los





cánceres de tiroides en niños son carcinomas diferenciados a partir del epitelio (CDT), representando el carcinoma papilar (CPT) el histotipo maligno más frecuente (60% seguido de la variante folicular de CPT en 23% y del carcinoma folicular (CFT) en 10%). El 3-5% restante son carcinomas medulares (CMT). Los tumores indiferenciados o anaplásicos y otros (teratoma, sarcoma) son excepcionales en niños y adolescentes<sup>1</sup>.

<b>De Origen Benigno</b>	<b>De Origen maligno</b>	<b>De origen extratiroideo</b>
Adenoma autónomo funcionante	Carcinoma papilar	Quiste del conducto tirogloso
Bocio multinodular	Carcinoma folicular	Higroma quístico
Tiroiditis localizada (aguda o subaguda)	Carcinoma de células de Hürtle	Quiste paratiroideo
Tiroiditis de Hashimoto	Carcinoma medular	Enfermedad metastásica
Quiste tiroideo (simple o hemorrágico)	Carcinoma anaplásico	Aneurismas
Crecimiento compensatorio después de hemitiroidectomía	Linfoma primario de tiroides	Adenomegalias
Hemiagenesia tiroidea	Lesiones metastásicas a tiroides	Adenoma paratiroideo

*Adaptado de Rivera-Moscoso R y cols. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Revista de Endocrinología y Nutrición 2010;18(1):34-50*

## **ABORDAJE DIAGNÓSTICO**

El estudio del NT conlleva el objetivo principal de diferenciar la patología benigna de la maligna. Debe ser ordenado, secuencial y estandarizado. De ahí que se hayan propuesto varios algoritmos para su abordaje. La ATA en la guía de manejo publicada en 2015 para NT y CDT en niños, propone un algoritmo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento (Fig. 1) similar a la de adultos con consideraciones especiales acordes con esta población.

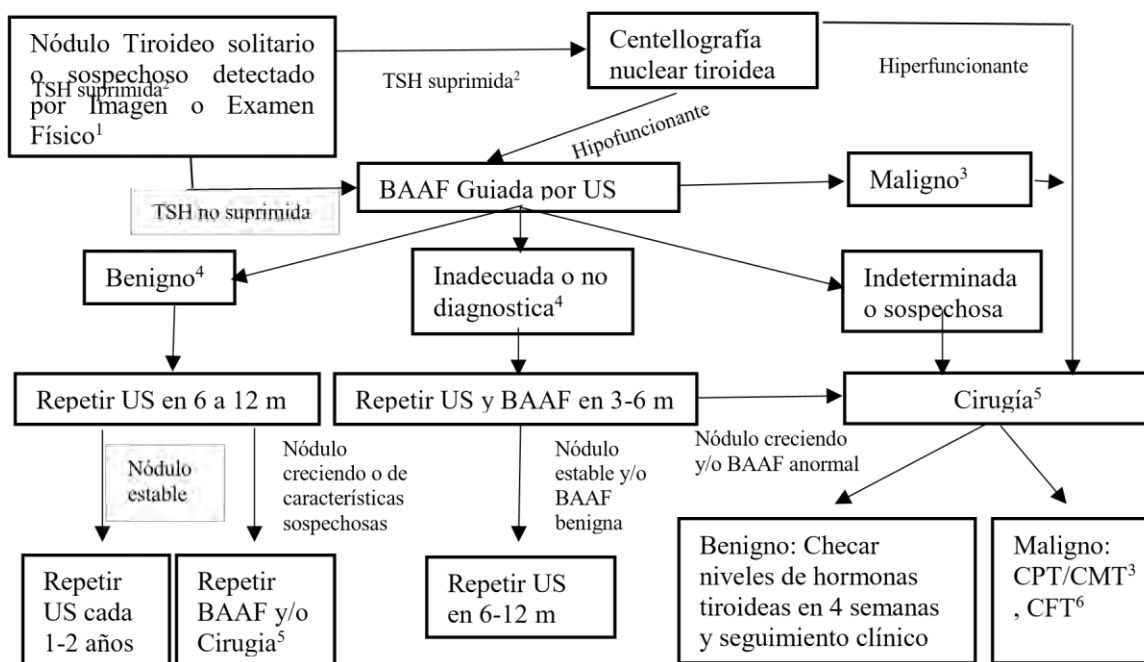


Fig 1. Adaptado de Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2015; 25(7): 716-759

Evaluación inicial, tratamiento y seguimiento del NT pediátrico. 1. Asume un nódulo sólido o parcialmente quístico  $\geq 1$ cm o un nódulo con características ultrasonográficas en un paciente sin factores personales para malignidad tiroidea. 2. Una TSH suprimida indica un valor por debajo de los límites bajos normales. 3. Se refiere a guías de manejo de carcinoma papilar de tiroides (CPT) o las guías de manejo de carcinoma medular de tiroides (CMT). 4 La cirugía siempre puede ser considerada basándose en hallazgos sospechosos de US, presentación clínica, nódulo  $>4$ cm, síntomas compresivos y/o preferencia de familiar/paciente. 5 Cirugía implica lobectomía con itsmectomía en la mayoría de los casos. Cirugía puede ser diferida en pacientes con nódulo autónomo e hipertiroidismo subclínico, pero la BAAF debe ser considerada si el nódulo tiene características sospechosas para CPT. Considerar cortes congelados transoperatorios para lesiones indeterminadas o sospechosas. Se puede considerar tiroidectomía total para nódulos sospechosos de malignidad por BAAF. 6. Considerar completar tiroidectomía total vs yodo radioactivo vs observación vs supresión de TSH basado en histopatológico final.

Es importante hacer algunas consideraciones específicas para cada apartado en la secuencia diagnóstica del NT.

**Historia clínica y exploración física:** permiten identificar los factores de riesgo para malignidad (Tabla 3). En la mayoría de los casos se presenta como una masa cervical asintomática autodetectada o encontrada a la palpación durante un examen rutinario o como “incidentaloma” (detección por estudio de imagen). Es necesario cuestionar los antecedentes personales y familiares, ya que hasta un 30% de los niños tienen antecedente de familiares con enfermedad tiroidea<sup>1</sup> y varios padecimientos tiroideos predisponen al desarrollo de NT o CDT (bocio, hipotiroidismo congénito, enfermedad de Graves). Estamos obligados a



interrogar antecedente de exposición a radiación, sustancias bociógenas, fármacos, lugar de residencia e ingestión de yodo. En algunos casos existen síntomas locales como dolor, tos, disfagia o disfonía. Se deberán interrogar síntomas generales de hipo o hiperfunción tiroidea, crecimiento rápido y datos de inflamación aguda aunque generalmente los nódulos suelen ser asintomáticos<sup>7</sup>.

<b>Historia personal</b>	Radiación o radioterapia, enfermedad tiroidea previa, asociación a otra patología: hiperparatiroidismo, feocromocitoma, neurogangliomas
<b>Historia familiar</b>	Cáncer de tiroides o síndrome relacionado
<b>Sexo</b>	Masculino
<b>Edad</b>	<10 ó >70
<b>Morfología</b>	Sólido. Crecimiento rápido. Consistencia dura. Fijo. Adenopatía cervical
<b>Clínica</b>	Disfonía, parálisis cordal, disfagia, disnea, metástasis
<b>Laboratorios</b>	Hipofunción tiroidea. Elevación de calcitonina. Marcadores positivos para malignidad en BAAF con resultados indeterminados.
<b>Ultrasonido</b>	Nódulo: sólido, hipoeoico, localización subcapsular, microcalcificaciones, bordes gruesos e irregulares, ausencia de halo periférico, aumento de vascularización central o vascularización caótica, altura>anchura, crecimiento extracapsular. Adenopatía: forma redondeada, microcalcificaciones, áreas quísticas, aumento de la vascularización periférica, ausencia de hilio graso.
<b>Gammagrafía</b>	Hipocaptante o frío
<b>Citología</b>	Características de malignidad
<b>PET-FDG</b>	Aumento de actividad metabólica
<b>Tratamiento supresor</b>	Crecimiento

Adaptado de Roldán-Martín, B. (2013). *Controversias en Endocrinología Pediátrica. Nódulos tiroideos en la infancia y la adolescencia*. Málaga, España. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pulso Ediciones, S.L.

En pacientes con alto riesgo de neoplasia tiroidea así como en aquéllos con antecedente de tiroiditis autoinmune, se sugiere realizar exploración física anual como parte del seguimiento y en caso de tener algún hallazgo positivo (aumento de volumen tiroideo o



adenopatía), entonces proceder a realizar ecografía de tiroides. No hay información a favor ni en contra que sugiera en éste grupo de pacientes, realizar US de rutina<sup>2</sup>.

Es fundamental la realización de exploración física completa que incluya peso, talla, desarrollo puberal y psicomotor. La obesidad es la causa más común de insulinoresistencia en niños y adolescentes. Se ha demostrado una asociación entre insulinoresistencia e hiperinsulinemia con mayor prevalencia de nódulos tiroideos y aumento del tamaño de la tiroides, que estaría relacionado con la acción bociógena de la insulina y el IGF-1. En un estudio descriptivo realizado entre 2011 y 2012 que incluyó 75 niños, se realizaron 51 ecografías de tiroides encontrándose un patrón heterogéneo (nódulos sólidos, pseudonódulos, quistes o alteraciones anatómicas del tiroides) en 10 pacientes (19.6%). En el 90% de los pacientes con patrón heterogéneo, se mostró hiperinsulinemia. Solo se encontraron 5 nódulos tiroideos (9.8%) en las ecografías realizadas. Cuando se evaluó la posible relación entre los pacientes con nódulo tiroideo e hiperinsulinismo, se encontró una relación positiva entre ambas variables en 80% de ellos<sup>17</sup>.

El examen físico debe realizarse en posición normal e hiperextensión. Esto permitirá valorar el tamaño, consistencia, fijación a planos profundos y presencia de adenopatías cervicales; el nódulo maligno suele ser duro y fijo<sup>1,7,8</sup>. La localización es variable, sin embargo en algunas series se ha encontrado mayor frecuencia de lesiones tiroideas en el lado derecho (68.4% en una serie de carcinoma tiroideo publicada en Niedziela 2000, Niedziela *et al.* 2004; 66.1% de las lesiones benignas). El istmo raramente está involucrado en el carcinoma. El tamaño del tumor no parece ser crítico para la predicción de malignidad, suelen variar de 1-5 cm, aunque la mayoría de los carcinomas suelen tener 1.5 cm de diámetro o más. Los nódulos >4 cm y parcialmente quísticos deben verse con sospecha moderada. Parece ser más importante la velocidad de crecimiento<sup>18</sup>.

**Exámenes de laboratorio:** De acuerdo al algoritmo de diagnóstico propuesto por la ATA en 2015, el primer paso para la evaluación de un NT solitario o sospechoso debe ser la medición de TSH; aunque en la literatura también se recomienda realizar la determinación de hormonas tiroideas<sup>2,7,18</sup>. Aunque existen autores que reportan que los niveles de éstas



hormonas no predicen probabilidad de malignidad<sup>18</sup>, un estudio realizado por McLeod et al y publicado en 2012 muestra datos que sugieren que pacientes con niveles séricos en los valores superiores de los rangos de referencia de TSH pueden tener mayor riesgo de presentar patología maligna<sup>19</sup>. A pesar de su papel para predecir cáncer o no, estos exámenes deberán realizarse en todo paciente con nódulo tiroideo a fin de normar conducta prequirúrgica, ya que los valores anormales deberán normalizarse antes de la cirugía<sup>18</sup>.

Durante el abordaje del nódulo tiroideo no se recomienda la medición rutinaria de Tiroglobulina (Tg), ha sido útil únicamente en el seguimiento de Carcinoma diferenciado de tiroides<sup>1</sup>.

La calcitonina es un marcador de la afección de las células C, puede detectar una hiperplasia de las mismas o un carcinoma medular de tiroides en un estadio inicial y así mejorar la sobrevivencia. Aunque las guías clínicas están a favor de realizar su medición sérica como parte del abordaje del nódulo tiroideo, no se recomienda el uso rutinario (por razones de costo/eficacia)<sup>1</sup>. El carcinoma medular de tiroides es muy poco frecuente en niños, sin embargo surge la cuestión de si los valores séricos de calcitonina deben practicarse en todos los niños con NT, ya que existe el riesgo de no detectarlo en una BAAF; Nedziela recomienda que en esta era de detección de neoplasia endocrina múltiple (NEM) la medición de calcitonina es obligatoria en los NT palpables, además que es obligatoria en formas familiares de nódulos tiroideos<sup>18</sup>. En un estudio de medición de calcitonina en niños y adultos sanos, se determinaron sus rangos de normalidad en niñas de  $<0.2-11.7\text{pg/mL}$  y  $<0.2-17\text{pg/mL}$  en niños. Los niveles no tuvieron cambios estadísticamente significativos al dividirlos por grupos etáreos. Los valores fueron menores a los mostrados en los adultos<sup>20</sup>, sin embargo los rangos de referencia no han sido ampliamente validados, especialmente en niños que tienen antecedente de enfermedad tiroidea, como la tiroiditis. Por ltanto la ATA concluye que se necesita más investigación para determinar la relación costo-efectividad de agregar la calcitonina como estudio rutinario en los niños con NT<sup>2</sup>.

Los anticuerpos tiroperoxidasa (AcTPO) se recomiendan en la evaluación de los nódulos tiroideos. Su detección es de gran importancia en la interpretación de los resultados



citológicos. Se reportan anticuerpos tiroideos en 25% de los pacientes con cáncer tiroideo. Se han encontrado títulos positivos de anticuerpos (AcTPO, Anticuerpos Anti Tiroglobulina, AcTg) más frecuentemente en el grupo con cáncer (20%, predominantemente AcTg) que en aquéllos con adenoma folicular (5%). Es importante remarcar que en estos pacientes la tiroides, salvo el nódulo, se presenta con características normales sin datos ultrasonográficos de inflamación linfocítica<sup>18</sup>. En la guía de la ATA 2015 no se menciona su empleo de forma rutinaria en el nódulo tiroideo<sup>2</sup>. En adultos mexicanos, se sugiere que en pacientes con TSH elevada es conveniente determinar los anticuerpos antiperoxidasa (antimicrosomales) y antitiroglobulina para apoyar el diagnóstico de tiroiditis autoinmune como causa de la disfunción tiroidea, ya que los hallazgos cervicales por palpación suelen ser variables. Se enfatiza la necesidad de tener en cuenta que el diagnóstico de tiroiditis autoinmune no descarta la posibilidad de cáncer de tiroides, aunque la hace menos probable; por ello, en el caso de un nódulo dominante o sospechoso aún en presencia de tiroiditis de Hashimoto, se debe continuar con la ruta diagnóstica que habitualmente se recomienda<sup>6</sup>; en las guías de la ATA para adultos (2009 y 2015) no se habla de la determinación de dichos anticuerpos en el protocolo diagnóstico de los nódulos tiroideos<sup>21,22</sup>.

**Ultrasonido:** Actualmente se considera como la primera línea en el diagnóstico del NT junto con la BAAF. Es necesario realizarlo en todos los pacientes con nódulo tiroideo, bocio multinodular o en casos de nódulo encontrado de forma incidental en tomografía o en resonancia magnética<sup>7,20-22</sup>

Los resultados del US no pueden ser aceptados como verdaderos positivos en cuanto a malignidad si se utilizan de manera aislada, sin embargo es muy útil combinado con datos clínicos y resultados de laboratorios. Ayuda a completar el protocolo diagnóstico y normar conducta subsecuente. Es seguro, simple, barato, libre de radiación y ampliamente disponible aunque se recomienda complementar con BAAF o gammagrafía. Se considera que el tumor es muy probablemente benigno si se visualizan lesiones múltiples, sólidas, iso o anecogénicas o si se aprecia halo periférico.



<b>Tabla 4. Características sonográficas de malignidad.</b>
1. Lesión solitaria sólida
2. Hipoecogénico
3. Localización subcapsular
4. Bordes irregulares de la lesión
5. Crecimiento invasivo (no compresión de tejidos adyacentes)
6. Naturaleza heterogénea de la lesión
7. Lesiones multifocales dentro de nódulo solitario
8. Microcalcificaciones (>2mm)
9. Vascularidad intranodular alta con Doppler (con TSH normal)
10. Ganglios cervicales sospechosos junto con NT

Las características típicamente descritas de malignidad se describen en la Tabla 4<sup>18</sup>. La ATA 2015 recomienda el US como primer método de elección en el diagnóstico, seguimiento y guía en la BAAF para NT, además establece que la evaluación por US debe ser similar a la de los adultos. En la ATA 2015 se utiliza una constelación compuesta de las características malignas para estratificar los NT por sospecha de malignidad. Una diferencia importante entre niños y adultos radica en que el tamaño del nódulo tiroideo en niños no es considerado importante como riesgo de malignidad porque el tamaño de la glándula varía con la edad. Por lo tanto en los pacientes pediátricos la decisión de realizar biopsia guiada por ultrasonido se basa principalmente en las características ultrasonográficas sin tomar en cuenta el tamaño<sup>2,20,21</sup>. En 2016, Lim-Dunham y colaboradores, publicaron un estudio en donde se revisaron por US 39 NT, valorándolos con la escala de estratificación de riesgo propuesta por la ATA (Tabla 5). En dicho estudio se confirma que dicho sistema de estratificación es un método apropiado y reproducible para estimar el nivel de sospecha de malignidad en los NT en niños<sup>23</sup>.

**Tabla 5. Categorías de riesgo de malignidad y características por US que las definen**

Nivel de Sospecha	Ecoceginidad	Composición	Margen	Foco ecogénico	Forma
Alta sospecha	Hipoecoico	Sólido o parcialmente quístico	Irregular, lobulado, extratiroideo	Microcalcificaciones, bordes calcificados	Más alto que ancho
Sospecha Intermedia	Hipoecoico	Sólido	Regulares	Sin microcalcificaciones	No más alto que ancho
Baja sospecha	Iso o hiperecoico	Sólido o parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas	Regulares	Sin microcalcificaciones	No más alto que ancho
Muy baja sospecha	Iso o hiperecoico	Espongiforme o parcialmente quístico	Regulares	Sin microcalcificaciones	No más alto que ancho
Benigno	Anecoico	Puramente quístico	Regulares	Sin microcalcificaciones	No más alto que ancho

Basado en las guías ATA 2015, Adaptado de Lim-Dunham JE. Ultrasound risk stratification for malignancy using the 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Pediatr Radiol* 2017; 47:429–436

**Gammagrafía tiroidea:** Proporciona información sobre la capacidad de captación de yodo del tejido tiroideo y por lo tanto, de su función. Permite valorar la actividad funcional en nódulos mayores a 1 cm y los clasifica en hiperfuncionantes (calientes), hipofuncionantes (fríos) y normocaptantes. Es de escasa utilidad para el diagnóstico de carcinoma aunque el riesgo de malignidad es mayor en nódulos fríos, sin embargo, en los niños el hallazgo de un nódulo caliente tampoco descarta cáncer tiroideo. Su indicación se establece una vez obtenidos los resultados de TSH. Es altamente recomendada en un paciente con supresión de TSH, dado que puede confirmar la naturaleza autónoma del nódulo y sugerir una lesión benigna, como adenoma tóxico<sup>7</sup>.

El yodo radioactivo ( $I^{123}$ ,  $I^{125}$ ,  $I^{131}$ ) se utiliza frecuentemente como radioisótopo y puede obtenerse una imagen de 4 a 24 horas después de su administración; puede ser acumulada activamente por la célula folicular de la glándula tiroides e incorporada de forma covalente en la tiroglobulina (captación). También se puede utilizar el Tecnecio 99 ( $Tc^{99m}$ ) de manera intravenosa y obtener imagen de tiroides a los 30-60 minutos después; éste radioisótopo es atrapado por las células foliculares pero no puede ser incorporado a la tiroglobulina por lo que no puede mimetizar de forma absoluta la función biológica del yodo; sin embargo son más rápidos, más disponibles y menos caros que los de yodo radioactivo, por lo que han reemplazado a estos últimos<sup>1,7</sup>. También se ha utilizado el Tecnecio





SESTAMIBI, el cual reporta una hipercaptación específica de nódulos malignos, siempre y cuando haya diferenciación de las células cancerígenas<sup>4</sup>.

Tanto en el algoritmo propuesto por la ATA en 2015<sup>2</sup> para niños como en el abordaje estandarizado propuesto por Gupta y colaboradores<sup>3</sup>, el gammagrama es el método de evaluación necesario para los pacientes con TSH suprimida.

**Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BAAF):** Es considerada en la actualidad como la piedra angular en la evaluación del NT y junto con el US, proporciona información importante en la diferenciación entre las lesiones benignas de las malignas y permite normar el manejo posterior.

De las herramientas diagnósticas preoperatorias la BAAF parece ser la más apropiada en el diagnóstico del NT. En adultos ya se ha establecido como prueba útil para diferenciar entre patología maligna y benigna; en la década de los 80s fue respaldada por la ATA como prueba apropiada de primera línea; por lo mismo, la BAAF ha logrado reducir significativamente el número de cirugías de tiroides, reportando diagnósticos preoperatorios de benignidad en muchos nódulos. Debido al alto riesgo de malignidad en niños, en muchos centros se acostumbraba la resección quirúrgica directa del nódulo (hemi o tiroidectomía total); en parte también por la falta de consenso en cuanto al uso de la BAAF pediátrica en NT. La literatura en población pediátrica es escasa y contradictoria, por lo que Stevens y colaboradores en 2009, realizaron un meta-análisis para valorar esta prueba diagnóstica. Concluyen que existe buena evidencia que demuestra que la BAAF es una prueba sensible y útil para descartar malignidad en los niños. La estimación general de Sensibilidad y especificidad fue de 94% (IC 95%, 86%-100%) y 81% (IC 95%, 72-91%), respectivamente. Asumiendo que el 20% de los nódulos son malignos, la exactitud, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor predictivo Negativo (VPN) fueron 83.6%, 55.3% y 98.2%; sin embargo se reconoce que es una herramienta operador dependiente y que la sensibilidad y especificidad dependerán de la destreza y experiencia tanto de quien toma la biopsia, como de quien la interpreta y reporta<sup>24</sup>. Actualmente se está realizando un protocolo de meta-análisis y revisión



sistemática más reciente, que promete arrojar resultados confiables con respecto a la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la BAAF<sup>25</sup>.

A nivel nacional, la BAAF en población pediátrica con NT ha sido escasamente estudiada, se cuenta con un estudio realizado por Jiménez-Villanueva y colaboradores en 1996, donde se muestran los resultados de la BAAF en niños y adolescentes con patología benigna de tiroides; en la serie únicamente se incluyeron 4 pacientes con nódulo tiroideo y no se reportaron sensibilidad o especificidad; aunque refieren que en los 4 pacientes con nódulo tiroideo se comparó la BAAF con el resultado histopatológico encontrando una sensibilidad y especificidad del 100%<sup>26</sup>. Se encontró además un trabajo de tesis realizado en 2013 diseñado para valorar la relación del BAAF con el resultado histopatológico definitivo en NT en pediatría. Se incluyeron 19 pacientes con NT con BAAF e histopatológico definitivo, los resultados no mostraron correlación entre la BAAF y resultado histopatológico, obteniendo una sensibilidad del 12.5%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 61%, y concordancia inter observador aceptable. Los resultados ecográficos no mostraron tampoco correlación con el resultado histopatológico maligno, sin embargo la presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares e incremento de la vascularidad confirieron mayor riesgo de malignidad<sup>7</sup>.

Actualmente se utiliza en diversas entidades clínicas tanto para diagnóstico como para tratamiento. Se recomienda realizarla en nódulos mayores de 1 cm sólidos e hipocogénicos en el US<sup>7</sup>. Aunque la ATA 2015 para niños recomienda no utilizar el criterio de tamaño para BAAF en niños, sino tomar como guía las características clínicas y radiológicas<sup>2</sup>. Por lo tanto deberá efectuarse en aquéllos nódulos de cualquier tamaño con características de malignidad por ultrasonido, nódulos de cualquier tamaño en pacientes con antecedente de irradiación a cabeza y cuello, antecedentes familiares de cáncer de tiroides o de neoplasia endócrina múltiple<sup>7</sup>.

Con base en la mayor proporción de nódulos malignos y la dificultad potencial para obtener pruebas repetidas, se sugiere efectuar BAAF guiada por ultrasonido en todos los pacientes pediátricos, particularmente en aquellos con lesiones quísticas complejas. Además



es importante considerar que la toma de biopsia altera las características sonográficas del NT, dificultando el seguimiento a corto plazo; por lo que para tener resultados confiables en una segunda BAAF se recomienda esperar por lo menos 3 meses para que los cambios por reparación no sean confusores en el resultado de la segunda biopsia<sup>2</sup>. Es esperable que un 10 a 15% de las muestras obtenidas por BAAF sean no diagnósticas o insuficientes.

Las complicaciones que se pueden presentar durante el procedimiento son poco frecuentes y de poca relevancia. La más común es el dolor, que habitualmente es moderado y limitado. Puede desarrollarse un hematoma leve aunque este no requiere tratamiento. La posibilidad de infección o diseminación de tumor tiroideo son muy raras<sup>27</sup>.

**Citología:** El informe citológico deberá ser descriptivo, y siempre que sea posible, concluir con un diagnóstico certero que ayude a la toma de decisiones. Los resultados se clasifican en diagnósticos (satisfactorios) o no diagnósticos (insatisfactorios). Una muestra satisfactoria debe incluir por lo menos 6 grupos de células foliculares benignas bien conservadas que contengan por lo menos 10 células por grupo. Aquí se pueden encontrar varias excepciones: si la muestra contiene abundante coloide se considera adecuada y benigna aún cuando no se identifiquen los seis grupos; una muestra con escasa celularidad y coloide abundante es un nódulo macrofolicular y, con casi toda seguridad es benigno. Se considera que la muestra es adecuada para evaluación si se logra realizar un diagnóstico específico (p. ej. Tiroiditis linfocitaria) o se observan atipias<sup>1</sup>.

El sistema Bethesda para Reporte de Citopatología Tiroidea provee un sistema relativamente preciso para el reporte de BAAF en tiroides. Es el método más exacto y sugerido por la ATA. Se describen en la Tabla 6 las categorías y riesgo de malignidad descritas en este sistema<sup>28</sup>. Aunque la mayoría de los estudios en adultos lo ha utilizado, solo algunos lo han analizado para el reporte de NT pediátrico. Un estudio publicado en 2016, muestra que este sistema es tan sensible y específico como en adultos, con 100% de exactitud diagnóstica en las categorías benigna y maligna<sup>29</sup>. En manos expertas, el porcentaje de muestras “no diagnósticas” en niños es del 1.9%.



<b>Categoría diagnóstica</b>	<b>Riesgo de malignidad</b>
<b>I. No diagnóstica o insatisfactoria</b> Quiste puro. Muestra acelular. Otros (sangre, coágulo...).	1-4%
<b>II. Benigna</b> Nódulo benigno (coloide...). Tiroiditis linfocitaria en el contexto clínico. Tiroiditis granulomatosa. Otros.	0-3%
<b>III. Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado</b>	5-15%
<b>IV. Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular</b> Especifica si tipo células de Hürthle (oncocítico).	15-30%
<b>V. Sospechosa de malignidad</b> Sospechosa de carcinoma papilar. Sospechosa de carcinoma medular. Sospechosa de carcinoma metastásico. Sospechosa de linfoma. Otros.	60-75%
<b>VI. Malignidad</b> Carcinoma papilar de tiroides. Carcinoma pobremente diferenciado. Carcinoma medular de tiroides. Carcinoma indiferenciado (anaplásico). Carcinoma de células escamosas. Carcinoma con características mixtas (específica). Carcinoma metastásico. Linfoma no-Hodgkin. Otros.	97-99%

Adaptado de Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19:1159-65.

Uno de los principales retos ha sido el establecimiento del diagnóstico diferencial entre lesiones benignas foliculares y carcinoma folicular de tiroides<sup>1</sup>. En un estudio publicado en 2013 por Smith y colaboradores, donde se correlacionan los hallazgos de la BAAF con los histológicos en 179 niños, observaron una citología indeterminada en 68 casos (63% con atipias/lesiones foliculares indeterminadas, 28% sospechosas de neoplasia folicular u oncocítica, 9% sospechosas de malignidad); durante el seguimiento, 48% de las citologías indeterminadas fueron malignas. De acuerdo a su reporte, la principal causa de hallazgo de



atipias/lesiones foliculares de significado indeterminado fue la muestra inadecuada y no diagnóstica, lo que limita la interpretación de los resultados y refuerza la necesidad de que la técnica sea realizada por personal experto<sup>30</sup>.

En la categoría I de Bethesda (poca celularidad o acelularidad folicular, mala fijación) el riesgo de malignidad en adultos es del 1-4%. En niños no existe información pero se sugiere nueva BAAF posterior a 3 meses para evitar atipias celulares por reparación. En los adultos el riesgo de malignidad en nódulos indeterminados es aproximadamente del 5 al 15% para la categoría III de Bethesda y de 15-30% para la categoría IV; sin embargo en niños los datos son limitados y sugieren que estas categorías indeterminadas en niños representan cerca del 35% de las citologías con un riesgo de malignidad de 28% para la categoría III y 58% para la categoría IV por lo que en ellos se recomienda cirugía (lobectomía vs. itsmectomía)<sup>2</sup>.

Aunque en adultos se ha visto que el análisis molecular en BAAF es una herramienta diagnóstica importante, no se puede hacer una recomendación formal para la población pediátrica aunque tiene un futuro prometedor<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

Son pocos los estudios que muestran los resultados del tratamiento del NT en niños. Una vez estudiado el NT, la citología por BAAF determina la conducta terapéutica a seguir (Fig. 1). En caso de ser benigno, se sugiere conducta expectante y observar el NT de manera periódica (palpación cervical, determinación de TSH y US); aunque en muchas instituciones se opta por la cirugía (nodulectomía, hemitiroidectomía o tiroidectomía total) ya que permite un diagnóstico histológico definitivo. El tratamiento para los NT con citología positiva (malignidad) es la misma que para carcinoma de tiroides (tiroidectomía total o casi total con linfadenectomía central seguida de tratamiento ablativo con radioyodo). En niños con nódulo autónomo o adenoma tóxico (TSH suprimida, gammagrafía tiroidea con hipercaptación en nódulo) se recomienda cirugía o ablación con yodo radiactivo<sup>1</sup>. Con respecto al manejo de este tipo de nódulos en niños, la ATA 2015 hace la consideración que hasta 30% pueden tener carcinoma diferenciado de tiroides por lo que la conducta sugerida es la cirugía; aunque en



niños asintomáticos con nódulos autónomos e hipertiroidismo subclínico se puede diferir la cirugía y realizar BAAF durante el seguimiento<sup>2</sup>. No se recomienda el uso rutinario de levotiroxina en pacientes eutiroideos con NT benignos diagnosticados mediante BAAF, sólo en pacientes con nódulos pequeños en zonas deficitarias de yodo<sup>1</sup>. Según la ATA 2015 no existen evidencias para recomendar o no el manejo con levotiroxina, aunque puede haber una disminución en el tamaño del nódulo con disminución del riesgo de formación de más NT en niños previamente radiados; en estos casos el crecimiento del nódulo debe hacer considerar re-evaluación o cirugía.

## SEGUIMIENTO

Es necesario el seguimiento a largo plazo del NT benigno con US seriados, ya sea con manejo expectante o si se realizó tiroidectomía parcial. En caso de aumento de volumen o características ultrasonográficas sugestivas de malignidad, se deberá repetir la BAAF<sup>1</sup>. En niños con citología benigna, hay que considerar que la tasa de falsos negativos es de 3-5% en estudios de niños y adultos, aunque puede ser más alta en lesiones de mayor tamaño. Estos pacientes deberán mantenerse en vigilancia con US seriados. Se considerará cirugía en aquéllos con aumento de tamaño (>5% en volumen, >20% en 2 dimensiones), síntomas compresivos, razones cosméticas, decisión de familiar/paciente o en nódulos mayores de 4 cm<sup>2</sup>.

En pacientes con alto riesgo de neoplasia tiroidea por antecedente de radiación, síndromes genéticos, neoplasias previas y niños con tiroiditis autoinmune, la ATA 2015 para niños recomienda exploración física anual y en caso de encontrar hallazgo positivo realizar US. No se inclinan ni a favor ni en contra de US de rutina<sup>2</sup>. Los nódulos tiroideos observados en niños con linfoma de Hodgkin que fueron tratados con radioterapia cervical, desaparecen hasta en un 15% de los casos durante su seguimiento (algunos son tratados con levotiroxina). Por lo tanto, se recomienda realizar seguimiento de este grupo de pacientes mediante palpación tiroidea y niveles séricos de TSH y T4 libre cada 6 meses durante 5 años y posteriormente en forma anual. Se deberá realizar una primera ecografía tiroidea después de los 3 años de tratamiento con RT y posteriormente cada año<sup>1</sup>.



## 6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la práctica clínica cotidiana el enfrentarse con un paciente pediátrico portador de un nódulo tiroideo representa un reto de diagnóstico, terapéutico y de seguimiento. Si bien es cierto que desde hace un par de años se cuenta con guías internacionales para su manejo, la baja frecuencia de este padecimiento constituye un desafío aun en los centros hospitalarios de referencia como el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A pesar de ser una patología poco frecuente, el nódulo tiroideo suele ser la presentación inicial del cáncer de tiroides en los niños; hasta en el 88-91% de acuerdo a algunos artículos de revisión<sup>14</sup>. Debido al mayor riesgo de malignidad asociado a los nódulos tiroideos en niños, y al rango tan amplio de prevalencia descrito en la literatura (desde 3 a 70% de cáncer en nódulos tiroideos en niños) es importante en primera instancia, realizar un estudio en la población para establecer cuál es la frecuencia de malignidad en el NT en nuestra institución. En segundo lugar, se debe conocer y aplicar el mejor algoritmo de manejo en los pacientes. El conocer cuáles son los estudios diagnósticos de inicio permitirá priorizar y agilizar el diagnóstico así como mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer tiroideo ya que la detección oportuna es muy importante en los niños, debido a que suelen tener mayor riesgo de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. Finalmente es importante contar con un equipo multidisciplinario experimentado, que conozca y siga los protocolos de manejo y reporte de estudios, ya que la falta de estandarización en el reporte e interpretación de los estudios diagnósticos entorpece el tratamiento y puede ocasionar mayor frecuencia de cirugía en patología benigna.



## **7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de cáncer de tiroides en los pacientes pediátricos con nódulo tiroideo valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 2006 a 2016?





## 8. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la incidencia de nódulo tiroideo en niños es baja, reportada entre 0.05% a 1.8%, éste suele ser la presentación inicial del cáncer de tiroides hasta en un 60% de los casos (hay series que reportan que hasta en el 91% de los pacientes).

Actualmente el carcinoma de tiroides es la patología endocrina maligna más frecuente en la población pediátrica. El diagnóstico y tratamiento tempranos mejoran el resultado, y este concepto puede ser aún más importante en niños quienes, comparados con los adultos, desarrollan con mayor frecuencia enfermedad ganglionar y metástasis pulmonares. La identificación precisa de nódulos benignos es una meta diagnóstica igualmente importante, ya que evita cirugías innecesarias y los riesgos inherentes al procedimiento quirúrgico.

En general son pocos los estudios en la literatura internacional que hablan acerca del NT en niños, desafortunadamente las series suelen ser pequeñas y retrospectivas por la naturaleza infrecuente de los NT en este grupo etario, además hay una gran variabilidad en los métodos diagnósticos y los criterios de inclusión.

Existen múltiples factores de riesgo tanto ambientales como genéticos, que influyen en la frecuencia de presentación de esta enfermedad, por lo que es importante estimar cual es la frecuencia de los nódulos tiroideos en la población pediátrica y su asociación con patología maligna; además se deben analizar las características clínicas de presentación y es fundamental revisar el abordaje diagnóstico en estos pacientes para mejorar los puntos débiles y brindar mejor tratamiento y pronóstico a los pacientes. A pesar de haber una mayor cantidad de información acerca del cáncer tiroideo en niños, e inclusive contar con investigaciones en desarrollo sobre el tema en nuestra institución, no se cuenta con un estudio en nuestro país en donde se reporten las características clínicas del NT pediátrico y la frecuencia del cáncer en el mismo.



## 9. OBJETIVOS

### A) OBJETIVO GENERAL

- ✚ Describir la frecuencia de cáncer de tiroides en los pacientes pediátricos con nódulo tiroideo valorados en nuestra institución en un periodo de 10 años.

### B) OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✚ Describir las características de presentación clínica del nódulo tiroideo en una población pediátrica mexicana.
- ✚ Analizar la frecuencia de asociación del nódulo tiroideo con otros padecimientos.
- ✚ Examinar el protocolo diagnóstico que se ha seguido en nuestra institución para el manejo de nódulo tiroideo.
- ✚ Cotejar los resultados citopatológicos obtenidos por BAAF y BAAF guiada por US contra los resultados histopatológicos definitivos.
- ✚ Comparar las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos benignos y malignos.
- ✚ Describir los factores de riesgo para el cáncer de tiroides en los pacientes pediátricos con nódulo tiroideo.



## 10. METODOLOGÍA

### TIPO DE ESTUDIO:

- Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo.

### DISEÑO DE ESTUDIO:

- Serie de casos.

### POBLACIÓN:

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de nódulo tiroideo valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre Enero de 2006 y Diciembre de 2016.

### CRITERIOS

#### *Inclusión:*

- Pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Edad  $\leq 18$  años.
- Ambos sexos.
- Pacientes que contaran con resultados de métodos diagnósticos utilizados para el nódulo tiroideo.



***Exclusión:***

- ✚ Pacientes con diagnóstico inicial de nódulo tiroideo realizado en otra institución y enviados para manejo de cáncer tiroideo a nuestra unidad.

**PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS**

- ✚ Desarrollo de instrumento para captura de datos versión impresa.
- ✚ Búsqueda de expedientes con diagnósticos de nódulo tiroideo, tumor benigno de tiroides, tumor maligno de tiroides, masa en cuello y bocio.
- ✚ Solicitud de autorización de préstamo de expedientes al Departamento de Enseñanza.
- ✚ Solicitud de préstamo de expedientes en área de Archivo Clínico y Bioestadística.
- ✚ Identificación de expedientes de pacientes con nódulo tiroideo (Nódulo solitario, nódulo como presentación inicial de cáncer tiroideo, nódulo dominante en bocio multinodular e incidentaloma).
- ✚ Revisión de expedientes con captura de información en instrumento impreso.
- ✚ Generación de base de datos digital (Excel y SPSS v.21).
- ✚ Se realizó análisis estadístico pertinente.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio implicó el análisis de datos del expediente clínico y no se tuvo contacto alguno con los pacientes. Por lo tanto, no se requirió realizar consentimiento informado alguno.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos



CAPÍTULO I Disposiciones Comunes Artículo 13 y 14. – En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Se considera un estudio categoría I: sin riesgo.

Los investigadores involucrados en este estudio se comprometieron a manejar con responsabilidad la información, así como a reportar verazmente los datos obtenidos en el informe final. Los datos serán utilizados para investigación y en caso de ser significativo, para publicación científica.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 21.0) en primer lugar se analizó la distribución de las variables para determinar la estadística a utilizar.

De las variables de estudio se realizó una estadística descriptiva por medio de las frecuencias, medidas de tendencia central (medianas) y de dispersión (proporciones).

Para describir los factores de riesgo para cáncer de tiroides en los pacientes con nódulo tiroideo se utilizó la  $X^2$  considerándose un valor estadísticamente significativo cuando se obtuvo una  $p < .05$ .

## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

*Definición de variable (Tabla 7):*

- Cualitativas: sexo, estado nutricional, antecedentes heredofamiliares de cáncer tiroideo y enfermedades autoinmunes, disfonía, disfagia, velocidad rápida de crecimiento, tiroiditis de Hashimoto, adenopatías cervicales, gammagrama con Tc99, gammagrama MIBI, lóbulo afectado, ecogenicidad, vascularidad periférica o central, microcalcificaciones, nódulo quístico, presencia de ganglios por US, toma de BAAF guiada por US, reporte citopatológico (Bethesda), toma de BAAF directa, reporte citopatológico (Bethesda), tipo de cirugía, presencia de cáncer en nódulo tiroideo, reporte histopatológico.



- Cuantitativas: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), meses de evolución, tamaño clínico, niveles séricos de TSH, T3T, T4T, T4L, anticuerpos anti TPO, anticuerpos anti tiroglobulina, tamaño del nódulo por US, número de nódulos

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Técnica	Unidad de medida	Escala de medición
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo a partir del nacimiento de un individuo medido en años	Cuestionario	Años	De intervalo
<b>Género</b>	Cualitativa dicotómica	Características fenotípicas biológicas que dividen al ser humano en hombre o mujer	Cuestionario	Masculino Femenino	Nominal
<b>Peso</b>	Cuantitativa continua	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, medida de la cantidad de masa de dicho cuerpo	Revisión de expedientes	Kilogramos	De razón
<b>Talla</b>	Cuantitativa continua	Estatura o altura de las personas	Revisión de expedientes	Metros	De razón
<b>IMC</b>	Cuantitativa continua	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, excesivo y la obesidad en adultos y niños.	Se calcula dividiendo el Peso (en kg) sobre Talla <sup>2</sup> (en m)	Kg/m <sup>2</sup>	De razón
<b>Estado nutricional</b>	Cualitativa ordinal	Es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes.	Se calcula con base en el IMC ubicado en percentilas para la edad según la OMS	Desnutrición (p<5), Eutrófico (p 5-<85), Sobrepeso p (85-95) Obesidad (p >95)	Ordinal
<b>Evolución en meses</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo, en meses, a partir de la aparición de la lesión según la apreciación de familiar y paciente, hasta el diagnóstico clínico	Revisión de expedientes	Meses	De intervalo
<b>Antecedentes heredofamiliares de cáncer tiroideo</b>	Cualitativa nominal	Historia de familiares paternos o maternos de cáncer de tiroides.	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
<b>Antecedentes heredofamiliares de enfermedad autoinmune</b>	Cualitativa nominal	Historia de familiares paternos o maternos con enfermedades autoinmunes	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
<b>Disfonía</b>	Cualitativa nominal	Alteración subjetiva en la calidad de la voz	Revisión de expedientes	Si No	Nominal



<b>Disfagia</b>	Cualitativa nominal	Alteración subjetiva en la mecánica de la deglución	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
<b>Velocidad rápida de crecimiento</b>	Cualitativa nominal	Aumento de volumen de masa tiroidea de manera rápida en un periodo corto de tiempo	Revisión de expedientes	Si No	Nominal

<b>Tiroiditis de Hashimoto</b>	Cualitativa nominal	Tiroiditis linfocítica crónica, trastorno autoinmune en el que anticuerpos dirigidos contra la glándula tiroidea llevan a inflamación crónica, corroborado con datos clínicos o paraclínicos o resultado histopatológico	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
<b>Tamaño clínico del nódulo tiroideo</b>	Cuantitativa continua	Medida (en cm) del diámetro mayor del NT en la exploración física	Revisión de expedientes	Centímetros	De razón
<b>TSH</b>	Cuantitativa continua	Concentración sérica de TSH al inicio de diagnóstico	Revisión de expedientes	mUI/mL	De razón
<b>T3T</b>	Cuantitativa continua	Concentración sérica de T3 total al inicio del diagnóstico	Revisión de expedientes	ng/dL	De razón
<b>T4T</b>	Cuantitativa continua	Concentración sérica de T4 total al inicio del diagnóstico	Revisión de expedientes	µg/dL	De razón
<b>T4L</b>	Cuantitativa continua	Concentración sérica de T4 libre al inicio del diagnóstico	Revisión de expedientes	ng/dL	De razón
<b>Anticuerpos anti tiroperoxidasa</b>	Cuantitativa continua	Concentración sérica de anticuerpos anti tiroperoxidasa	Revisión de expedientes	UI/mL	De razón
<b>Anticuerpos antitiroglobulina</b>	Cuantitativa continua	Concentración sérica de anticuerpos antitiroglobulina	Revisión de expedientes	UI/mL	De razón
<b>Adenopatías cervicales</b>	Cualitativa nominal	Hallazgo a la exploración física de adenopatías cervicales	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
<b>Gammagrama con Tc99</b>	Cualitativa ordinal	Reporte de gammagrama con Tecnecio 99 para valorar captación de radiofármaco por el nódulo tiroideo	Revisión de expedientes	Normal, Hiper captación, Hipocaptación	Ordinal
<b>Gammagrama con MIBI</b>	Cualitativa ordinal	Reporte de gammagrama con Tecnecio 99 MIBI para valorar captación de radiofármaco por el nódulo tiroideo	Revisión de expedientes	Normal, Hipermetabolismo, Hipometabolismo	Ordinal
<b>Tamaño del nódulo por Ultrasonido</b>	Cuantitativa continua	Medida (en mm) del diámetro mayor del NT en el reporte de ultrasonido	Revisión de expedientes	milímetros	De intervalo



Número de nódulos tiroideos	Cuantitativa discreta	Número de nódulos tiroideos encontrados por ultrasonido	Revisión de expedientes	Números arábigo-indicooccidental	Discreta
Lóbulo tiroideo involucrado	Cualitativa nominal	Lóbulo tiroideo en el que se localiza(n) el(los) nódulo(s) tiroideo(s)	Revisión de expedientes	Derecho, Izquierdo, Bilateral.	Nominal
Ecogenicidad	Cualitativa ordinal	Características ecogénicas del Nódulo tiroideo por US con respecto al resto del parénquima tiroideo	Revisión de expedientes	Hiperecogénico, Hipoecogénico, Isoecogénico	Ordinal
Vascularidad central	Cualitativa nominal	Aumento en la vascularidad central del nódulo tiroideo encontrado por US	Revisión de expedientes	Normal, Aumentada, No reportada	Nominal
Vascularidad periférica	Cualitativa nominal	Aumento en la vascularidad periférica del nódulo tiroideo encontrado por US	Revisión de expedientes	Normal, Aumentada, No reportada	Nominal
Microcalcificaciones	Cualitativa nominal	Presencia de imágenes hiperecogénicas <2 mm en NT por US	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
Nódulo tiroideo quístico	Cualitativa nominal	Características de nódulo quístico por US	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
Adenopatías detectadas por Ultrasonido	Cualitativa nominal	Presencia de adenopatías cervicales con características anormales	Revisión de expedientes	Sospechosos de malignidad, Inflamatorios, sin ganglios	Nominal
BAAF guiada por US	Cualitativa nominal	Toma de BAAF guiada por US	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
Resultado citopatológico	Cualitativa ordinal	Reporte citopatológico de la BAAF guiada por US	Revisión de expedientes	Clasificación de Bethesda: I, II, III, IV, V, VI	Ordinal
BAAF directa	Cualitativa nominal	Toma de BAAF sin ayuda de US	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
Resultado citopatológico	Cualitativa ordinal	Reporte citopatológico de la BAAF directa	Revisión de expedientes	Clasificación de Bethesda: I, II, III, IV, V, VI	Ordinal
Tipo de cirugía realizada	Cualitativa nominal	Extensión de la resección de la glándula tiroides y/o ganglios linfáticos durante la cirugía	Revisión de expedientes	Tiroidectomía total, hemitiroidectomía, tiroidectomía subtotal, tiroidectomía total con disección de cuello central, radical modificada o bilateral, tiroidectomía total con toma de biopsia de ganglio, Tiroidectomía total con traqueotomía	Nominal
Cáncer en nódulo tiroideo	Cualitativa nominal	Cuenta con reporte histopatológico de cáncer de tiroides	Revisión de expedientes	Si No	Nominal
Reporte histopatológico	Cualitativa nominal	Resultado histopatológico de la pieza quirúrgica	Revisión de expedientes	Clasificación histopatológica de las lesiones tiroideas benignas y malignas	Nominal





## 11. RESULTADOS

Durante los años de 2006 a 2016, el servicio de Endocrinología Pediátrica atendió un total de 1051 consultas de primera vez de patología benigna de tiroides. De éstas, 43 correspondieron a nódulo tiroideo, representando el 4.09% de las consultas de enfermedad tiroidea benigna. Durante el mismo periodo se otorgaron en promedio 4602 consultas de primera vez por año y las correspondientes a nódulo tiroideo representaron el 0.93%. En la tabla 8 se puede observar el número de consultas desglosado por años para las diferentes categorías de las consultas.

Tabla 8. Relación de consultas del servicio de Endocrinología pediátrica durante 10 años

Año	Total de Consultas	Consultas 1era Vez	Consultas por Patología tiroidea benigna	Consultas por Nódulo tiroideo
2006	143498	3661	86	4
2007	149042	3786	107	2
2008	145671	4001	85	3
2009	143942	3902	97	4
2010	144956	4013	90	2
2011	147738	4313	122	4
2012	147823	4280	97	4
2013	155101	4439	82	5
2014	161281	4785	79	5
2015	155046	4446	86	5
2016	153823	4397	120	5

Datos obtenidos del servicio de Bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se solicitaron al servicio de Bioestadística los expedientes clínicos con diagnósticos de Nódulo tiroideo, Tumor benigno de tiroides, Tumor maligno de tiroides, Masa en cuello y Bocio con el fin de identificar aquéllos con diagnóstico real de Nódulo tiroideo. De los 135 expedientes que contaban con esos diagnósticos se revisaron 105 (el resto no se pudo evaluar por no estar disponibles), quedando finalmente 41 con diagnóstico de nódulo tiroideo (como diagnóstico único, diagnóstico inicial de pacientes con carcinoma tiroideo, o diagnóstico de NT durante el seguimiento de patología tiroidea benigna). Al extraer los datos se registraron 42 nódulos tiroideos en 41 pacientes.



De los 41 pacientes, se observó una mediana para la edad de 13 años (rango de 3 a 18 años). A excepción de 1 paciente con edad menor de 5 años, el 81% fueron mayores de 10 años. 33 mujeres, 8 hombres, con distribución por sexo de 4.1:1. Un paciente femenino de 15 años 10 meses, con antecedente de cistadenoma seroso ovárico, presentó nódulo tiroideo con hipercaptación en gammagrama con MIBI por lo que se decidió hemitiroidectomía derecha con resultado histopatológico de adenoma folicular. Durante el seguimiento se observó desarrollo de nuevo nódulo tiroideo en lóbulo izquierdo y crecimiento del mismo por lo que se decidió hemitiroidectomía izquierda. Para fines de análisis se capturó como 2 casos de nódulo tiroideo. La mediana de tiempo de evolución antes del diagnóstico fue de 5 meses (rango de 0.5-36 meses) y la mediana del tamaño con bases clínicas fue de 4 cm (rango de 1-8 cm).

Con el peso y la talla obtenidos del expediente clínico se calculó el IMC (peso/talla al cuadrado) para cada paciente. El índice obtenido se ubicó en percentilas de acuerdo a las gráficas de la OMS de Percentilas del Índice de Masa Corporal por edad para niñas y niños<sup>31</sup>. Los pacientes se clasificaron en desnutridos ( $p < 5$ ), eutróficos ( $p 5-85$ ), con sobrepeso ( $p 85-95$ ) y obesos ( $p > 95$ ).

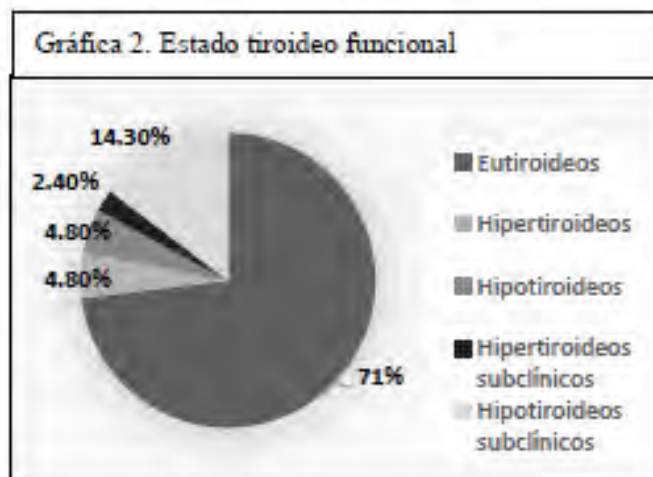
Los valores séricos de TSH, T3T, T4T y T4L se catalogaron como normales, elevados o disminuidos, considerando los rangos normales para la edad los descritos en la literatura internacional<sup>32</sup>. Posteriormente se agruparon con base en esos resultados como eutiroideos, hipertiroides, hipotiroideos, hipertiroides subclínicos e hipotiroideos subclínicos.

En las tablas 9 y 10 se muestran las medianas y rangos para los datos somatométricos y los resultados de las pruebas de función tiroidea. Las gráficas 1 y 2 muestran la distribución por estado nutricional y estado de la función tiroidea.

Variable	Mediana	Rango
Peso (kg)	46.600	14-90
Talla (m)	1.49	1.00-1.72
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20.85	12.5-34.7



Variable	Mediana	Rango
TSH (mUI/mL)	1.79	0.00-15.2
T3T ((ng/dL)	150.0	68.5-600
T4T (µg/dL)	7.82	4.73-24
T4L (ng/dL)	1.21	0.834-6
AcTPO (UI/mL)	245.0	0.41-1300
AcTg (UI/mL)	19.00	0.28-5000



Solamente 1 paciente refirió antecedente heredofamiliar de cáncer de tiroides y no perteneció al grupo de nódulo con cáncer. 2 pacientes tuvieron antecedente de enfermedad autoinmune. Más del 80% de los enfermos se presentaron asintomáticos, 2 con disfonía y 5 con disfagia. 7 pacientes con crecimiento rápido de la lesión y 9 con tiroiditis de Hashimoto. En la Tabla 11 se muestra la frecuencia de presentación de las variables en nódulos con patología benigna y maligna.



**Tabla 11. Comparación de frecuencia de presentación de variables en NT en patología maligna y benigna.**

VARIABLES		Pacientes con patología Maligna (n=24) [57.1%]* (n) (%)	Pacientes con patología Benigna (n=18) [42.9%]* (n) (%)
<b>GÉNERO</b>	FEMENINO	19/24 [45.2]	15/18 [35.7]
	MASCULINO	5/24 [11.9]	3/18 [7.1]
<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<5 AÑOS	1/24 [2.4]	0/18 [0]
	5-10 AÑOS	2/24 [4.7]	5/18 [11.9]
	>10 AÑOS	21/24 [50.0]	13/18 [31.0]
<b>AHF CÁNCER TIROIDEO</b>	SI	0/24 [0]	1/18 [2.4]
	NO	24/24 [57.1]	17/18 [40.5]
<b>AHF DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE</b>	SI	2/24 [4.8]	0/18 [0]
	NO	22/24 [52.3]	18/18 [42.9]
<b>DISFONÍA</b>	SI	0/24 [0]	2/18 [4.8]
	NO	24/24 [57.1]	16/18 [38.1]
<b>DISFAGIA</b>	SI	2/24 [4.8]	3/18 [7.1]
	NO	22/24 [52.3]	15/18 [35.7]
<b>CRECIMIENTO RÁPIDO</b>	SI	5/24 [11.9]	2/18 [4.8]
	NO	19/24 [45.2]	16/18 [38.1]
<b>TIROIDITIS DE HASHIMOTO</b>	SI	8/24 [19.0]	1/18 [2.4]
	NO	16/24 [38.1]	17/18 [40.5]
<b>TSH</b>	NORMAL	16/24 [38.1]	15/18 [35.7]
	ELEVADO	7/24 [16.6]	1/18 [2.4]
	DISMINUIDO	1/24 [2.4]	2/18 [4.8]
<b>ESTADO FUNCIONAL TIROIDEO</b>	EUTIROIDEO	16/24 [38.1]	15/18 [35.7]
	HIPOTIROIDEO	2/24 [4.8]	0/18 [0]
	HIPERTIROIDEO	1/24 [2.4]	1/18 [2.4]
	HIPOTIROIDEO SUBCLÍNICO	5/24 [11.8]	1/18 [2.4]
	HIPERTIROIDEO SUBCLÍNICO	0/24 [0]	1/18 [2.4]
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>	EUTROFICO	10/24 [23.8]	11/18 [26.2]
	SOBREPESO	4/24 [9.5]	2/18 [4.8]
	OBESIDAD	5/24 [11.9]	4/18 [9.5]
	DESNUTRICION	5/24 [11.9]	1/18 [2.4]
<b>AcTPO<sup>A</sup></b>	POSITIVOS	9/12 [21.4]	1/7 [2.4]
	NEGATIVOS	3/12 [7.1]	6/7 [14.3]
<b>AcTg<sup>B</sup></b>	POSITIVOS	9/15 [21.4]	1/8 [2.4]
	NEGATIVOS	6/15 [14.3]	7/8 [16.6]
<b>ADENOPATÍAS CERVICALES<sup>C</sup></b>	SI	2/24 [4.8]	2/18 [4.8]
	NO	19/24 [45.2]	16/18 [38.1]
<b>GAMMAGRAMA TC 99<sup>D</sup></b>	NORMAL	0/9 [0]	1/4 [2.4]
	HIPOCAPTANTE	7/9 [16.6]	3/4 [7.1]
	HIPERCAPTANTE	1/9 [2.4]	0/4 [0]
	IRREGULAR	1/9 [2.4]	0/4 [0]
<b>GAMMAGRAMA MIBI<sup>E</sup></b>	HIPOMETABOLISMO	0/6 [0]	2/5 [4.8]
	HIPERMETABOLISMO	6/6 [14.3]	3/5 [7.1]
<b>BAAF DIRECTA<sup>F</sup></b>	SI	7/24 [16.6]	3/18 [7.2]
	NO	17/24 [40.5]	15/18 [35.7]
<b>CLASIFICACIÓN DE BETHESDA</b>	I	1/7 [2.4]	0/3 [0]
	II	3/7 [7.1]	3/3 [7.1]
	III	0/7 [0]	0/3 [0]
	IV	0/7 [0]	0/3 [0]
	V	0/7 [0]	0/3 [0]
	VI	3/7 [7.1]	0/3 [0]

AHF: Antecedentes hereditarios, TSH: Hormona estimulante de tiroides, AcTPO: Anticuerpos tiroperoxidasa, AcTg: Anticuerpos antitiroglobulina Tc99: Tecnecio 99, BAAF: Biopsia por aspiración con aguja fina, \*Los porcentajes que se muestran son con respecto al total de nódulos tiroideos no con respecto a la n de cada grupo (patología benigna o patología maligna) A: Solamente se realizaron AcTPO en 19 de 42 pacientes. B: Únicamente se realizaron AcTg en 23 de 42 pacientes. C: Solamente se reportaron las adenopatías cervicales en 41 pacientes, el paciente faltante perteneció a la categoría de patología maligna. D: Se realizó Gammagrama con Tc99 en 13 pacientes. E: El Gammagrama con MIBI se realizó en 11 pacientes. F: La BAAF directa solamente se realizó en 10 pacientes.





Dentro de las comorbilidades asociadas se encontró un paciente con antecedente de distrofia muscular de Becker que posteriormente debutó con Nódulo tiroideo y calcitonina >2000 pg/mL (elevada) sometiéndose a Tiroidectomía total con reporte de cáncer medular. Más adelante se realizó diagnóstico de Neoplasia endócrina múltiple tipo 2B (NEM 2B). Se ubicaron otros dos pacientes con cáncer medular de tiroides que debutaron con nódulo tiroideo y elevación de calcitonina con diagnóstico posterior de NEM2B; y un paciente con cáncer medular de tiroides y NEM2A. Uno de los pacientes con NEM 2B tenía adicionalmente el diagnóstico de síndrome de Charcot-Marie-Tooth. Se encontraron en total cuatro pacientes con cáncer medular y NEM.

Un paciente tenía antecedente de Tumor de Wilms y abandono al tratamiento, con retorno a la institución a los 5 años de edad con nódulo tiroideo palpable clínicamente y con hipertiroidismo por laboratorio, por lo que aún sin estudios de imagen o BAAF se decidió realizar hemitiroidectomía; el reporte histopatológico final fue de Adenoma folicular. Un paciente que estaba en estudio por probable neurofibromatosis en otra institución, fue atendido en el servicio de Otorrinolaringología pediátrica de nuestra institución con diagnóstico de nódulo tiroideo. Se inició su protocolo con exámenes de laboratorio y ultrasonido y se envió a Endocrinología para continuar su manejo estableciéndose el diagnóstico de Síndrome de McCune-Albright debido a la presencia de displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz y manchas café con leche

Se reportaron dos pacientes con antecedente de Linfoma de Hodgkin, tratados con quimio y radioterapia. Durante su seguimiento ambos presentaron nódulo tiroideo por clínica; uno de ellos mostró ultrasonido con características de malignidad, lesión hipocaptante por gammagrama con Tc99 e hipermetabolismo en gammagrama con Tc99MIBI. Este paciente se sometió a tiroidectomía total y el reporte histopatológico fue de carcinoma papilar de tiroides con patrón folicular. El otro caso mostró ultrasonido con características de malignidad, anticuerpos positivos, BAAF por US institucional con reporte citológico Bethesda I, y BAAF extrainstitucional con reporte citopatológico de Bethesda VI. El paciente fue sometido a tiroidectomía total con reporte de carcinoma papilar de tiroides.



Dos nódulos tiroideos se catalogaron como incidentalomas; de estos una paciente con antecedente de meduloblastoma e hipotiroidismo adquirido primario. Durante el seguimiento se realizó US apreciando nódulo tiroideo; se realizó BAAF con reporte citopatológico Bethesda I, la cual se repitió a los 5 meses con reporte citopatológico Bethesda III por lo cual se decidió realizar tiroidectomía total con reporte histopatológico final de adenoma folicular. El otro paciente contaba con diagnóstico de hipertiroidismo y como parte de seguimiento se realizó US encontrando nódulo tiroideo y posteriormente BAAF guiada por US con citopatológico Bethesda VI, por lo que se decidió realizar tiroidectomía total con reporte de carcinoma papilar.

En relación a las enfermedades benignas tiroideas asociadas, hubo tres pacientes con antecedente de bocio con desarrollo de nódulo tiroideo por clínica o por estudios de imagen en quienes se decidió realizar tiroidectomía total, uno con reporte de adenoma folicular, otro con tiroiditis linfocítica crónica y otro con cáncer papilar de tiroides. Un paciente con antecedente de enfermedad de Graves en seguimiento desarrolló nódulo tiroideo, con hipertiroidismo demostrado por exámenes de laboratorio, anticuerpos positivos, gammagrama con aumento de la captación (nódulo autónomo), ultrasonido con reporte de nódulo derecho hipoecoico (no se describen el resto de las características) y BAAF guiada por US con citopatológico Bethesda I. En este caso se decidió realizar tiroidectomía total reportándose en el estudio histopatológico final carcinoma papilar de tiroides. Un paciente acudió a consulta por aumento de peso, alteraciones menstruales y caída de cabello, hipertiroidismo por laboratorios, ultrasonido de características malignas y BAAF guiada por US con citopatológico Bethesda II; se realizó tiroidectomía total con reporte de adenoma folicular.

Se registraron algunos otros casos especiales que vale la pena mencionar. En un paciente se encontró un nódulo hipervascular con necrosis central sin adenomegalias por tomografía, con gammagrama MIBI con hipometabolismo y reporte de BAAF directa con citopatológico Bethesda I, sin embargo se decidió realizar tiroidectomía subtotal por hallazgo de imagen con histopatología final de hiperplasia nodular adenomatosa. Otro paciente acudió con aumento



de volumen tiroideo con bases clínicas, US de características benignas; el reporte del gammagrama con Tc99 reportó tiroides aumentada de tamaño pero como variante anatómica normal. Un paciente mostró nódulo tiroideo con disfagia, características ultrasonográficas benignas, dos BAAFs por US con citopatológico Bethesda I pero con gammagrama Tc99MIBI con hipermetabolismo y captación intratorácica, por lo que se hizo tiroidectomía total con reporte de hiperplasia nodular adenomatosa. Un paciente con antecedente de remanente de arco branquial, post operado de resección del mismo con NT por clínica, US de características benignas BAAF por US con citopatológico Bethesda I, sin embargo presentó crecimiento rápido debido a un absceso cervical que fue drenado. Se repitió BAAF con reporte citopatológico nuevamente Bethesda I, se efectuó hemitiroidectomía derecha con adenoma folicular por histopatología definitiva. Otro paciente con nódulo tiroideo de 2 años de evolución, con ultrasonido de características malignas con BAAF por US Bethesda I, resultado de BAAF extrainstitucional Bethesda VI. Se llevó a cabo tiroidectomía total con disección central, encontrando cáncer papilar de tiroides con metástasis ganglionares. Una paciente con NT de un mes de evolución con crecimiento rápido, abordaje extrainstitucional (US benigno, gammagrama Tc99 con lesión hipocaptante) en quien se realizó gammagrama con Tc99MIBI en la institución el cual no fue concluyente, se procedió con tomografía en la cual se reportó probable adenoma con gran degeneración quística y adenomegalias. Ante la duda diagnóstica se efectuó una tiroidectomía total apreciándose nódulo hiperplásico de acuerdo al reporte final de histopatología. Únicamente un paciente en esta serie debutó con aumento de volumen tiroideo con adenomegalia cervical derecha concomitante, como estudio de imagen se optó por la tomografía y se decidió efectuar tiroidectomía total con disección central de cuello, el resultado histopatológico demostró carcinoma papilar de tiroides con invasión capsular y metástasis ganglionares.

No se realizó Ultrasonido en todos los pacientes. Lamentablemente no se reportaron todas las características descritas en la literatura como predictoras de malignidad en aquéllos en quienes se realizó. En la Tabla 12 se presentan las características reportadas y su frecuencia en patología benigna y maligna.



**Tabla 12. Comparación de frecuencia de presentación de características Ultrasonográficas del NT en patología maligna y benigna.**

<b>Tamaño de nódulo tiroideo por US: 24 mm (mediana), Rango 6 a 83 mm</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS</b>		<b>Pacientes con patología Maligna (n=24) [57.1%]</b>	<b>Pacientes con patología Benigna (n=18) [42.9%]</b>
<b>NÚMERO DE NÓDULOS</b>	UNO	11/21 [26.2]	10/13 [23.8]
	DOS	2/21 [4.8]	1/13 [2.4]
	MÚLTIPLES	8/21 [19.0]	2/13 [4.8]
<b>LÓBULO AFECTADO</b>	DERECHO	10/21 [23.8]	6/12 [14.3]
	IZQUIERDO	4/21 [9.6]	4/12 [9.6]
	BILATERAL	7/21 [16.6]	2/12 [4.8]
<b>ECOGENICIDAD</b>	HIPOECOGÉNICO	6/20 [14.3]	5/12 [11.9]
	HIPERECOGÉNICO	0/20 [0]	1/12 [2.4]
	HETEROGÉNEO	13/20 [31.0]	5/12 [11.9]
	ISOECOGÉNICO	1/20 [2.4]	1/12 [2.4]
<b>VASCULARIDAD CENTRAL</b>	NORMAL	10/18 [23.8]	3/12 [7.2]
	AUMENTADA	8/18 [19.0]	9/12 [21.4]
<b>VASCULARIDAD PERIFÉRICA</b>	NORMAL	4/18 [9.6]	5/12 [11.9]
	AUMENTADA	14 [33.3]	7/12 [16.6]
<b>MICROCALCIFICACIONES</b>	SI	14/20 [33.3]	4/12 [9.6]
	NO	6 [14.3]	8/12 [19.0]
<b>NÓDULO QUÍSTICO</b>	SI	7/19 [16.6]	5/13 [11.9]
	NO	11/19 [26.2]	8/13 [19.0]
	MIXTO	1/19 [2.4]	0/13 [0]
<b>GANGLIOS</b>	SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD	8/20 [19.0]	4/13 [9.6]
	INFLAMATORIOS	1/20 [2.4]	2/13 [4.8]
	SIN GANGLIOS ANORMALES	11/20 [26.2]	7/13 [16.6]
<b>BAAF GUIADA POR US</b>	SI	14/24 [33.3]	5/18 [11.9]
	2 BIOPSIAS <sup>A</sup>	1/24 [2.4]	4/18 [9.6]
	NO	9/24 [21.4]	9/18 [21.4]
<b>CLASIFICACIÓN DE BETHESDA</b>	I	8/15 [19.0]	3/9 [7.2]
	II	2/15 [4.8]	4/9 [9.6]
	III	0/15 [0]	0/9 [0]
	IV	2/15 [4.8]	0/9 [0]
	V	0/15 [0]	0/9 [0]
	VI	2/15 [4.8]	0/9 [0]
	I □ III	0/15 [0]	1/9 [2.4]
	II □ I	0/15 [0]	1/9 [2.4]
	I □ VI	1/15 [2.4]	0/9 [0]

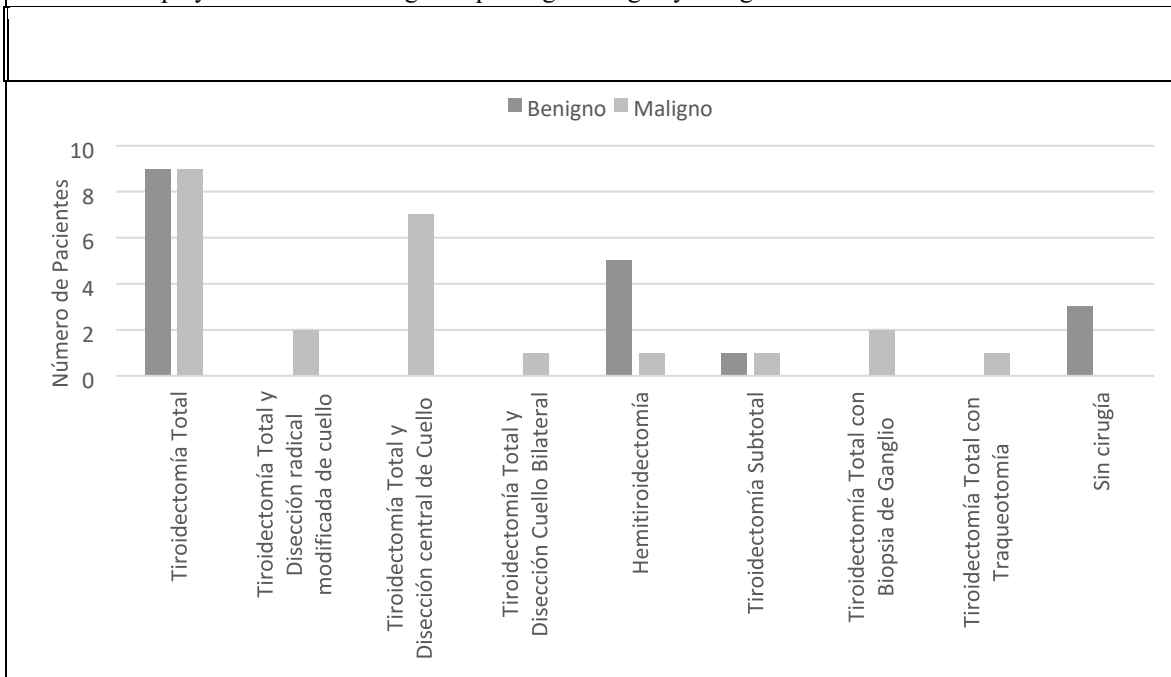
\*Los porcentajes que se muestran son con respecto al total de pacientes con nódulo tiroideo, no con respecto al total en cada grupo (patología benigna o patología maligna). A: De los 5 pacientes en quienes se realizaron 2 biopsias, en 3 el resultado citopatológico fue diferente en la segunda muestra, no se registró el tiempo de diferencia entre ambas tomas.

De los 42 nódulos evaluados, 39 fueron sometidos a intervención quirúrgica (se desglosan los diferentes tipos de cirugía y su frecuencia en la gráfica 3). El resultado histopatológico final en 24 (57.1%) correspondió a cáncer de tiroides, y 15 con resultado histopatológico benigno. 3 pacientes no se sometieron a cirugía pero por clínica y BAAF fueron considerados benignos (18 en total, 42.9%). En la gráfica 4 se enlistan todos los resultados histopatológicos obtenidos.

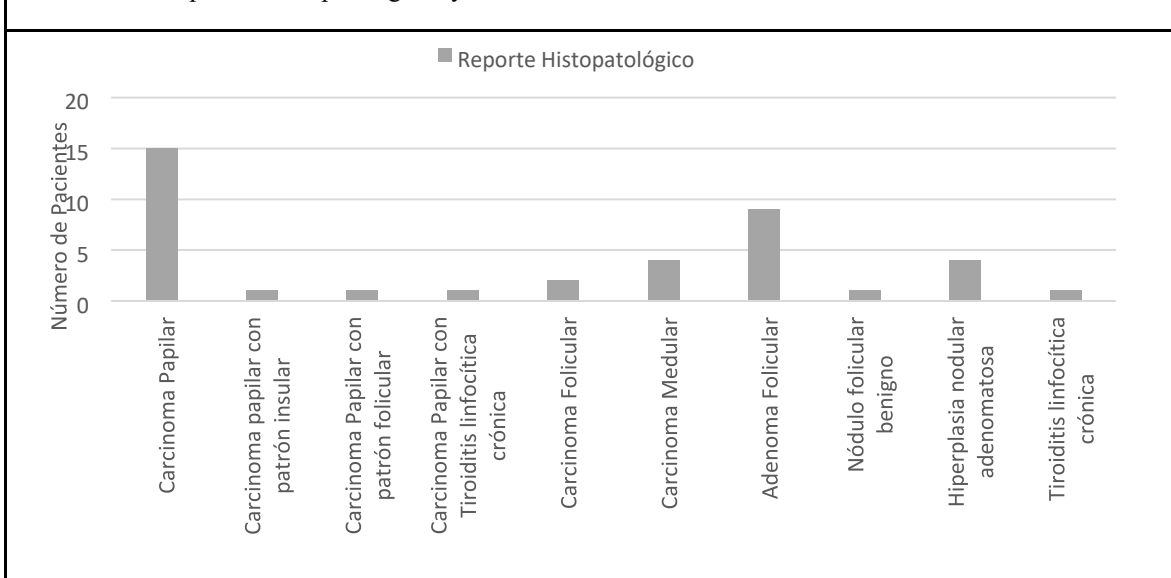




Gráfica 3. Tipo y frecuencia de cirugía en patología benigna y maligna.



Gráfica 4. Reportes histo patológicos y su frecuencia





Se encontraron 3 factores de riesgo y protección para el cáncer de tiroides en los pacientes con nódulo tiroideo (tabla 13):

<b>Tabla 13. Factores de riesgo y protección para cáncer de tiroides en NT pediátrico</b>			
<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>VALOR DE P**</b>	<b>VALOR (IC 95%)</b>	<b>FACTOR</b>
Tiroiditis de Hashimoto	.021	<b>1.833</b> (1.204 – 2.792)	De riesgo
AcTPO*	.008	<b>.370</b> (.144 – .955)	De protección
Ac Tg*	.022	<b>.513</b> (.275 – 956)	De protección
Gammagrafia con MIBI	.05	<b>3.00</b> (1.191 – 7.558)	De riesgo
Microcalcificaciones	.043	<b>4.667</b> (1.006 – 21.652)	De riesgo
* AcTPO: Anticuerpos tiroperoxidas, AcTg: Anticuerpos antitiroglobulina. ** p≤.05			



## 12. DISCUSIÓN

La mediana de edad de los pacientes de ésta serie fue de 13 años (rango de 3 a 18), lo que concuerda con lo reportado en la literatura. Se ha descrito que los pacientes del género masculino y edad <10 años, tienen mayor riesgo de malignidad<sup>2,3,13,18</sup>; en ésta serie solamente tuvimos 8 pacientes menores de 10 años, de los cuales 6 fueron niñas, 2 niños. De éstos últimos ninguno perteneció al grupo de patología maligna. Además únicamente hubo 5 pacientes masculinos con cáncer tiroideo, ninguno de ellos fue menor de 10 años. Esto concuerda con un estudio canadiense que no mostró diferencia estadísticamente significativa entre la edad de pacientes con nódulo tiroideo y patología benigna o maligna.<sup>16</sup> La mayoría de los pacientes con cáncer fueron del sexo femenino, con distribución por sexo de 4.1:1; lo cual concuerda con lo reportado por García Castillo y colaboradores en un estudio que habla de los factores de riesgo asociados a cáncer tiroideo avanzado, en el cual puntualizan que después de la pubertad las niñas tienen 4 veces mayor posibilidad de desarrollar carcinoma diferenciado de tiroides que los niños por la sensibilidad estrogénica de la glándula tiroides, en dicho estudio igual que en el nuestro, el cáncer de tiroides es más común en niñas de >10 años<sup>33</sup>.

Aun cuando se ha descrito como factor importante el antecedente heredofamiliar de cáncer de tiroides, en nuestro estudio solamente 1 paciente tuvo este antecedente y no pertenecía al grupo de pacientes con patología maligna. A pesar de que esto pueden deberse a múltiples factores, entre ellos la falta de recolección de datos al momento de la valoración inicial, falta de reportes en las notas del expediente y falta de minuciosidad al momento de recabar la historia clínica, este hallazgo se ha visto en otros estudios en los que la mayoría de los pacientes no presentan antecedentes heredofamiliares<sup>13,33</sup>. Dentro de los síndromes asociados con la presencia de cáncer de tiroides descritos previamente en la tabla 1, nosotros encontramos solamente 1 paciente con síndrome de McCune-Albright y como hallazgos un paciente con Síndrome de Charcot-Marie-Tooth y otro con antecedente de distrofia muscular de Becker, en los cuales no se han descrito asociaciones con cáncer tiroideo. Reportamos 4 pacientes con neoplasia endocrina múltiple (3 tipos 2B y 1 tipo 2A).



La mayoría de nuestros enfermos se mostraron asintomáticos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. Se ha sugerido que las adenopatías cervicales al momento del diagnóstico y el crecimiento rápido del nódulo pueden ser predictores de malignidad, esto no se corroboró en nuestro estudio ni en otras series<sup>16</sup>. Se reporta que la enfermedad de Graves predispone a la presencia de NT o carcinoma diferenciado de tiroides<sup>1</sup>, en nuestra serie 1 paciente con enfermedad de Graves en seguimiento desarrolló NT con cáncer de tiroides por lo que consideramos es importante dar seguimiento a estos pacientes e iniciar un abordaje diagnóstico temprano y adecuado en caso de encontrar NT<sup>1,2,8,13,33</sup>. Hay reportes que hablan de una frecuencia de hasta 30% de cáncer en nódulos tiroideos autónomos, por los que en pacientes hipertiroideos con lesiones sugestivas de cáncer por gammagrafía, se recomienda cirugía<sup>2</sup>; en nuestra serie solamente encontramos un paciente con nódulo autónomo y tuvo diagnóstico histopatológico de cáncer papilar de tiroides. Otro factor frecuentemente asociado al cáncer de tiroides en NT es el antecedente de radioterapia, en nuestra serie los 2 pacientes con este antecedente tuvieron reporte histopatológico final de cáncer papilar de tiroides. Llama la atención la baja frecuencia de pacientes con antecedente de radioterapia en una institución de tercer nivel como la nuestra, ya que hay series que reportan el antecedente de RT hasta en 76% de los niños con nódulo tiroideo<sup>13</sup>, lo cual es muy alto comparado con el 4.76% de nuestro estudio. No obstante, esto corrobora la importancia de dar seguimiento estrecho a esta población con exploración física por lo menos anual y ultrasonido al encontrar hallazgo positivo en la exploración física.

La tiroiditis de Hashimoto ha sido un factor de riesgo estudiado en múltiples estudios, en la mayoría de ellos se concluye que dicha enfermedad aumenta la prevalencia de nódulos tiroideos en niños hasta 30%<sup>2</sup>, aunque también puede producir cambios en la glándula que simulan NT tanto en niños como en adultos por lo que siempre se recomienda realizar ultrasonido antes de tomar decisión quirúrgica<sup>3</sup>. Hay estudios que reportan que la presencia de tiroiditis de Hashimoto aumenta la frecuencia de cáncer en nódulo tiroideo<sup>13</sup> mientras que otros reportan que no hay diferencias estadísticamente significativas que caractericen a esta enfermedad como factor de riesgo para la presencia de cáncer en NT<sup>33</sup>. Corrás y colaboradores reportaron en 2008, frecuencia de 9.6% de cáncer papilar de tiroides en 115



niños con TH con nódulo tiroideo<sup>34</sup>. En este estudio, con el análisis estadístico aplicado se encontró que la presencia de tiroiditis de Hashimoto es un factor de riesgo para presentar cáncer de tiroides cuando el paciente tiene un nódulo tiroideo.

Como se comentó previamente, hay un estudio argentino en el que se evaluó la relación entre el nódulo tiroideo y la hiperinsulinemia, encontrando una asociación del 80%. De acuerdo a este estudio la frecuencia de nódulo tiroideo en pacientes con obesidad infantil aumenta hasta el 19.6%<sup>17</sup>. Aunque no se encontró que estadísticamente representara un factor de riesgo para la presencia de cáncer en nódulo tiroideo en nuestra serie nuestro estudio, llama la atención que el 37.5% de los pacientes con NT en esta serie se encontraban en las categorías de sobrepeso y obesidad. Sería interesante en un futuro realizar un estudio prospectivo para analizar esta correlación.

Se ha descrito una mayor frecuencia de lesiones tiroideas del lado derecho<sup>18</sup>. Aunque no se realizó análisis estadístico que corroborara este dato, observamos de acuerdo al ultrasonido mayor frecuencia de lesiones del lado derecho con 16 nódulos derechos (10 malignos, 6 benignos), 8 izquierdos (4 benignos y 4 malignos) y 9 bilaterales (7 malignos, 2 benignos)

En la mayoría de las series los pacientes con NT se reportan como eutiroideos, lo cual corresponde con lo encontrado en este estudio. No obstante que se realizó la clasificación en grupos dependiente de los resultados de las pruebas de función tiroidea, ninguna de las categorías utilizadas resultó ser factor de riesgo para presencia de cáncer en NT. Hay un estudio que reporta datos que muestran que pacientes con niveles séricos de TSH en los terciles superiores de los rangos de referencia pueden tener mayor riesgo de malignidad<sup>19</sup>, sería interesante estudiar dicha correlación en un estudio futuro, ya que al ser la TSH uno de los primeros estudios en solicitarse en el protocolo diagnóstico del NT y ser además un estudio barato, ampliamente disponible y fácil de realizar, el que fuera factor predictor de riesgo de malignidad podría mejorar y optimizar el diagnóstico de malignidad en nódulo tiroideo.



Los anticuerpos antitiroideos se sugieren por algunos autores como parte importante de la evaluación de los NT, ya que se han encontrado positivos en pacientes con cáncer tiroideo hasta en 20% comparado con sólo 5% en adenoma folicular<sup>18</sup>. A pesar de esto la guía de NT y CDT en niños de la ATA 2015 no recomienda su uso rutinario en los pacientes con nódulo tiroideo<sup>2</sup>. Sin embargo en nuestro estudio según el análisis estadístico, el tener anticuerpos antitiroideos negativos es factor de protección para cáncer tiroideo a pesar de la presencia de NT.

Con respecto a las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos, solamente se encontró en éste estudio que la presencia de microcalcificaciones es factor de riesgo para presencia de cáncer de tiroides en NT. Sin embargo, debemos aclarar que al hacer la revisión de expedientes observamos una falta de protocolización en los reportes de ultrasonido de los nódulos tiroideos, reportando sólo algunos las características completas que se han asociado con malignidad, en ninguno de los nódulos se reportan las características de los bordes del mismo. Además, no a todos los pacientes se les hizo ultrasonido, por lo que los resultados del análisis deben tomarse con reserva. Sería de gran utilidad que en el servicio de Radiología se contara con una herramienta impresa que incluyera todas las características asociadas con malignidad o benignidad, para que al enfrentarse a un paciente con NT siempre se cumpliera con un protocolo de reporte de US. Además valdría la pena clasificar los hallazgos ultrasonográficos de acuerdo a la escala propuesta por la ATA (Tabla 5), ya que se ha demostrado que es un método apropiado y reproducible para estimar el nivel de sospecha de malignidad en los NT pediátricos<sup>23</sup>.

Con respecto a la gammagrafía con Tc99MIBI, a pesar de que solamente se realizó en 11 pacientes, de acuerdo al análisis estadístico el contar con un resultado positivo en este estudio (lesiones tiroideas con hipermetabolismo) es un factor de riesgo para la presencia de cáncer en nódulo tiroideo; sin olvidar que la captación de este radiofármaco depende de que haya células tiroideas diferenciadas en la lesión.

En la literatura se ha descrito que aproximadamente un 10-15% de las BAAF's serán no diagnósticos (Clase I de Bethesda)<sup>27</sup>, de éstas se espera que hasta 48% resulten malignas<sup>28</sup>.



En éste estudio en las biopsias directas solamente 1 correspondió a la clase I de Bethesda. Sin embargo, para las 24 biopsias guiadas por ultrasonido que se realizaron, 12 fueron no diagnósticas (50%) y 6 clase II de Bethesda. De esas 18 biopsias, 10 pacientes tuvieron un diagnóstico final de cáncer. Aunque no se realizó análisis estadístico para calcular la sensibilidad y especificidad de la BAAF ya que no es el objetivo del estudio, llama la atención el número elevado de muestras no diagnósticas aun cuando se utilizó el ultrasonido como guía para la toma de biopsia, que se ha establecido que aumenta la sensibilidad y especificidad de dicho estudio en la población pediátrica. A pesar de que hay estudios que concluyen que la clasificación de Bethesda es adecuada para el reporte citopatológico de los nódulos tiroideos en niños<sup>29</sup>, en la gran mayoría de los reportes citopatológicos de los pacientes de este estudio no se empleó dicha clasificación.

En cuanto a la distribución de histotipos de cáncer de tiroides, nuestros resultados concuerdan con los descritos en la literatura, siendo el carcinoma papilar de tiroides el más frecuente. El carcinoma medular se ha descrito en algunas series que se presenta en 3-5% de los pacientes, en nuestra serie la frecuencia de este tipo histopatológico fue de 16.7%, hay otras series que reportan una frecuencia similar de 17%<sup>35</sup>. La cirugía más frecuentemente realizada fue la tiroidectomía total seguida de la tiroidectomía total con disección de cuello, esto se encuentra en concordancia con lo reportado en la literatura<sup>36</sup>.

La frecuencia de malignidad en nódulo tiroideo en pacientes pediátricos en nuestro estudio fue de 57.1%, reporte de series desde 3-70%. Considerando un riesgo en adultos de 10-15%, según nuestros datos el riesgo es 4-5 veces mayor en niños que en adultos; en la literatura se ha sugerido un riesgo desde 1.6 a 4 veces mayor<sup>3</sup>. Los factores relacionados con la gran variabilidad reportada en la literatura son las muestras generalmente pequeñas de pacientes, la diferencia en los criterios de inclusión y la edad > de 18 años, en algunos estudios hasta 21. Los centros hospitalarios de tercer nivel como el nuestro pueden sobreestimar la frecuencia de cáncer por el tipo de población y por sesgo de referencia.



### 13. CONCLUSIÓN

La frecuencia de cáncer en nódulo tiroideo en la población pediátrica de nuestra institución durante el periodo de 2006 a 2016 fue de 57.1%, lo cual representa aproximadamente 5 veces el riesgo que se ha reportado para adultos.

Los factores de riesgo para cáncer en nódulo tiroideo en niños reportados en nuestra serie fueron la presencia de tiroiditis de Hashimoto, gammagrafía con Tc99MIBI positiva (lesiones hipermetabólicas) y presencia de microcalcificaciones en el ultrasonido. El factor de protección para cáncer de tiroides, a pesar de tener nódulo tiroideo, fue la negatividad de los anticuerpos antitiroideos. Sin embargo ya que no todos los estudios se realizaron en todos los pacientes, los resultados deben tomarse con reserva.

Es necesario un protocolo estandarizado para abordaje diagnóstico e interpretación de estudios que permitan el manejo correcto del nódulo tiroideo en niños que eviten cirugías innecesarias y favorezca el tratamiento oportuno a los pacientes con cáncer tiroideo.





## 14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo tiene un alto riesgo de sesgo por la adquisición de datos. Dado que los pacientes fueron valorados en un periodo de 10 años, los protocolos diagnósticos variaron durante ese lapso de tiempo por lo tanto los datos obtenidos de los pacientes no son uniformes y es difícil obtener una conclusión certera dada la heterogeneidad del abordaje diagnóstico y de tratamiento.

No se pudieron revisar todos los expedientes ya que muchos se encontraban no disponibles en bodega por el tratarse de expedientes antiguos, esto pudo subestimar la frecuencia de este padecimiento. La frecuencia de nódulo tiroideo por año obtenida para la consulta de Endocrinología Pediátrica se basó en los datos estadísticos de las consultas de primera vez del servicio, esto puede igualmente subestimar la frecuencia del NT ya que no se registrarían los nódulos tiroideos desarrollados en la evolución de enfermedades tiroideas benignas como la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto.

El tamaño de la muestra es pequeño. No se realizaron todos los estudios diagnósticos en todos los pacientes y no hay un protocolo de reporte de estudios que se haya llevado que permita obtener datos uniformes de todos los pacientes.

Al tratarse de un centro de tercer nivel se puede sobreestimar la frecuencia de cáncer de tiroides en los NT pediátricos por sesgo de referencia y por tratarse de población pediátrica con patologías menos frecuentes y con mayor riesgo de cáncer tiroideo.



## 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de Inicio (mes /año) Febrero 2017	MES					
	2017					
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
<b>Actividad</b>						
Selección del tema de investigación	X					
Revisión de la literatura	X					
Elaboración de instrumento de recolección de datos (digital e impresa)	X					
Revisión de expedientes y captura en base de datos		X	X	X		
Análisis y procesamiento de los resultados					X	
Redacción final de proyecto					X	X
Entrega de proyecto						X



## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roldán-Martín B. (2013). Nódulos tiroideos en la infancia y la adolescencia. En: Castaño LA, presidente. Controversias en Endocrinología Pediátrica. Málaga, España. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pulso Ediciones, S.L, 2013:13-32
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2015; 25(7): 716759
3. Gupta A, Ly S, Castroneves LA et al. A Standardized Assessment of Thyroid Nodules in Children Confirms Higher Cancer Prevalence Than in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2013; 98(8):3238–3245
4. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento del Nódulo Tiroideo, México: Secretaria de Salud, 2009.
5. Kunz MW y cols. Nódulo tiroideo. *An Med (Mex)* 2010; 55 (4): 195-206
6. Rivera-Moscoso R y cols. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010;18(1):34-50
7. García Gutiérrez, M. Biopsia aspiración con Aguja Fina y su relación con el resultado histopatológico definitivo en nódulo tiroideo en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico de Occidente, IMSS. Disponible en la base de datos electrónica de tesis de la UNAM.
8. Oyarzábal M, Chueca M, Berrade S. Nódulo tiroideo en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011; 2(Suppl):53-57.
9. Ugarte F, García H, Codner E. Nódulo tiroideo en el niño. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1256-1257
10. Pérez C. Enfoque terapéutico de algunas enfermedades del tiroides en Pediatría. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2012;23(3):281-290



11. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-40
12. Hurtado-López LM y cols. Prevalencia de nódulo tiroideo en el valle de México. *Cir Cir* 2011;79:114-117
13. Baş V et al. Thyroid nodules in children and adolescents: a single institution's experience. *J Pediatr Endocr Met* 2012; 25(7-8): 633–638
14. Scholz S et al. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: a 35-year single institution experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2011; 46, 437–442
15. Halac I, Zimmermann D. Thyroid Nodules and Cancers in Children. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:725–744
16. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule (CaPTN) Study Group. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: an evaluation of current management practices. *Journal of Pediatric Surgery* 2008;43: 826–830
17. Chiarpenello J et al. Complicaciones endocrinometabólicas de la obesidad en niños y adolescentes. *Rev Med Rosario* 2013; 79: 112-117
18. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 427–453
19. McLeod DS et al. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A systematic review and dose-response Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8):2682-2692
20. Verga U, Morpurgo PS, Vaghi I, Radetti G, Beck-Peccoz P. Normal range of calcitonin in children measured by a chemiluminescent two-site immunometric assay. *Horm Res.* 2006;66:17-20.
21. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* 2009; 19 (11): 1167-1214



22. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* 2016; 26(1): 1-133
23. Lim-Dunham JE. Ultrasound risk stratification for malignancy using the 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Pediatr Radiol* 2017; 47:429–436
24. Stevens C. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 2009; 44: 2184–2191
25. Lai SW, Roberts DJ, Rabi DM, Winston KT. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy for detection of malignancy in pediatric thyroid nodules: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2015;4:120
26. Jiménez-Villanueva CH et al. Biopsia tiroidea por aspiración con aguja fina en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996, 53(6): 294-299
27. Polyzos SA et al. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review *Clinical Endocrinology*, 2009; 71: 157–165
28. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009; 19:1159-65.
29. Pantola C, Kala S, Khan L, Pantola S, Singh M, Verma S. Cytological diagnosis of pediatric thyroid nodule in perspective of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Cytol* 2016; 33: 220-223.
30. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol*. 2013; 57:341-8.
31. Percentiles del Índice de Masa Corporal por edad. Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción (2000). de Salud <http://www.cdc.gov/growthcharts>
32. Lahoti A, Frank GR. Laboratory Thyroid Function Testing: Do Abnormalities Always Mean Pathology? *Clinical Pediatrics* 2013;52(4):287–296



33. García-Castillo LA, Bahena-García AL, Sánchez-Sánchez LM, Palacios-Saucedo GC. Factores asociados a estadios avanzados de cáncer tiroideo en pacientes pediátricos de una UMAE del noreste de México. *Gac Med Mex.* 2015;151:726-30.
34. Corrias A, Cassio A, Weber G et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(6):526-531.
35. Zeoli G, Carracedo M, Desiderio A, Saccoliti M, Giuseppucci J. Tiroidectomías en la infancia. *Rev. de Cir. Infantil.* 2001; 11(3):184-187
36. Scholz S, Smith JR, Chaignaud B, Shamberger RC, Huang SA. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: a 35-year single institution experience. *Journal of Pediatric Surgery.* 2011; 46:437–442