



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

"SENSIBILIDAD DE LA BIOPSIA DE TIROIDES AUTOMATIZADA CON AGUJA DE CORTE COMPARADA CON BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN NÓDULOS TIROIDEOS CITOLÓGICAMENTE INDETERMINADOS"

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ROMERO TORRES KAREN ANDREA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. HERNÁNDEZ GARCÍA IRMA

CO-TUTORES:

DR. HERNÁNDEZ MARTÍNEZ ALEX FRANCISCO

DR. PAREDES MANJARREZ CARLOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

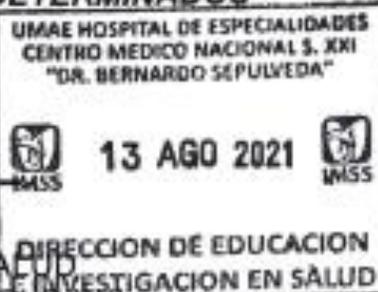
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

"SENSIBILIDAD DE LA BIOPSIA DE TIROIDES AUTOMATIZADA CON AGUJA DE CORTE COMPARADA CON BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN NÓDULOS TIROIDEOS CITOLÓGICAMENTE INDETERMINADOS"



M. en C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



M. en C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA
TUTOR PRINCIPAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



DOCTOR
ALEX FRANCISCO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ
CO-TUTOR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE FERNANDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CRI 023 2017002

FECHA Martes, 25 de mayo de 2021

Dra. Irma Hernández García

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SENSIBILIDAD DE LA BIOPSIA DE TIROIDES AUTOMATIZADA CON AGUJA DE CORTE COMPARADA CON BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA EN NÓDULOS TIROIDEOS CITOLÓGICAMENTE INDETERMINADOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-059

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

ATENTAMENTE

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

Imprimir

IMSS

SEGURO SOCIAL Y BENEFICIOS SOCIALES

Tabla de contenido

RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	28
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
CRITERIOS DE SELECCIÓN	29
TAMAÑO DE MUESTRA.....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
DEFINICIÓN DE VARIABLES	34
ASPECTOS ÉTICOS.....	38
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	63
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	64

RESUMEN

Antecedentes: Los nódulos tiroideos se identifican como lesiones diferentes al resto del parénquima glandular, cuya incidencia se ha incrementado en los últimos años debido el uso extensivo de los estudios radiográficos. El riesgo global estimado de malignidad es del 10%. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) se considera el estudio de referencia cuyo reporte citológico se realiza de acuerdo al sistema de clasificación Bethesda en su última edición, el cual consta de 6 categorías. La clase Atipia de significado incierto (AUS) / Lesión folicular de significado incierto (FLUS) ó Bethesda III, así como la clase Bethesda IV o también llamada Neoplasia folicular son consideradas como categorías indeterminadas representando el área gris de la citología, con una prevalencia estimada del 25-30% y que confiere un riesgo de malignidad que va de 10-30% y 24-40% respectivamente. La conducta propuesta incluye la cirugía diagnóstica sin embargo, a lo largo del tiempo se han desarrollado nuevas herramientas tales como elastografía, análisis molecular y biopsia automatizada con aguja de corte que permiten estimar el riesgo de malignidad. Esta última ha sido implementada especialmente en nódulos tiroides no concluyentes, bajo el concepto de que la arquitectura histológica es mayormente representativa, al incluir la cápsula del nódulo ofreciendo mayor especificidad, menor tasa de falsos negativos y de resultados no diagnósticos. Se cree que en un centro hospitalario de alta demanda como el nuestro, resultaría oportuno implementar estrategias complementarias que sean accesibles, de bajo costo y efectivas con la finalidad de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Objetivo: Conocer la sensibilidad del uso de la biopsia con aguja de corte dirigida por ecografía comparada con la biopsia por aspiración con aguja fina en nódulos tiroideos citológicamente indeterminados, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Material y métodos: Se incluyeron en el estudio pacientes referidos a nuestra Institución bajo el diagnóstico de nódulo tiroideo con reporte citológico previo obtenido por BAAF clasificado como indeterminado (Bethesda III y IV). Aquellos que reunieron los criterios de inclusión, previo consentimiento informado fueron sometidos a biopsia de tiroides automatizada con aguja de corte (BAG) así como a nueva BAAF del nódulo ejecutadas por un solo radiólogo. Se determinó la sensibilidad de ambos métodos para el diagnóstico de malignidad en esta categoría indeterminada. Resultados: Se incluyó un total de 15 pacientes, la mayoría mujeres, 93.3% pertenecientes a la categoría Bethesda IV. Solo 4 pacientes de esta categoría fueron sometidos a cirugía diagnóstica con tiroidectomía total: 2 con reporte de carcinoma de tiroides, el resto fue adenoma folicular. La BAAF reportó una sensibilidad y especificidad de 100% en el diagnóstico de malignidad, comparada con la BAG que reportó una sensibilidad y especificidad de 50%. No hubo correlación entre el resultado de la BAG y BAAF, tampoco con la clasificación ACR-TIRADS ni con elastografía por ondas de corte. Conclusiones: Bajo la principal limitación de nuestro estudio de no contar con el reporte histopatológico de la mayoría de los pacientes, se demostró que realizar biopsia con aguja de corte (BAG) no resulta más sensible en el diagnóstico de malignidad que repetir la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) en un centro como el nuestro en el que no se dispone de otras herramientas con mayor exactitud diagnóstica tales como el análisis molecular.

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No. de Cuenta Correo electrónico Matrícula	Romero Torres Karen Andrea 5533211997 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina, Ciudad Universitaria Medicina, Endocrinología 309265058 andreatoorres55@gmail.com 97372581
2. Datos de los Asesores	
Investigador principal: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Hernández García Irma irmah4679@gmail.com 10456708
Investigadores asociados: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Hernández Martínez Alex Francisco alexfernandezm@gmail.com 10957979
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Paredes Manjarrez Carlos pancreaman@gmail.com 11181826
3. Datos de la Tesis	
Título No de páginas Año Número de registro	<i>SENSIBILIDAD DE LA BIOPSIA DE TIROIDES AUTOMATIZADA CON AGUJA DE CORTE COMPARADA CON BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA EN NÓDULOS TIROIDEOS CITOLÓGICAMENTE INDETERMINADOS</i> 2021 R-2021-3601-059

MARCO TEÓRICO

Nódulo tiroideo

Los nódulos tiroideos (NT) constituyen una entidad endocrinológica que ha incrementado su incidencia en los últimos años, identificados como lesiones diferentes del resto del parénquima glandular en los diversos estudios de imagen.

Su prevalencia varía de acuerdo con el método de detección, 4-7% mediante exploración física hasta 30-67% con el ultrasonido de alta resolución, mostrando correlación con la edad al identificarse en 42% en los pacientes jóvenes frente a un 76% en población adulta mayor¹. La mayoría de los NT se presentan como una lesión solitaria, el riesgo de multinodularidad se incrementa en mujeres, con una probabilidad 3 a 4 veces mayor². El 10% de ellos pueden ser malignos, especialmente este riesgo se presenta en aquellos pacientes con antecedente de exposición a radiación ionizante, historia familiar de cáncer tiroideo, o asociados con síndromes hereditarios tales como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2, Síndrome de Cowden, poliposis adenomatosa familiar o complejo de Carney.³

Un metaanálisis correlacionó un alto riesgo de malignidad en pacientes del sexo masculino e historia de radiación en cabeza y cuello.⁴ Diversas observaciones identifican que la incidencia del cáncer de tiroides diferenciado (CDT), se ha incrementado en las últimas tres décadas, lo que se atribuye a una mayor detección incidental de NT's asintomáticos identificados por el uso extendido del ultrasonido (US), situación que impacta en algunos reportes con muy altas prevalencias no esperadas y como resultado situaciones de sobretreatmento con altos costos, no asociado a mayor mortalidad específica hasta el momento.⁵

Ultrasonido y sistemas de clasificación

En la evaluación de cualquier NT es importante tomar en cuenta sus datos clínicos y del laboratorio al analizar las pruebas de función tiroidea.

El US se recomienda en todos los pacientes con NT, ya que identifica su localización, tamaño y ciertos datos que nos orienta a decidir que NT debe ser sometido a biopsia por riesgo de malignidad.

Las características del US que se evalúan son: composición, ecogenicidad, forma, márgenes y presencia de focos ecogénicos, su suma conforman diversas escalas de clasificación y con estas se predice el grado de sospecha de malignidad. Las características ultrasonográficas asociadas a malignidad se muestran en la tabla 1 e incluyen: composición sólida, hipoecogenicidad (en comparación con el parénquima tiroideo sano) o marcada hipoecogenicidad (similar al de los músculos adyacentes), márgenes irregulares o infiltrativos, más alto de ancho y presencia de microcalcificaciones. Por el contrario, un nódulo puramente quístico o de consistencia esponjiforme (apariencia quística en más de la mitad del volumen) tiene baja probabilidad de malignidad.⁶ Un meta análisis que incluyó la evaluación de 18,288 NTs reveló que en malignidad confirmada el hallazgo ultrasonografico de mayor especificidad, es un tamaño más alto que ancho (0.93), por el contrario en nódulos benignos, la apariencia esponjiforme resaltó ser el de mayor especificidad (0.99).⁷

Las clasificaciones más empleadas en la práctica clínica son: ATA (American Thyroid Association), K-TIRADS (Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System) y ACR-TIRADS (American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System), como se muestran en la tabla 2.

En nuestra institución se utiliza con mayor frecuencia el sistema ACR-TIRADS, mismo que fue utilizado en un estudio observacional realizado en el año 2016 en nuestro centro y que incluyó 64 pacientes con NT, encontrando una sensibilidad de 80%, especificidad de 91%, VPP de 75% y VPN 93%.⁸ Se han realizado múltiples análisis comparativos entre las 3 clasificaciones mencionadas, uno de ellos incluyó 902 nódulos con una tasa de malignidad de 30% y encontró que el sistema ATA y K-TIRADS poseen mayor sensibilidad para el diagnóstico de cáncer (95-100%) pero menos especificidad que el ACR-TIRADS (69%).⁹ Recientemente una revisión sistemática comparó el rendimiento diagnóstico en 14,867 NT's de la clasificación ACR-TIRADS vs ATA, con una sensibilidad de 0.84 vs 0.89 y especificidad de 0.65 vs 0.46 respectivamente, añade que de 5 estudios que compararon las tres clasificaciones mencionadas, K-TIRADS fue la de mayor de sensibilidad 0.89 pero con especificidad muy baja de 0.23.¹⁰

Tabla 1. Hallazgos ultrasonográficos de los nódulos tiroideos	
Hallazgos sugestivos de benignidad	Hallazgos sospechosos de malignidad
Halo uniforme alrededor del nódulo	<i>-Hallazgos específicos</i>
Predominantemente quístico	Microcalcificaciones
Avascular	Extensión más allá de los márgenes tiroideos
Glándula tiroidea con nódulos múltiples	Metástasis a ganglios linfáticos cervicales
	Más alto que ancho en plano transversal
	Marcadamente hipoecogénico
	<i>-Hallazgos menos específicos</i>
	Ausencia de halo alrededor del nódulo
	Margen poco definido o irregular
	Sólido
	Vascularidad central incrementada

Tabla 2. Sistemas de clasificación ultrasonográfica de nódulo tiroideo e indicación de biopsia				
SISTEMA	VARIABLES	CATEGORÍA	% MALIGNIDAD	INDICACIÓN DE BIOPSIA
ATA	Composición, ecogenicidad, márgen, forma, focos ecogenicos	Benigna	0	No biopsia
		Muy bajo riesgo	<3%	>2 cm
		Bajo riesgo	5-10%	1.5 cm
		Riesgo Intermedio	10-20%	>1 cm
		Riesgo Alto	70-90%	>1 cm
ACR-TIRADS	Composición, ecogenicidad, forma, márgen, foco ecogenico.	Benigno TIRADS 1	<2%	No biopsia
		Sin sospecha TIRADS 2	<2%	No biopsia
		Sospecha leve TIRADS 3	5%	>2.5 cm
		Sospecha moderada TIRADS 4 (4A, 4B, 4C)	5-20%	>1.5 cm
		Sospecha alta TIRADS 5	>20%	>1 cm
K-TIRADS	Composición, ecogenicidad, características de malignidad	Sin nódulo (1)	-	-
		Benigno (2)	<3%	<2 cm
		Baja sospecha	3-15%	>1.5 cm
		Sospecha intermedia	15-50%	>1 cm
		Alta sospecha	>60%	>1 cm

Biopsia por aspiración con aguja fina

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ha sido la técnica de elección desde 1980, reemplazando a la biopsia con aguja larga por su facilidad de realización, rendimiento diagnóstico y mínimas complicaciones. El principal objetivo clínico es identificar tumores malignos que requieren cirugía. Ofrece alta especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de malignidad.³

Con base en los hallazgos del ultrasonido y el tamaño del nódulo, cada sistema de clasificación establece indicaciones puntuales para realizar biopsia, como se muestra en la tabla 2, precisando el diagnóstico citológico en la evaluación del nódulo.

Clasificación Bethesda

El sistema de reporte citopatológico utilizado en la biopsia de tiroides es la clasificación Bethesda, con la actualización realizada en 2017, que incluye 6 categorías, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Sistema de clasificación citológica Bethesda 2017		
Clase Bethesda	Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad
Bethesda I	No diagnóstica (insatisfactoria)	5 – 10 %
Bethesda II	Benigno	0 – 3 %
Bethesda III	Atipia de significado incierto ó Lesión folicular de significado incierto	10 – 30%
Bethesda IV	Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	24 – 40%
Bethesda V	Sospecha de malignidad	50 – 75%
Bethesda VI	Malignidad	97 – 99%

A comentar que la categoría II se reporta como NT benigno, con un valor predictivo negativo para malignidad de 96.3%, por el contrario la categoría VI al tratarse de malignidad confirmada posee un valor predictivo positivo de 98.6%. La categoría III, que incluye dos subcategorías: atipia nuclear y lesión folicular de significado incierto, posee un riesgo de malignidad de 10-30%, es referida también como resultado indeterminado al no poder garantizar su etiología benigna ni tampoco con suficientes características de malignidad, representando el área gris

de la citología, el cual corresponde con casi el 15 al 40% de todos los resultados citológicos y usualmente requieren complementación diagnóstica para definir el plan terapéutico. Por su parte, la categoría IV, denominada neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular, según algunas referencias bibliográficas también forma parte de la categoría indeterminada, con un riesgo de malignidad de 25-40%. En términos generales y para fines de esta tesis, nos referiremos al nódulo citológicamente indeterminado como aquel que pertenece a la categoría Bethesda III ó IV, con una prevalencia global de 25-30%.¹¹

Conducta diagnóstica en Bethesda III

Las guías clínicas internacionales recomiendan con base en los datos clínicos y ultrasonográficos considerar repetir la biopsia con aguja fina en aquellos nódulos diagnosticados de forma inicial como categoría III, (AUS/FLUS) no obstante, aunque su repetición consigue diagnosticar 60-80% de los casos, también es alto el número de resultados repetidamente inconclusos, que incluyen tanto no diagnósticos (Bethesda I) como indeterminados (Bethesda III), estimándose hasta en un 49.1% de los casos.¹² Ante resultados repetidamente indeterminados o no concluyentes obtenidos por la BAAF o mediante estudio molecular (cuyo principal inconveniente es su alto costo), se sugiere vigilancia o lobectomía diagnóstica, especialmente en aquellos con alta sospecha de malignidad, lo que impacta al incrementar riesgos y costos de la cirugía e involucra asumir que el resultado histopatológico definitivo en la mayoría de los casos es benigno, así como la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas, tales como parálisis cordal o hipoparatiroidismo postquirúrgico.³

Conducta diagnóstica en Bethesda IV

De manera similar a la categoría anterior, la conducta sugerida en aquellos nódulos clasificados como Bethesda IV es realizar lobectomía diagnóstica, ya que la biopsia con aguja fina es incapaz de diferenciar entre carcinoma folicular y adenoma folicular puesto que el diagnóstico certero se establece con el análisis histopatológico que permite identificar invasión capsular y/o vascular. Si tomamos en cuenta que en esta categoría el riesgo de malignidad estimado es del 25 a 40%, se concluye que el 60-75% de los casos sometidos a cirugía diagnóstica resultarán benignos, por tanto el diagnóstico citopatológico por BAAF resulta un área gris.¹³ La decisión entonces del manejo quirúrgico requiere considerar las características ultrasonográficas, factores de riesgo del paciente, características clínicas del nódulo, el riesgo anestésico-quirúrgico, las comorbilidades coexistentes y sin duda, el deseo del paciente.¹⁴

Análisis Molecular

El análisis molecular basado en la secuenciación genética y la expresión de ARN mensajero ha cobrado gran importancia en la evaluación de NT en los últimos años, precisamente en dichas categorías llamadas indeterminadas, ya que permite identificar la presencia de mutaciones asociadas a malignidad y con ello la necesidad de un tratamiento más radical. Con base en esto, el cáncer papilar de tiroides se puede reclasificar en dos subtipos moleculares: BRAF-like y RAS-like. Entre las mutaciones asociadas a BRAF que son diagnóstico definitivo de malignidad está la mutación BRAFV600E y la mutación RET. Por su parte el subtipo RAS-like y las alteraciones en RAS, PTEN, EIF1AX se asocian tanto a neoplasias foliculares benignas como malignas. La mutación en TP53 y TERT

habitualmente se encuentran en cáncer de tiroides con un comportamiento agresivo. Hoy en día, las pruebas comercialmente validadas son ThyroSeq V3, Afirma GSC y ThyGeNEXT/ThyroMIR, capaces de detectar 5 tipos de alteración genética: mutación puntual, inserción, delección, fusión génica, alteración en el número de copias y en la expresión génica. Estas se clasifican en dos diferentes categorías: “rule out”, cuyo propósito es reducir el sobretratamiento de un nódulo benigno, al que corresponde Afirma GSC. Por otro lado ThyroSeq V3 es clasificado como “rule in” al estar diseñado para optimizar el manejo quirúrgico de una lesión maligna.¹⁵ El estudio de validación de la prueba Thyroseq mostró una sensibilidad para detectar malignidad del 91%, con un valor predictivo negativo de 96% y especificidad de 82%.¹⁶ Por el contrario, el test AFIRMA, en estudios multicéntricos muestra una sensibilidad de 92%, especificidad 68%, valor predictivo positivo 47% y valor predictivo negativo de 93%.¹⁷

Recientemente se realizó un ensayo aleatorizado con el objetivo de comparar los resultados del uso de Afirma GSC vs Thyroseq V3 1:1 en 346 NTs clasificados como indeterminados, tomando como referencia al estudio histopatológico definitivo. Se demostró un valor de sensibilidad para el estudio Afirma de 100% vs 96.9% en Thyroseq, con especificidad de 79.6% vs 84.95 y un valor predictivo positivo de 53.5% y 63.6% respectivamente. Demostrando que se evitó la cirugía diagnóstica en 168 pacientes (48.6%) al contar con una prueba molecular negativa.¹⁸ No obstante, su mayor limitación es el costo, que va de un rango de \$4056 - \$ 6400 USD. En el año 2019, a través de un modelo hipotético publicado, se analizó el costo beneficio de realizar análisis molecular (Afirma GSC y Thyroseq V3) vs lobectomía diagnóstica en un NT citológicamente indeterminado.

Se encontró que la intervención quirúrgica mostró el menor costo \$9602 USD, comparado con los análisis moleculares \$11,385 y \$10,451 USD, respectivamente. Thyroseq V3 fue el método con mayor probabilidad de obtener un diagnóstico correcto, 73.2%, comparado con Afirma 63% y lobectomía 25%. Concluyendo entonces que el costo de un diagnóstico correcto para Thyroseq V3 se estimó en \$14,277 USD. ¹⁹

Elastografía y su utilidad clínica

La elastografía es una herramienta incorporada al US y que tiene como objetivo la medición del grado de rigidez tisular, en este caso de un NT, comparando contra el tejido del resto del parénquima glandular, mide en tiempo real parámetros relacionados con su organización estructural. Aumenta así la precisión para diferenciar NT's benignos y malignos, estos últimos tienden a ser más rígidos en comparación con el parénquima adyacente. Todas las técnicas tienen el sustento de una fuerza externa aplicada al tejido en estudio, clasificandose de acuerdo a dos modos de excitación: método estático (cuasiestático) y método dinámico. ⁸

En relación al tipo de información obtenida, la compresión elastográfica y la sonoelastografía corresponden a la categoría de técnicas cualitativas, las cuales indican la dureza relativa entre las distintas zonas del tejido obteniendo imágenes de contraste en una escala que indica la dureza o suavidad del tejido. Las imágenes se logran clasificar de acuerdo a la escala Rago o Asteria, esta última la más utilizada en la evaluación de nódulo tiroideo, incluye 4 categorías: A elasticidad en toda el área examinada, B elasticidad en gran parte del área examinada, C rigidez en la mayor parte del tejido, D tejido con nula elasticidad.

Por el contrario, las técnicas cuantitativas como la elastografía por ondas de corte, la sonoelastografía por interferencia de patrones y la vibroelastografía, reconstruyen el modo de elasticidad de los datos de tensión y estiman una relación de presión, no obstante son menos utilizadas por su poca disponibilidad. El índice de dureza, obtenido a través de la técnica por compresión elastográfica, se calcula dividiendo el valor obtenido del nódulo tiroideo contra el del tejido sano y se ha utilizado como predictor de malignidad, con un valor promedio de corte para malignidad de 3.79 según Xing et al.²⁰ y 4.22 según Ning et al, este último con una sensibilidad de 82.4% y especificidad de 71.6%, con un área bajo de la curva de 0.88.²¹

Un estudio observacional, retrospectivo, realizado en nuestro centro hospitalario, cuyo objetivo fue obtener la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del ultrasonido en escalas de grises en conjunto con la elastografía como parte del abordaje del nódulo tiroideo, forma parte de los antecedentes teóricos para el desarrollo de este protocolo. Se analizaron 64 pacientes sometidos a BAAF, 76% de ellos resultaron benignos, contra 23% que fueron malignos en escala Bethesda. El índice de dureza con valor de corte de 4, mostró una sensibilidad de 40%, especificidad de 87%, VPP de 50% y VPN de 82%. Por el contrario el uso de la escala ASTERIA mostró sensibilidad de 86%, especificidad 53%, VPP 36% y VPN 92%. Se concluyó que la elastografía coadyuva a la evaluación ultrasonográfica convencional para predecir riesgo de malignidad, al encontrar que los nódulos sólidos y de dureza alta tienden a ser malignos.⁸

Biopsia de tiroides por punción con aguja de corte

Esta, con la denominación inglesa de “Core Needle Biopsy” (CNB) ²², constituye una herramienta complementaria en la evaluación de nódulos tiroideos. En algunos reportes muestra mayor eficacia en aquellos NT’s que fueron reportados como no diagnósticos o inconclusos” en la BAAF previa. Fue utilizada por primera vez en 1990 como parte del diagnóstico preoperatorio. Este procedimiento no extendió su uso por complicaciones asociadas incluídas lesiones vasculares, traqueales y dolor. Sin embargo a lo largo del tiempo se implementó la guía ultrasonográfica y el desarrollo de dispositivos de disparo automatizados que permitieron disminuir sustancialmente la incidencia de efectos adversos asociados.²³ Estos sistemas de biopsia automatizada incluyen distintos instrumentos dependiendo del calibre de la aguja (de 16 a 21 G), tipo de abordaje y profundidad del disparo. La biopsia automatizada de tiroides con aguja gruesa (BAG) ha sido objeto de análisis de numerosos artículos, la mayoría de los cuales demuestran que la arquitectura histológica es más representativa, ya que incluye la cápsula del nódulo y así ofrece mayor especificidad, menor tasa de falsos negativos y de resultados no diagnósticos de forma significativa, aunado a baja incidencia de complicaciones mayores y menores a las reportadas previamente. ²⁴ Hahn et al, con la finalidad de comparar el rendimiento diagnóstico de la BAG como estudio de primera línea comparado con BAAF, incluyó en su estudio a 1060 pacientes sometidos a biopsia con aguja fina vs 462 con aguja de corte, demostró que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo en nódulos ACR-TIRADS 4 mayores de 2 cm la BAG tuvo superioridad diagnóstica.²⁵

La efectividad del este procedimiento lo sustenta una de las primeras revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyó un total de 4,580 pacientes y 4,746 nódulos, su objetivo fue también comparar el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas descritas (BAG vs BAAF), reportando una menor tasa de resultados no diagnósticos con el uso de la aguja de corte (BAG) (5.5% IC 2.2-8.7%) respecto al uso de BAAF (22.6% IC 12.2-33%), así como una disminución en el número de resultados indeterminados en el grupo de BAG (8.0% vs 40.2%). Los resultados demuestran que la proporción de resultados no diagnósticos o inconclusos son menores con el uso de BAG comparada con el uso de BAAF ($p < 0.001$). La sensibilidad total fue del 91% y la especificidad de 99% con el uso de biopsia con aguja de corte versus 74% y 100% respectivamente, con el uso de biopsia con aguja fina. Asimismo se demostró que el área bajo la curva para biopsia con aguja de corte fue mayor (0.99 95% IC 0.98-100) vs aguja fina (0.94 95% IC 0.92-0.96). Se concluye entonces que la BAG es una herramienta diagnóstica complementaria a la BAAF en aquellos nódulos con resultado citológico inicial inconcluso o indeterminado.²⁶ Recientemente se realizó una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 10,078 pacientes sometidos a evaluación de nódulo tiroideo con BAAF y biopsia con aguja de corte, se utilizó el reporte histopatológico definitivo como estándar de oro. Se calcularon las estimaciones agrupadas de sensibilidad y especificidad, cuyo valor fue de 0.72 y 0.99 respectivamente con el uso de BAAF, por el contrario el uso de aguja de corte mostró sensibilidad de 0.83 y especificidad de 0.99. La razón de verosimilitud positiva de BAAF vs BAG fue 41.71 y 51.56 respectivamente, por el contrario, la razón de verosimilitud negativa fue 0.31 y 0.22 respectivamente. El área bajo de la curva de BAAF fue 0.9025 vs

biopsia con aguja de corte de 0.7926, sin diferencias significativas entre ambos valores ($p=0.164$). El análisis por subgrupos mostró que la BAAF alcanzó un área bajo la curva de 0.9 en el diagnóstico de malignidad de tiroides, versus 0.79 de la BAG. A pesar de la gran heterogeneidad del estudio, el uso de modelo de efectos aleatorios y meta regresión permitieron concluir que la biopsia con aguja de corte, realizada en manos experimentadas, puede ser una herramienta diagnóstica de primera línea en el nódulo tiroideo.²⁷

Indicaciones

La mayoría de las guías clínicas recomiendan biopsia con aguja de corte como un herramienta complementaria a la BAAF. El consenso de la Sociedad Coreana de Radiología sugiere considerar BAG como método alternativo a la BAAF en las siguientes condiciones:²⁸

1. Nódulos tiroideos con citología previa por BAAF no diagnóstica.
2. Nódulos tiroideos con citología previa por BAAF con atipia nuclear o lesión de significado incierto.
3. Nódulos tiroideos calcificados.
4. Nódulos tiroideos con discordancia citológica y ultrasonográfica según BAAF previa.
5. Hallazgos clínicos y radiológicos de neoplasias malignas no tan prevalentes (carcinoma anaplásico, linfoma, carcinoma medular).

Reporte de resultados

Universalmente no existe una clasificación aceptada en BAG para reportar los resultados histopatológicos. La mayoría de los estudios que han analizado esta técnica provienen de Corea. La clasificación patológica descrita por primera vez fue en el año 2015 y elaborada por el grupo de estudio de Patología Endocrina de Corea, quienes propusieron utilizar un sistema de clasificación de 6 categorías similar al Bethesda, como se muestra en la tabla 4.²⁹

Tabla 4. Clasificación diagnóstica de biopsia de tiroides con aguja de corte
I. <i>No diagnóstico o insatisfactorio</i> <ul style="list-style-type: none">• Solo tejido tiroideo normal• Solo tejido extratiroideo (ej, músculo liso, tejido adiposo)• Muestra acelular• Nódulo fibrótico celular o paucicelular• Coágulo sanguíneo• Otro
II. <i>Lesión benigna</i> <ul style="list-style-type: none">• Nódulo folicular benigno o consistente con un nódulo folicular benigno• Tiroiditis de Hashimoto• Tiroiditis granulomatosa <• Lesión no tiroidea (ej, lesión paratiroidea, tumor neurogénico benigno, nódulo linfático benigno)• Otro
III. <i>Lesión indeterminada</i> <p>IIIA. Lesión folicular indeterminada con atipia nuclear</p> <ul style="list-style-type: none">• Lesión folicular proliferativa con atipia nuclear• Lesión folicular proliferativa con atipia nuclear cuestionable• Células foliculares típicas embebidas en un estroma fibrótico <p>IIIB. Lesión folicular indeterminada con atipia arquitectónica</p> <ul style="list-style-type: none">• Lesión proliferativa microfolicular sin cápsula fibrosa o tejido adyacente• Lesión folicular sólida o trabecular sin cápsula fibrosa o tejido adyacente• Lesión proliferativa macrofolicular con cápsula fibrosa• Lesión proliferativa de células de Hürthle sin cápsula fibrosa o tejido adyacente <p>IIIC. Otra lesiones indeterminadas</p>

IV. Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular

- Lesión proliferativa microfolicular con cápsula fibrosa
- Lesión proliferativa microfolicular o normofolicular con cápsula fibrosa
- Lesión folicular sólida ó trabecular con cápsula fibrosa
- Lesión proliferativa de células de Hürthle con cápsula fibrosa
- Neoplasia folicular con atipia nuclear

V. Sospecha de malignidad

- Sospecha de carcinoma papilar, carcinoma medular, pobremente diferenciado, carcinoma metastásico, linfoma, etc

VI. Malignidad

- Carcinoma papilar de tiroides, pobremente diferenciado, anaplasico, carcinoma medular, linfoma, metastásico, etc

Esta ha sido desde entonces la clasificación localmente (Corea del Sur) utilizada para el reporte de biopsias de tiroides con aguja de corte, a destacar que aun no se ha validado su utilización universal.

Biopsia con aguja de corte en nódulos tiroideos Bethesda III

En el 2014 se publicó un estudio retrospectivo en el continente asiático que evaluó el rendimiento diagnóstico de la biopsia con aguja de corte en 191 nódulos tiroideos con historia de citología previa Bethesda III. Se subdividieron en dos categorías acorde al resultado de la citología, aquellos con atipia nuclear (AUS, n=84) y aquellos con lesión folicular de significado incierto (FLUS, n=107) y después sometidos a BAC. En el diagnóstico final de 142 nódulos (basado en los resultados histopatológicos de la cirugía o en la concordancia de resultados benignos tanto con BAAF y BAC), el porcentaje de resultados inconclusos (Bethesda I y III) con el uso de BAC fue 19.4% (n=37). Se encontró un riesgo de malignidad de 32.4% (46/142), el grupo de atipia nuclear con mayor proporción 65% versus el grupo de lesión de significado incierto 14.3% (p<0.001), así como

mayor frecuencia de hallazgos ultrasonográficos de malignidad y mayor necesidad de cirugía. La prevalencia de carcinoma papilar de tiroides (CPT) fue mayor en el grupo de AUS (96.7%), por el contrario el carcinoma folicular (CF) fue más frecuente en el grupo de FLUS (30.8%, $p=.018$). Los nódulos de etiología benigna fueron más frecuentes en el grupo de FLUS comparado con el de atipia nuclear (85.7%, $p<.001$). Se determinó la eficacia de la BAC al reportarse sensibilidad de 87%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo de 94.1%. No hubo evidencia de complicaciones serias con su uso, solo la presencia de dolor cervical y hematoma peritiroideo en un paciente (0.5%). Se concluye entonces que la biopsia de tiroides con aguja de corte posee una certeza diagnóstica de 95.8% en aquellos nódulos con historia de resultado indeterminado, de estos el grupo de AUS muestra un mayor riesgo de malignidad comparado con la subcategoría FLUS.³⁰

Biopsia con aguja de corte en nódulos tiroideos Bethesda IV

La BAAF tiene una tasa elevada de falsos positivos en el diagnóstico de neoplasias foliculares, aproximadamente de 22.2-35%, que incluyen tiroiditis o nódulo coloidal. Por tal razón un alto número de pacientes requiere cirugía diagnóstica de forma innecesaria, por tanto el desarrollo de nuevas herramientas, dentro de las que se incluye la BAC han sido implementadas en este terreno clínico. Como soporte de lo anterior mencionaremos algunos estudios publicados en la literatura que avalan el rendimiento diagnóstico. Se realizó un estudio retrospectivo del año 2009-2012 en dos sedes de Corea, se analizaron 224 nódulos tiroideos sometidos a BAAF y 184 nódulos tiroideos con BAC, todos con resultado Bethesda IV. Los hallazgos compatibles con dicha categoría se basaron

en la ausencia de cambios nucleares papilariformes asociados con una de las siguientes condiciones: A. Lesión proliferativa sólida, micro o macrofolicular con cápsula fibrosa que separa el nódulo del parenquima tiroideo, B. Lesión proliferativa sólida micro o macrofolicular con capsula fibrosa y el parenquima tiroideo que lo rodea incluido en la biopsia, C. Lesión proliferativa sólida o microfolicular y parenquima tiroideo circundante sin conexión identificada, D. Lesión proliferativa sólida o microfolicular sin cápsula fibrosa ni parenquima tiroideo circundante. Se consideró variante de células de Hürthle cuando se encontraron en más de 75% del tejido. En el grupo de BAC se realizó cirugía diagnóstica en 104 de ellos, resultando malignos el 48% (50/104) entre los que destacaron: 19 carcinomas foliculares, 30 papilares y un carcinoma pobremente diferenciado. Del grupo de pacientes con BAAF, 94 fueron intervenidos quirúrgicamente encontrando que fueron malignos el 45.7% de los casos. 40 nódulos fueron sometidos a ambas técnicas; la BAC logró identificar como Bethesda IV al 100% mientras que la BAAF solo el 23% de la misma categoría. Asimismo se evaluó el papel de la inmunohistoquímica en la diferenciación de los nódulos, resaltando que la positividad para dos de los siguientes; galectina-3, citoqueratina-19, HBME1, ciclina D1, fueron un marcadores sensibles asociados a malignidad.¹³

Existe otro estudio retrospectivo que entre el 2008 al 2013 incluyó 186 nódulos sometidos a BAC con reporte de neoplasia folicular, de los cuales 107 fueron operados, frente a 231 pacientes sometidos a BAAF, de ellos 107 operados. Se encontraron diferencias significativas en la proporción de etiología neoplásica identificada, entre las que se incluyeron: adenoma folicular, adenoma de células

de Hurthle, carcinoma folicular, carcinoma de células de Hurthle, NIFTP y carcinoma papilar, entre ambas técnicas 69.2% en el grupo de BAAF vs 95.3% de BAC, $p = <0.001$. Por el contrario, etiologías no neoplásicas que incluyeron hiperplasia nodular y tiroiditis linfocítica crónica fueron identificadas en mayor proporción con BAAF vs BAC (30.8% vs 4.7%, $p = < 0.001$). En términos de malignidad el carcinoma folicular fue mayormente detectado con BAC frente a BAAF, mostrando significancia estadística $p = <0.001$. La tasa de falsos positivos en el grupo BAC fue menor comparada contra BAAF (4.7% vs 30.8%, $p = <0.001$). Asimismo la cirugía diagnóstica fue innecesaria en solo 4 casos (3.7%) en el grupo de BAC frente al grupo BAAF en 28 casos (26.2%). Finalmente se comparó la tasa de malignidad detectada en ambos grupos, con mayor porcentaje identificado en el grupo de BAC (57.9%) vs BAAF (28%), $p = <0.001$.

Se concluye entonces que la BAC al evaluar cambios nucleares atípicos, alteraciones arquitectónicas de las estructuras foliculares y los bordes de la lesión, resulta una herramienta útil en el diagnóstico de neoplasias foliculares. Aquellos con resultado citológico Bethesda IV mediante BAAF implica cirugías diagnósticas innecesarias dada la tasa elevada de falsos positivos y su baja capacidad de detección de malignidad.³¹

Complicaciones

Se ha comentado que la BAC guiada por ultrasonido es un procedimiento seguro, asociado a una baja incidencia de complicaciones, sin embargo el nivel de evidencia es bajo, motivo por el cual recientemente se realizó una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 39 estudios y 14,818 pacientes, sometidos a biopsia con BAC calibre 18-21 G, registrando un total de 181 complicaciones

que representó una tasa total acumulada de 1.09%, siendo las lesiones vasculares las de mayor frecuencia. Respecto a las *complicaciones mayores* se reportó una tasa de 0.06% dentro de las que destaca: disfonía permanente por punción directa al nervio, hematomas con requerimiento de internamiento hospitalario y aparición de pseudoaneurismas. Por el contrario se documentaron 175 eventos catalogados como *complicaciones menores*, que representaron una tasa acumulada de 0.51%, que incluyeron; hematomas leves, disfonía transitoria, lesión vascular a arteria carótida, punción traqueal, disfagia, infección en sitio de biopsia, hemoptisis y edema. No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones al ser realizadas por un radiólogo *versus* un operador no radiólogo, ni relacionadas con el tamaño del nódulo tiroideo (<20 mm vs >20 mm). Al analizar 10 estudios de casos y controles que compararon BAAF vs BAC o punción con ambas agujas, no hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre ambas técnicas. Se concluye entonces que dicho procedimiento es seguro, con una incidencia baja de complicaciones, aún en manos no experimentadas.³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de nódulos tiroideos con resultado citológico indeterminado obtenido mediante la biopsia por aspiración con aguja fina es alta, resulta un reto diagnóstico para el clínico ya que como parte de las estrategias complementarias se recomienda considerar la intervención quirúrgica diagnóstica, lo que implica aceptar los riesgos y costos de la misma, asumiendo que la mayoría de ellos hasta en un 70-80% el reporte histopatológico definitivo será compatible con benignidad.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Especialidades de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS es un centro de referencia para el estudio y tratamiento de nódulos tiroideos con sospecha de malignidad. De manera rutinaria se realiza US de tiroides con equipos de alta resolución, añadiendo la BAAF de acuerdo a los predictores de malignidad según el sistema de clasificación ACR-TIRADS. Con base en las estadísticas tenemos un gran porcentaje de resultados con citología no concluyente que incluyen: Bethesda III y IV, en quienes se recomienda revalorar nueva toma de biopsia. En nuestra población frente a un resultado repetidamente inconcluso se toma en consideración la lobectomía diagnóstica, al no disponer de otras herramientas. Requerimos entonces implementar estrategias complementarias que sean accesibles, de bajo costo, efectivas y que clasifiquen con una mayor precisión la naturaleza de aquellos nódulos tiroideos clasificados como indeterminados de forma inicial, con la finalidad de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias en un centro con alta demanda como el nuestro.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad de la biopsia de tiroides automatizada con aguja de corte comparada con la biopsia por aspiración con aguja fina dirigidas por ecografía en el diagnóstico de malignidad de aquellos nódulos tiroideos citológicamente indeterminados?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

- La sensibilidad de la biopsia de tiroides automatizada con aguja de corte es mayor de 0.90 comparada con la biopsia por aspiración con aguja fina para el diagnóstico de malignidad en nódulos tiroideos catalogados como indeterminados según su citología previa.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Conocer la sensibilidad de la biopsia con aguja de corte dirigida por ecografía comparada con la biopsia por aspiración con aguja fina en nódulos tiroideos citológicamente indeterminados, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos Secundarios

- Estimar la correlación en relación a malignidad de los resultados obtenidos con la biopsia con aguja de corte vs la biopsia por aspiración con aguja fina según el reporte histopatológico definitivo

- Correlacionar el resultado citológico obtenido con la biopsia automatizada con aguja de corte con el sistema de clasificación ultrasonográfica ACR-TIRADS.
- Correlacionar el resultado de la elastografía cuantitativa por ondas de corte con el resultado obtenido con la biopsia con aguja de corte.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Tipo de estudio: estudio observacional, transversal, analítico, retroprolectivo

Universo de estudio: pacientes referidos al servicio de Endocrinología con diagnóstico de nódulo tiroideo citológicamente indeterminado.

Lugar de estudio: Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Ciudad de México, México.

Periodo de estudio: Octubre 2020 - Agosto 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Hombres o mujeres.
2. Edad igual o mayores de 18 años.
3. Referidos al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI del IMSS entre el 01 Octubre 2020- 01 Junio 2021.
4. Que cumplan con diagnóstico de nódulo tiroideo en estudio.
5. Que cuenten con perfil tiroideo.

6. Que tengan ultrasonido de tiroides con Doppler y con reporte del sistema de clasificación ACR-TIRADS.
7. Que cuenten con biopsia por aspiración con aguja fina y cumplan con una de las siguientes categorías:
 - a. Resultado citológico Bethesda III (Atipia de significado incierto/Lesión folicular de significado incierto), ó
 - b. Resultado citológico Bethesda IV (Neoplasia folicular).
8. Que el nódulo tiroideo tenga un tamaño en su diámetro mayor de 20 mm.
9. Con capacidad de otorgar consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que no se cumplan uno o más de los criterios descritos como inclusión.
- Pacientes que no autoricen su participación en el estudio.
- Pacientes con coagulopatías.
- Pacientes con toma de antiagregentes o anticoagulantes incapaces de suspenderlos por patología de base.
- Paciente con reacción alérgica al anestésico local.

Procedimientos

1. Se reclutaron a los pacientes de la consulta de Endocrinología General que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados.
2. Se les invitó a participar en este estudio, entregando una carta de consentimiento informado.
3. Previo consentimiento informado se realizó biopsia de tiroides automatizada con aguja de corte así como repetición de biopsia por aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo en estudio ambas dirigidas por ecografía, ejecutadas por un solo radiólogo adscrito al servicio de Radiología e Imagen que colaboró con el protocolo de investigación.

El procedimiento se describe a continuación: con el paciente en decúbito ventral e hiperextensión del cuello se realizó rastreo ecográfico con especial énfasis en la exploración de la glándula tiroides para clasificar los nódulos según la ACR-TIRADS. La evaluación ecográfica, guía del procedimiento y de elastografía se realizó con un equipo General Electric E9 con un transductor lineal de frecuencia variable ML 6 -15 mHz. Se aplicó elastografía de onda de corte 2D al nódulo y se obtuvieron 5 muestras de la rigidez nodular para obtener la media de la dureza en KPa. Previa asepsia y antisepsia se realizó marcaje cutáneo, se infiltró 1 cc de lidocaína al 2% en los tejidos blandos, bajo guía ecográfica se realizó punción con aguja fina calibre 23 G, mediante la técnica de aspiración se obtuvo material extendido en un portaobjetos y posteriormente teñido con la tinción de Papanicolaou como parte de su procesamiento. Posteriormente al mismo nódulo en estudio se le realizó una incisión de 0.3 cm con hoja de bisturí.

Bajo guía ecográfica se puncionó percutáneamente hasta alcanzar el nódulo de interés y mediante técnica de corte con aguja de 20 G por 20 cm y cilindro de 1.8 cm adaptado al dispositivo de corte automático, se obtuvo material. Se realizó rastreo ecográfico después del procedimiento para evaluar posibles complicaciones.

4. El tejido obtenido fue rotulado y enviado al Servicio de Patología de nuestra unidad Hospitalaria para su revisión, analizado por una misma patóloga experta en citología e histología tiroidea. La clasificación que se utilizó para categorizar los resultados fue la propuesta por las guías clínicas de biopsia de tiroides con aguja de corte de la Asociación Tiroidea Coreana, última edición 2019.
5. En conjunto con el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello se decidió el manejo de cada paciente individualizando su contexto con las siguientes consideraciones: vigilancia clínica y ultrasonográfica de forma periódica en aquellos con resultado citológico y/o histológico de benignidad sin presencia de síntomas compresivos, envío a lobectomía diagnóstica con estudio transoperatorio en aquellos con resultados repetidamente inconclusos o resultados discordantes entre ambos métodos ó envío a tiroidectomía total en caso de resultado de malignidad obtenido con cualquier método de punción o por indicación de síntomas compresivos.
6. Se analizó la sensibilidad para el diagnóstico de malignidad de los resultados obtenidos por biopsia con aguja de corte versus biopsia por aspiración con aguja fina. Por motivos de contingencia sanitaria por COVID 19 se cancelaron las cirugías programadas durante el año 2020, reanundandose a

partir de Marzo 2021, ante tal consideración no fue posible analizar el rendimiento diagnóstico de la biopsia de tiroides tomando como referencia el estudio histopatológico definitivo en la mayoría de los casos.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se estimó el tamaño de la muestra tomando la sensibilidad de la biopsia de tiroides con aguja de corte obtenida según el meta análisis elaborado por Luan et al.²⁷ de 0.76, según nuestra proporción hipotetizada de 0.90 se calculó que con una n de 66 pacientes tendremos un error alfa de 0.05 y un poder estadístico de 90%. Sin embargo por las condiciones emergentes de salud ocurridas desde el año 2020, se reclutó un menor número de pacientes

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Ya que la n fue muy pequeña y con gran dispersión, se utilizó estadística no paramétrica. Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Pearson o Spearman. Fue considerada una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Escala de medición	Fuente, definición conceptual y operacional	Unidad de medición
Variables demográficas				
Edad	Cuantitativa	Razón	Años cumplidos desde el nacimiento Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Sexo asignado al nacer en documentos legales Sexo asignado al nacer en documentos legales	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
IMC	Cuantitativa	Razón	Relación entre la talla y peso de la persona	Peso (kg) / Talla (m ²)
Historia familiar de cáncer de tiroides	Cualitativa	Nominal	Antecedentes familiares de primer grado con diagnóstico confirmado de carcinoma de tiroides	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Enfermedad tiroidea previa	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal conocido de Hipertiroidismo ó Hipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo • Hipotiroidismo
Cirugía tiroidea previa	Cualitativa	Nominal	Antecedente de cirugía tiroidea (tiroidectomía total ó lobectomía) en su historia personal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Nominal	Antecedente persona de hipertensión arterial sistémica diagnosticada por un médico.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Uso de antiagregantes plaquetarios	Cualitativa	Nominal	Uso personal de fármacos diseñados para evitar la agregación plaquetaria prescrito por alguna condición hematológica / cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Uso de anticoagulantes	Cualitativa	Nominal	Uso personal de anticoagulantes orales o inyectables prescritos por alguna condición hematológica / cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Nódulo tiroideo incidental	Cualitativa	Nominal	Lesión en glándula tiroidea, diferente al resto del parenquima glandular encontrado como un hallazgo radiológico incidental a través de estudios de imagen (US, TC, PET/CT)	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Presentación clínica	Cualitativa	Nominal	Signos o síntomas referidos por el paciente que son generados por la presencia de nódulo tiroideo	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulo palpable Si/No • Disfonía Si/No • Disfagia Si/No • Disnea Si/No
TSH (tirotropina)	Cuantitativa	Intervalo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tirotropina, hormona producida por la hipófisis, regula la producción de hormonas tiroideas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA"). Registrada en la primera evaluación en nuestro servicio	mUI/mL
T4L	Cuantitativo	Intervalo	Reporte en expediente de la concentración en sangre de tiroxina libre, T4 no unida a proteínas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA").	ng/dL
Citología indeterminada	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de reporte citológico obtenido mediante biopsia por aspiración con aguja fina clasificado como Bethesda III ó Bethesda IV	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Bethesda III	Cualitativo	Nominal	Categoría citológica perteneciente al sistema de clasificación Bethesda caracterizada por células con atipia de significado incierto (AUS) ó presencia de una lesión folicular de significado incierto (FLUS), con características insuficientes para asegurar malignidad.	<ul style="list-style-type: none"> • AUS • FLUS
Bethesda IV	Cualitativo	Nominal	Categoría citológica perteneciente al sistema de clasificación Bethesda caracterizada por células foliculares agrupadas en cúmulos o microfolículos	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia folicular • Sospecha de neoplasia folicular
Clasificación ACR-TIRADS	Cualitativo	Ordinal	Sistema de clasificación ultrasonográfica que otorga un puntaje asociado a riesgo de malignidad según la presencia de ciertas características del nódulo en estudio: composición, ecogenicidad, forma, márgenes, focos ecogénicos.	<ul style="list-style-type: none"> • TIRADS 1 • TIRADS 2 • TIRADS 3 • TIRADS 4 • TIRADS 5
Elastografía cualitativa	Cualitativa	Ordinal	Técnica ultrasonográfica utilizada que evalúa elasticidad tisular, inicialmente se obtienen los datos correspondientes a la composición tisular antes de la deformación, en situación neutra, y posteriormente se adquiere otro mapa tras ejercer una ligera compresión mediante el transductor.	<ul style="list-style-type: none"> • A: elasticidad en toda el área examinada • B: elasticidad en gran parte del área examinada • C: rigidez en la mayor parte del tejido • D: tejido con nula elasticidad.

Elastografía cuantitativa por ondas de corte	Cuantitativa	Discontinua	Técnica ultrasonográfica que mide la elasticidad de los tejidos calculando la velocidad de propagación de la onda transversal. Se expresa en unidades de velocidad en m/s o kilopascales (kPa)	Kpa
Clasificación de resultados obtenidos por Biopsia de tiroides con aguja de corte	Cualitativa	Nominal	Clasificación patológica descrita por primera vez en el año 2015, elaborada por el grupo de estudio de Patología Endocrina de Corea, propusieron utilizar un sistema de clasificación de 6 categorías similar al Bethesda.	<ol style="list-style-type: none"> 1. No diagnóstica o insatisfactoria 2. Lesión benigna 3. Lesión indeterminada 4. Neoplasia folicular 5. Sospecha de malignidad 6. Malignidad
Tipo de cirugía	Cualitativo	Nominal	Reporte en expediente del procedimiento quirúrgico utilizado que implica el corte de un órgano o un extremo del tejido.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemitiroidectomía. • Tiroidectomía total. • Tiroidectomía total con disección ganglionar central • Tiroidectomía total con disección radical de cuello
Reporte Histopatológico definitivo	Cualitativo	Nominal	Reporte en expediente de patología sobre la observación de la estructura de los tejidos con el objetivo específico de identificar alteraciones estructurales y anomalías para proporcionar un diagnóstico. Se utilizara el sistema de clasificación de neoplasias tiroideas primarias según OMS 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Benigno • Tumores de significado incierto: Tumor folicular, Tumor bien diferenciado, NIFT-P (neoplasia folicular no invasiva con rasgos nucleares de tipo papilar) • Maligno: Carcinoma papilar, folicular, Tumor de células de Hurthle, Pobremente diferenciado, Anaplásico.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgos de investigación: según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud el presente estudio conferirá un riesgo mínimo a los pacientes. (Artículo 17)

Contribuciones y beneficios del estudio a los participantes y a la sociedad en su conjunto: Los pacientes serán beneficiados de forma directa al complementar información en el abordaje del nódulo tiroideo citológicamente indeterminado que permita al clínico la toma de decisiones terapéuticas individualizando el riesgo de malignidad. Asimismo con el beneficio teórico de validar nuevas herramientas diagnósticas en nuestra unidad hospitalaria con posibilidad de su realización de forma rutinaria.

Confidencialidad: Se brindará a los participantes la seguridad de que no serán identificados y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Será asignado un número de registro a cada paciente para mantener la anonimización de los datos. Los investigadores encargados del análisis de datos no conocerán el nombre del paciente. La información será utilizada para fines de esta investigación, y no será accesible a otros investigadores; se conservará durante 5 años con el resguardo adecuado (bajo llave).

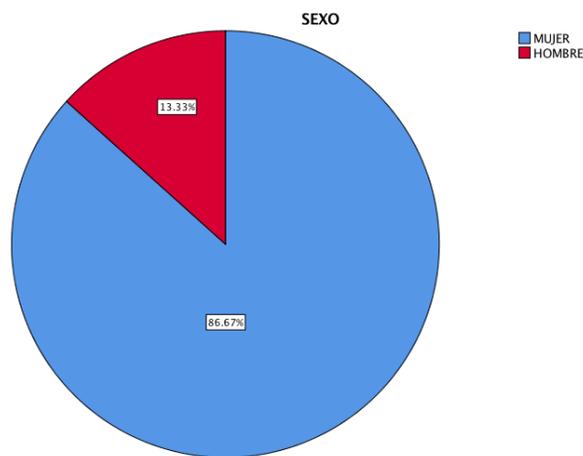
Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: la carta de consentimiento informado se solicitará previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Será solicitado por el investigador principal y colaboradores.

El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

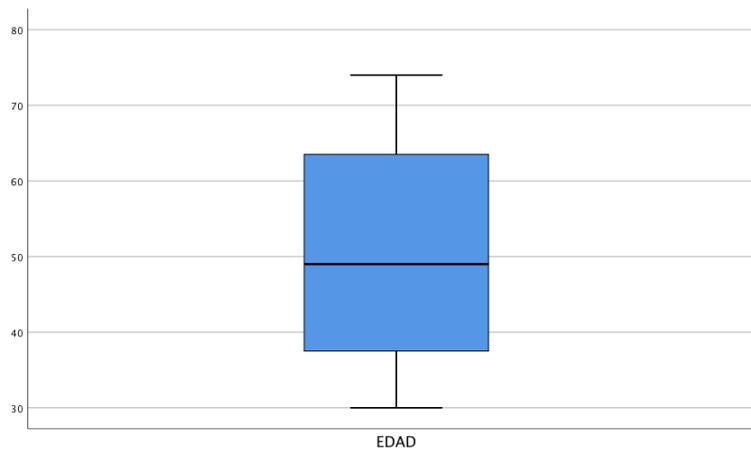
Formas de selección de pacientes: se incluirán a los pacientes de la consulta externa que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y autoricen su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

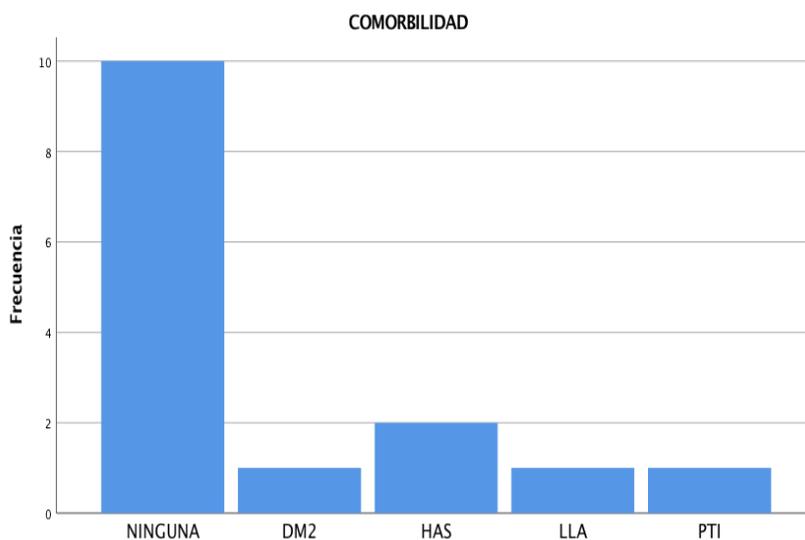
Se incluyeron en el estudio 15 pacientes, 13 de ellos (86.7%) fueron mujeres.



La media de edad fue de 50.93 ± 14 años, con un rango de 30 a 74 años, destaca que el 33.3% fueron pacientes menores de 40 años, 40% con rango entre 40- 60 años y 26.6% mayores de 60 años.



De las comorbilidades asociadas, 66.7% se reportó sin enfermedades crónicas degenerativas, 1 paciente (6.7%) con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 (DM2), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) en 2 pacientes (13.3%), 1 paciente (6.7%) con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) libre de enfermedad y otro (6.7%) con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (PTI) en control.

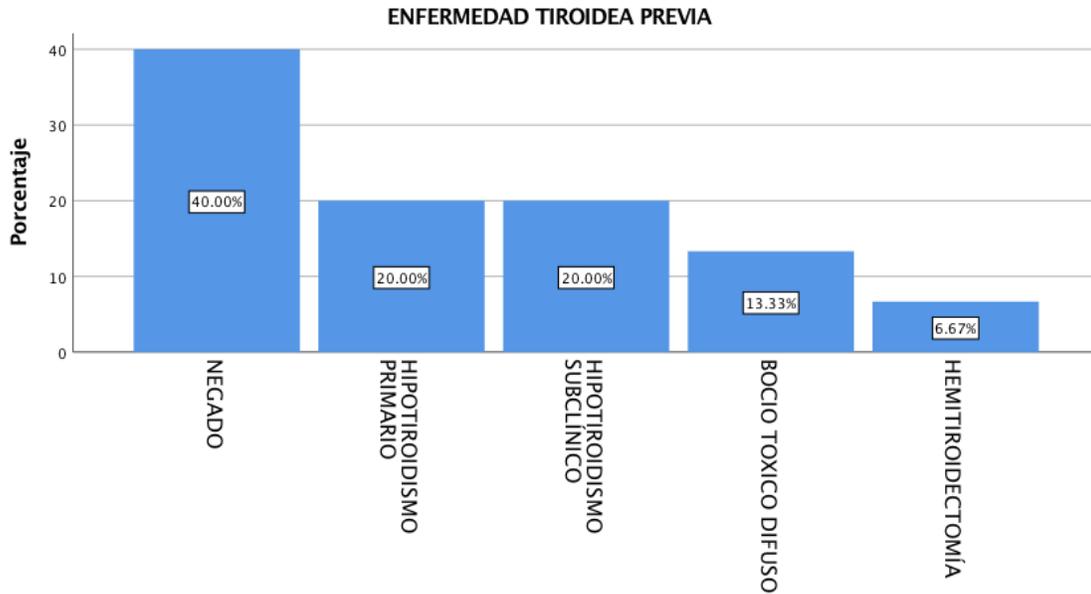


Antecedentes Familiares de Cáncer de Tiroides y Exposición a Radiación

Solo 1 paciente (6.75%) refirió tener antecedente heredofamiliar de cáncer de tiroides, ninguno con exposición previa a radiación.

Antecedente de Enfermedad Tiroidea

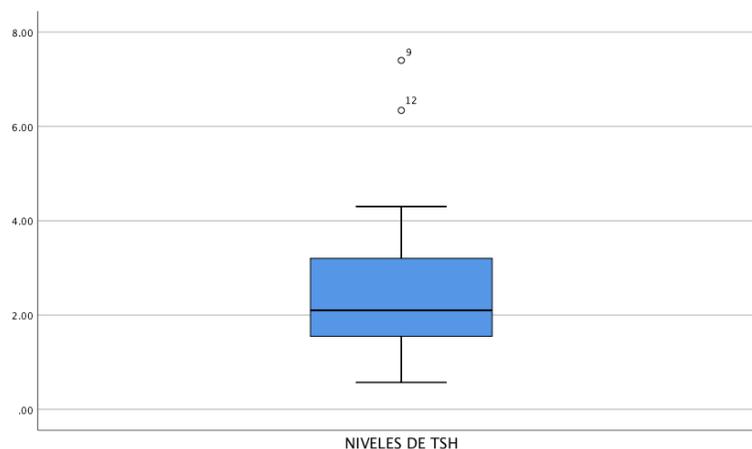
El 60% de los pacientes contaba con antecedente de enfermedad tiroidea al momento de la inclusión al estudio, 3 pacientes con Hipotiroidismo subclínico (20%), 3 Hipotiroidismo manifiesto (20%), 2 Bocio tóxico difuso (13.3%) y 1 refirió antecedente de Hemitiroidectomía con hallazgo histológico de benignidad (6.7%).



De los 2 pacientes con Bocio tóxico difuso se mantenían eutiroideos, uno de ellos recibió tratamiento con yodo radiactivo 27 años atrás, el otro paciente en manejo actual con antitiroideos, cuyos reportes de TSH al momento de la valoración fueron 1.4 mUI/L y 1.2 mUI/L respectivamente.

Estatus tiroideo

Los 15 pacientes contaban con determinación de perfil tiroideo a su ingreso a nuestra unidad médica, la mediana de TSH fue de 2.06 mUI/L, con un rango intercuartilico de 1.3-3.2 mUI/L.

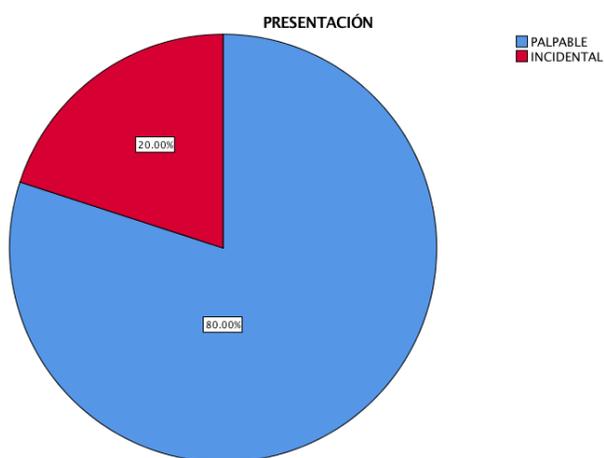


7 pacientes (46.6%) se encontraban en manejo de remplazo hormonal con levotiroxina y 1 paciente tomaba antitiroideos por hipertiroidismo primario.

De los pacientes bajo tratamiento con levotiroxina, la media de TSH fue de 4.2 mUI/L, con desviación estándar de 2.2 mUI/L, con un rango de 1.7 a 7.40 mUI/L.

Forma de presentación clínica

La forma de presentación más frecuente fue nódulo tiroideo palpable en 80% (n=12), solo 20% (n=3) se diagnosticaron de forma incidental, dos de ellos mediante Tomografía de Cuello (13.3%) y 1 por Ultrasonido cervical.



9 pacientes (60%) refirieron además un síntoma asociado, como se muestra en la siguiente tabla.

Síntomas acompañantes	Porcentaje % (n=9)
Disfagia	46.7% (7)
Disnea	13.3% (2)
Disfonía	0%
Ganglios cervicales palpables	0%

Estudio citológico previo

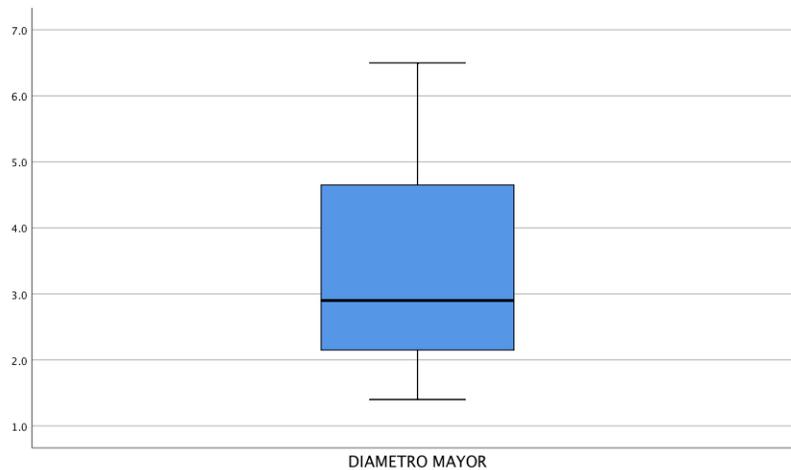
El diagnóstico de nódulo tiroideo indeterminado incluyó 14 pacientes (93.3%) correspondientes a la categoría IV de Bethesda (Neoplasia folicular benigna) y solo 1 con Bethesda III (Lesión folicular de significado incierto).

Características ultrasonográficas del nódulo tiroideo

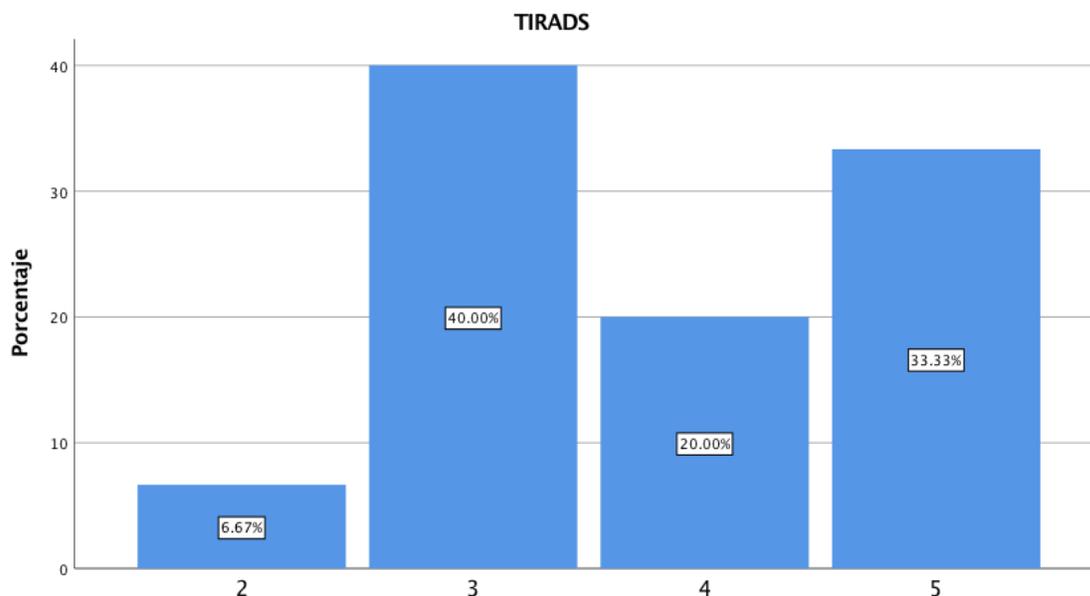
El lóbulo tiroideo mayormente afectado fue el izquierdo en 53.3% (n=8) y en 46.7% (n=7) en lóbulo derecho.



La media del diámetro mayor de nódulo fue de 3.6 cm \pm 1.7 cm.



Los 15 nódulos fueron clasificados según la clasificación ACR-TIRADS 1 (6.75%) nódulo fue clasificado como TIRADS 2, 6 (40%) como TIRADS 3, 3 nódulos en la categoría TIRADS 4 (20%) y finalmente 5 con puntaje TIRADS 5 (33.3%).



En cuanto a su composición el 33.3% (n=5) tuvo consistencia sólida y el 66.7% (n=10) fueron mixtos, destacando que ninguno tuvo características puramente quísticas o espongiiformes. Respecto a la ecogenicidad, el 66.7% (n=10) fueron hiperecogénicos, 26.7% (n=4) hipoecogénicos y 6.7% (n=1) muy hipoecogénicos. El 73.3% (n=11) fueron más anchos que altos. Respecto a sus bordes el 73.3% (n=11) de los nódulos presentó bordes lisos, 20% (n=3) bordes irregulares y en un caso se evidenció extensión extratiroidea. En el 66% (n=10) no se encontraron calcificaciones en su interior; 26.7 % presento macrocalcificaciones y en un caso se corroboraron foco ecogénicos puntiformes.

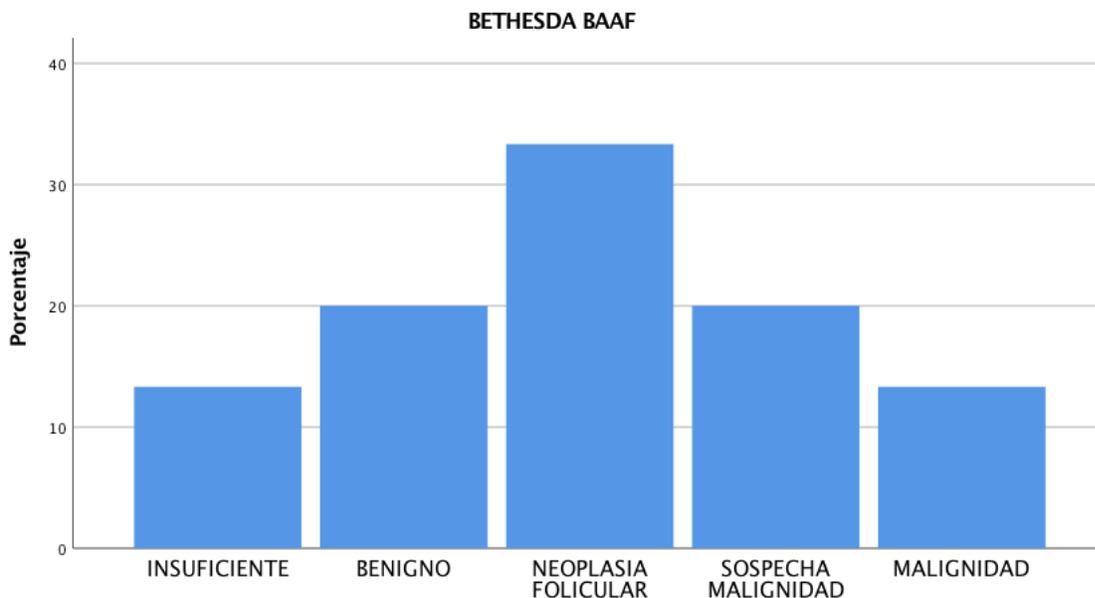
Elastografía cuantitativa por ondas de corte

Se realizó elastografía cuantitativa mediante ondas de corte en 12 nódulos, cuya media del valor fue de 20.4 ± 13.4 kPa

Reporte de Biopsia con aspiración con aguja fina (BAAF)

De los 15 pacientes sometidos nuevamente a biopsia por aspiración con aguja fina, se enlistan los resultados en la siguiente tabla.

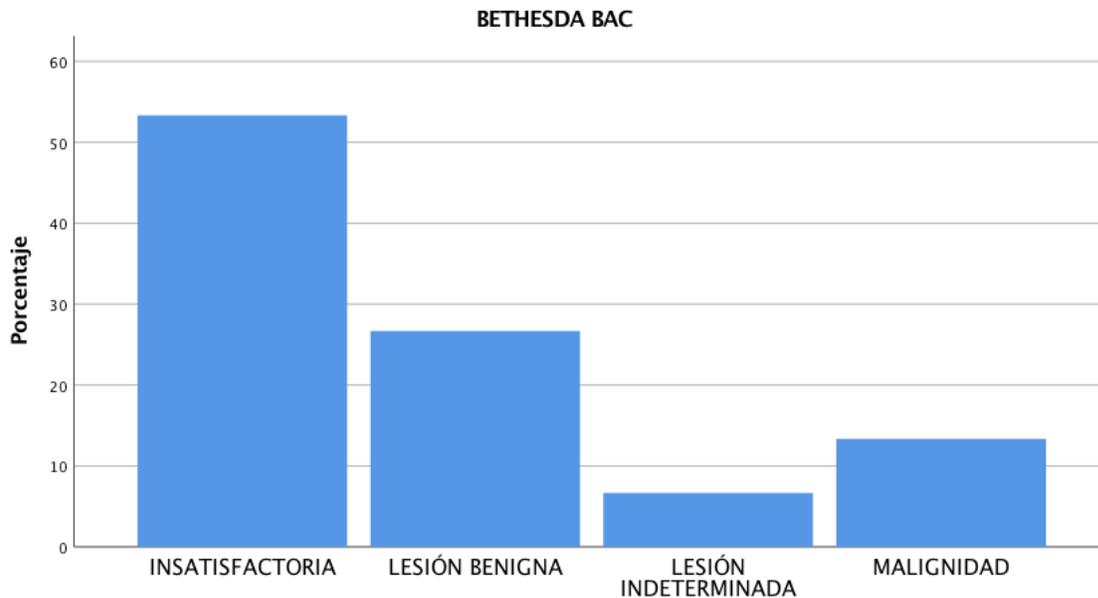
Resultado Citológico Bethesda	Porcentaje % (n=15)
I. Insuficiente	13.3% (2)
II. Benigna	20% (3)
III. Lesión folicular de significado incierto (AUS/FLUS)	0% (0)
IV. Neoplasia folicular	33.3% (5)
V. Sospecha de malignidad	20% (3)
VI. Malignidad	13.3% (2)



Reporte de Biopsia con aguja de corte (BAC)

Los resultados obtenidos mediante este método de biopsia se enlistan a continuación

Resultado BAC	Porcentaje % (n=15)
I. Insatisfactoria	53.3% (8)
II. Benigna	26.7% (4)
III. Lesión folicular de significado incierto (AUS/FLUS)	6.7% (1)
IV. Neoplasia folicular	0% (0)
V. Sospecha de malignidad	0% (0)
VI. Malignidad	13.3% (2)



Complicaciones

Ningún paciente curso con complicaciones menores ni mayores posterior a la realización de la biopsia tiroidea con aguja de corte.

Resultados histológicos definitivos

Del total de pacientes incluidos, 4 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico hasta el momento del análisis. En el resto la intervención quirúrgica se encuentra pendiente de realizar. De acuerdo al reporte histopatológico, el diagnóstico definitivo fue carcinoma papilar de tiroides en 2 pacientes, en los otros 2 restantes el diagnóstico fue adenoma folicular, como se muestra en la siguiente tabla.

Nº paciente	Diámetro mayor nódulo Cm	ACR-TIRADS	Bethesda inicial	Bethesda 2º BAAF	BAC	Reporte Histológico final
1	2.9	3	IV	IV	II	Adenoma folicular
2	4.6	4	IV	IV	VI	Adenoma folicular
3	5.8	5	IV	VI	VI	Carcinoma papilar de tiroides variante folicular encapsulado, con invasión capsular
4	2.0	5	IV	V	I	Microcarcinoma de tiroides 0.4 cm variante folicular

Correlación entre ambos métodos de biopsia en el diagnóstico de malignidad

Con respecto al resultado citopatológico de malignidad obtenido por BAAF, la BAC tuvo una sensibilidad del 40%, especificidad del 90%, un tasa de falsos positivos del 10% y de falsos negativos del 60%.

BAAF

	Positiva	Negativa	Total
BAC positiva	2 (40%)	1 (10%)	3
BAC negativa	3 (60%)	9 (90%)	12
Total	10	5	15

Con respecto al reporte histopatológico, la BAAF mostró una sensibilidad y especificidad del 100%.

Malignidad

	Descartada	Confirmada	Total
BAAF negativa	2 (100%)	0	2
BAAF positiva	0	2 (100%)	2
Total	2	2	4

Mientras que la BAC tuvo una sensibilidad y especificidad del 50%

Malignidad

	Descartada	Confirmada	Total
BAC negativa	1 (50%)	1	2
BAC positiva	1	1 (50%)	2
Total	2	2	4

No se evidenció correlación entre el resultado citopatológico obtenido por biopsia con aguja de corte y el resultado de la biopsia por aspiración con aguja fina ($r=0.85$; $p=0.76$), los valores mostrados en la elastografía ($r=-0.45$; $p=0.88$) ni en la clasificación ultrasonográfica ACR-TIRADS ($r=0.25$; $p=0.35$).

DISCUSIÓN

Se sabe que la prevalencia de nódulo tiroideo es alta en la población general, con estimaciones que van del 10 hasta 70% según el método de detección.³³ De esta entidad se distingue la presencia de nódulo tiroideo indeterminado, que acorde a las características citológicas su naturaleza es incierta, constituyendo un problema clínico frecuente en la práctica cotidiana y con gran relevancia al considerarse que el riesgo de malignidad puede ser hasta 40%.¹¹ Por tal motivo se justificó la realización de este estudio para evaluar el rendimiento diagnóstico de la biopsia de tiroides con aguja gruesa en 15 pacientes como una herramienta complementaria para la toma de decisiones terapéuticas.

Asumiendo que el desenlace del nódulo tiroideo indeterminado en un 70-80% es compatible con benignidad, es importante identificar predictores de malignidad para evitar cirugías innecesarias como se trato de correlacionar en este estudio, sin embargo la principal limitación fue la contingencia sanitaria derivada de la pandemia por SARS-COV2 que limitó la intervención quirúrgica en la mayoría de los pacientes, logrando obtener el reporte histopatológico definitivo en solo 4 de ellos, con diagnóstico de malignidad en 2.

La prevalencia de esta categoría inconclusa depende de su definición ya que existen autores que engloban 2 clases citológicas del sistema de clasificación Bethesda: Bethesda III ó también llamada Lesión folicular de significado incierto / Atipia de significado incierto y Bethesda IV o Neoplasia folicular. No obstante otros como la Asociación Americana de Tiroides incluye también Bethesda I (insuficiente o insatisfactoria) dentro de esta nominación³. Para fines de nuestro artículo solo fueron incluidos las dos primeras categorías citológicas previamente mencionadas, reclutando un total de 15 pacientes de los cuales el 93.3% pertenecieron a la clase Bethesda IV, solo hubo 1 caso con diagnóstico citológico Bethesda III.

Se ha descrito que el nódulo tiroideo tiene mayor afectación en mujeres como se corrobora en esta serie de 15 casos, que con base en la distribución demográfica el 86.7% fueron mujeres. Por su parte el sexo masculino se ha relacionado con malignidad con un OR de 1.51 (95% IC 1.2-1.83) según Trimboli et al³⁴. La edad media de presentación fue de 50 años, que coincide con la mayor prevalencia reportada de nódulos tiroideos en población mayor ². De las comorbilidades asociadas, existen artículos en la literatura médica que reportan asociación entre síndrome metabólico y nódulo tiroideo, estableciendo la presencia de hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad como factores de riesgo³⁵, sin embargo no existe información suficiente para conocer el impacto de estas entidades en la aparición de enfermedad tiroidea nodular, y menos aún estudiado la asociación con nódulos tiroideos indeterminados.

En nuestro trabajo la comorbilidad más frecuentemente reportada fue Hipertensión Arterial Sistémica en 13.3%, seguido de Diabetes Mellitus 2 en 6.7%, algunas otras no uniformes como Cáncer Hematológico en 1 paciente e incluso una

paciente con enfermedad autoinmunitaria por Púrpura Trombocitopénica, vale la pena mencionar que no hubo comparación con una población control para calcular medidas de asociación.

Se valoró la existencia de enfermedad tiroidea previa en nuestro estudio, encontrando que el 60% de los pacientes con nódulo tiroideo indeterminado tenía repercusión en la funcionalidad tiroidea al momento de la valoración, de estos, el hipotiroidismo representó el 40% (incluyendo manifiesto y subclínico), seguido de bocio tóxico difuso en 13.3%. Según lo descrito en diversos análisis, el hipotiroidismo específicamente la tiroiditis de Hashimoto ha sido bien estudiada como un factor de riesgo para cáncer papilar de tiroides por la inflamación crónica en la glándula tiroidea³⁶, no obstante no existe información suficiente en la literatura médica de la asociación que existe entre enfermedad tiroidea y el desenlace de aquellos nódulos tiroideos citológicamente indeterminados. En nuestro estudio pudimos observar que de los pacientes que se confirmó malignidad por histología, solo 1 tenía antecedente de Hipotiroidismo subclínico sin conocer existencia de autoinmunidad tiroidea.

Respecto al hipertiroidismo y malignidad, se ha descrito que la tirotoxicosis con TSH suprimida se asocia con una baja incidencia de cáncer de tiroides si se compara con la observada en pacientes eutiroideos³⁷, ya que el estímulo de TSH sobre el crecimiento de células foliculares se encuentra ausente. La mayoría de los nódulos tiroideos en dichos pacientes se consideran benignos, destaca en nuestro trabajo que de los 2 pacientes con Hipertiroidismo primario, uno ya había recibido tratamiento definitivo con I 131 y la otra se encontraba en manejo con antitiroideos; su nivel de TSH al momento de la inclusión del estudio fue de 1.4 y

1.2 mUI/L respectivamente, se contó con reporte histológico definitivo en este último paciente encontrando que la lesión tiroidea indeterminada se traba de un adenoma folicular.

Dentro de otras características clínicas que pueden ser considerados a la hora de estratificar el riesgo de malignidad en nódulos indeterminados se encuentra la historia familiar de cáncer de tiroides diferenciado³⁸, que en nuestra población total estuvo presente en menos del 10%, fue uno de los pacientes con diagnóstico definitivo de malignidad el que presentaba dicho antecedente.

En cuanto a la forma de presentación clínica, el 80% de nuestros pacientes se manifestó como nódulo palpable, el resto fue diagnosticado de forma incidental mediante Tomografía o Ultrasonido, que difiere de lo descrito en la literatura médica al referir mayor porcentaje de nódulos tiroideos identificados por estudios de imagen y esto se explica por que el diámetro mínimo requerido para ser incluido en el estudio fue de 20 mm. De los síntomas acompañantes el mayormente reportado fue disfagia en 46.6%, seguido de disnea en un 13.3%. Destaca que ninguno de los pacientes se manifestó con disfonía o ganglios cervicales palpables como condiciones asociadas a malignidad por invasión tumoral.

Respecto al tamaño, la media del diámetro mayor reportado en nuestro estudio fue de 3.6 cm, de esta consideración resalta que el tamaño > 4 cm en nódulos indeterminados se ha asociado con un riesgo de malignidad incrementado con un OR de 2.1 (95% IC 1.26-3.50) según el metaanálisis realizado por Trimboli, et al.³⁴

La clasificación ultrasonográfica ACR-TIRADS resulta útil para predecir el riesgo de malignidad en aquellos nódulos indeterminados aunque no se ha estudiado extensivamente en esta categoría citológica. Nuestro estudio mostró una mayor proporción de casos (40%) en la clase TR3, seguido de TR5 con 33.3%. Cuya composición predominante fue mixta (66.7%), destacando que ningún caso se reportó puramente quístico o esponjiforme. La hipoecogenicidad representada como una característica de malignidad se presentó en 33.4% de nuestros casos. De los 4 pacientes con diagnóstico definitivo se realizó correlación entre ACR-TIRADS y malignidad, encontrando una correlación positiva ($r=0.943$, $p=0.057$) a pesar de que no fue estadísticamente significativa existe una tendencia para la asociación. Madsen et al, evaluaron el rendimiento en un población de 140 nódulos indeterminados permitiendo descartar aquellos nódulos con Bethesda III + puntaje de bajo riesgo (TR2, TR3, TR4A) con un valor predictivo negativo de 94.1%, a su vez se encontró que un Bethesda IV + score de alto riesgo $TR > 4B$ se asoció con malignidad con un OR de 9.8 (95% IC 4.46-21.8).³⁹

El uso de elastografía al evaluar la dureza del tejido ha sido considerada una herramienta complementaria, especialmente en su modalidad cuantitativa de ondas de corte con una sensibilidad de 83% y especificidad de 87% para diagnóstico de malignidad cuando se usa un valor de corte de 23.3 kPa⁴⁰. De nuestro estudio se obtuvo una media de 20.4 ± 13.4 kPa. A pesar de que el análisis de correlación entre elastografía y el resultado histológico definitivo no fue significativo ($r=0.89$, $p=0.106$), posiblemente explicado por el número bajo de pacientes; los valores reportados en los 2 pacientes con carcinoma de tiroides fueron 24.80 y 48.89 kPa respectivamente.

En relación a los resultados obtenidos mediante la repetición de biopsia por aspiración con aguja fina el 33.3% se reportó como Bethesda IV, esto coincide con lo descrito en la literatura que demuestra un 30% de resultados repetidamente inconclusos.⁴¹ No obstante esto permitió reclasificar de una categoría incierta a una benigna en un 20% (n=3) y a una de mayor sospecha e incluso de malignidad en 33.3% (n=5). Con respecto al resultado final de malignidad repetir la BAAF tuvo una sensibilidad y especificidad de 100%. La correlación con los diagnósticos histopatológicos definitivos fue perfecta ($r=1.0$). Al evidenciar 2 pacientes con adenoma folicular como diagnóstico definitivo se refleja la debilidad de la BAAF al identificar como indeterminados a aquellos nódulos de etiología benigna, resaltando la importancia de considerar otros elementos diagnósticos para evitar cirugías innecesarias.

Respecto a los resultados de la biopsia con aguja de corte, se obtuvo un resultado no diagnóstico en el 53.3% (n=8) y eso difiere de lo reportado en la literatura,²⁶⁻²⁷ ya que precisamente se considera como una herramienta diagnóstica que disminuye el número de resultados insatisfactorios en mayor proporción que la BAAF. La consideración de nuestro resultado radica en que a pesar de que no se reportaron complicaciones asociadas al procedimiento, existe poca experiencia en la realización de esta biopsia ya que la mayoría de las descripciones microscópicas incluían células insuficientes para su valoración aunado al bajo número de pacientes sometidos a cirugía al día de hoy.

Al analizar el grado de asociación entre el resultado obtenido mediante biopsia con aguja gruesa no se encontró correlación estadísticamente significativa entre el resultado obtenido mediante biopsia por aspiración con aguja fina, ni tampoco con la clasificación ACR-TIRADS, ni la elastografía de ondas de corte.

Según el diagnóstico final de malignidad, la biopsia con aguja de corte mostró una sensibilidad y especificidad del 50%, muy por debajo de lo alcanzado con la biopsia con aguja fina, por lo que se rechaza nuestra hipótesis de investigación y se confirma que se requiere de un mayor número de pacientes para obtener evidencia contundente, se propone continuar con el estudio a largo plazo para adquirir la destreza de obtener resultados concluyentes con dicho método.

CONCLUSIONES

El nódulo indeterminado representa un reto diagnóstico para el clínico, se requieren estudios complementarios que permitan caracterizar la naturaleza de la lesión y con ello elegir la terapia adecuada para cada paciente. Bajo la principal limitación de nuestro estudio de no contar con el reporte histopatológico de la mayoría de los pacientes, se demostró que realizar biopsia con aguja de corte (BAG) no resulta más sensible en el diagnóstico de malignidad que repetir la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) en un centro como el nuestro en el que no se dispone de otras herramientas con mayor exactitud diagnóstica tales como el análisis molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tufano RP, Noureldine S, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015;141(6):566-72.
2. Maxwell C, Sipos J. Clinical Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):61-84.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
4. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170(5):203-11.
5. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):23-35.
6. Singh N, Iñiguez NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment, *British Journal Medicine*. 2020;368:17760
7. Brito JP, Giondfriddo MR, Nofal AA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253-63.

8. Paredes C, Buitrago AM, Meza G, Camacho E, Avelar FR, Tanus J. Elastografía en la evaluación de nódulos tiroideos, Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(4):402-7.
9. Ju E, Gyu D, Moon W, Hen Y, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. Thyroid. 2018;28(11) 1532-7.
10. Zhang Q, Ma J, Sun W, Zhang L. Comparison of diagnostic performance between the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System and American Thyroid Association guidelines: a systematic review, Endocrine Practice. 2020;26(5):552-563-
11. Baloch Z, Cooper D, Gharib H, Alexander E. Overview of diagnostic terminology and reporting, En [S. A. C. E. Cibas, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 2º ed, Springer, 2017, pp 1-6
12. Jun Y, Hwan J, Ju E, Kyung H, Hyun J, Kyun J, et al. Differences risk of malignancy and management recommendations in subcategories of thyroid nodules with atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS): The role of US-guided core-needle biopsy (CNB), Thyroid. 2014;24(3):494-501.
13. Sook H, Kim KH, Ryoo I, Lyung S, Kwon C. The role of core needle biopsy in the preoperative diagnosis of follicular neoplasm of the thyroid, APMIS. 2014;122(10):993-1000.

14. Granados M, Gallegos J, Gurrola H, Flores L, Pacheco I, Villavicencio M, et al. Guía de manejo del nódulo tiroideo y del cáncer diferenciado de tiroides de la Sociedad Mexicana de Oncología, Gaceta Mexicana de Oncología. 2018;17(91)
15. Muzza M, Colombo C, Pogliaghi G, Karapanou O, Fugazzola L. Molecular markers for the classification of cytologically indeterminate thyroid nodules, J Endocrinol Invest. 2020;43(6):703–716.
16. Steward D, Carty S, Sippel R, Pelling S, Sosa J, Sipos J, Figge J, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. JAMA Oncol. 2019;5(2):204–212
17. Patel K, Angell T, Babiarz J, Barth N, Blevins T, Duh Q, Ghossein R, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules, JAMA Surg 2018;153(9):817–824.
18. Livhits M, Zhu C, Kuo E, Nguyen D, Kim J, Tseng C, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules. A Randomized Clinical Trial, JAMA Oncol. 2021;7(1):70-77.
19. Nicholson K, Roberts M, McCoy K, Cart S, Yip L. Molecular Testing Versus Diagnostic Lobectomy in Bethesda III/IV Thyroid Nodules: A Cost-Effectiveness Analysis, Thyroid. 2019;29(9):1237-1243.
20. Xing P, Wu L, Zhang C, Li S, Liu C, Wu C. Differentiation of benign from malignant thyroid lesions, J Ultrasound Med. 2011;30(5):663-9.

21. Ning C, Jiang S, Zhang T, Sun L, Liu Y. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules, *Eur J Radiol.* 2012;81(2):286–91.
22. Sun J, Hwan J, Kyung H, Ju E, Kyun J, Eun D, et al. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy, *Radiology*, 2013;268(1):274-80.
23. Xiong Y, Yan K, Nong L, Zheng Y, Li T. Pathological diagnosis of thyroid nodules based on core needle biopsies: comparative study between core needle biopsies and resected specimens in 578 cases, *Diagnostic Pathology.* 2019;14(1):10
24. Yim Y, Hwan J. Core needle biopsy in the management of thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report, *Gland Surg.* 2019;8(2):S77-S85.
25. Hahn S, Hee J, Lyun Y, Woon K, Lim Y. Comparison between fine needle aspiration and core needle biopsy for the diagnostic of thyroid nodules: effective indications according to us findings, *Scientific Reports.* 2020;10(1):4969
26. Hyun C, Hwan J, Hyun J, Jun Y, Won J, Lee J. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis, *Endocrine.* 2016;54(2):315-328.

27. Lan L, Luo Y, Zhou M, Huo L, Chen H, Zuo Q, et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Thyroid Cancer With Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Core-Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front Endocrinol.* 2020;11(44)
28. Na DG, Hwan J, Lyung S, Kim J, Yong J, Sun K, Hyun J, et al. Core Needle Biopsy of the Thyroid: 2016 Consensus Statement and Recommendations from Korean Society of Thyroid Radiology, *Koren J Radiol.* 2017;18(1):217-237.
29. Jung C, Hwan J, Gyu D, Lyun Y, Hee K, Kang H. 2019 Practice guidelines for thyroid core needle biopsy: a report of the Clinical Practice Guidelines Development Committee of the Korean Thyroid Association, *J Pathol Transl Med.* 2020;24(1):64-68.
30. Choi Y, Hwan J, Ju E, Kyung H, et al. Different risk of malignancy and management recommendations in subcategories of thyroid nodules with atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS): The role of US-guided core-needle biopsy (CNB), *Thyroid.* 2014;24(3):494-501.
31. Gyoung R, Hwan J, Hyun J, Jun Y, Ji M, Eun D. Diagnosis of Thyroid Follicular Neoplasm: Fine-Needle Aspiration Versus Core-Needle Biopsy, *Throid.* 2014;24(11):1612-7.
32. Ju E, Hyun C, Hwan J. Complications following ultrasound-guided core needle biopsy of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis, *Eur Radiol.* 2018;28(9):3848-3860.

33. Garber J, American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules update, *Endocr Pract*, 2016;22(5):622-639.
34. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Saggiorato E, Nigri G, Crescenzi A, et al. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis, *Endocrine*. 2014;46(1):52-59.
35. Zheng L, Yan W, Kong Y, Liang P, Mu Y. An epidemiological study of risk factors of thyroid nodule and goiter in Chinese women, *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015;12(9):11608-11620.
36. Trodello C, Higgins S, Ahadiat O, Wysong A. Hypothyroidism as a Risk Factor for Cancer: A Systematic Review and Implications for Future Studies, *Cancer Sci Res Open Access*. 2017;2(2):1-7.
37. Fu H, Cheng L, Jin Y, Chen L. Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer, *Endocr Relat Cancer*. 2010;26(7):395-413.
38. Valderrabano P, McIver B. Evaluation and Management of Indeterminate Thyroid Nodules: The Revolution of Risk Stratification Beyond Cytological Diagnosis, *Cancer Control*. 2017;24(5):1-14.
39. Madsen T, Mesa C, Graf H, Cavalvanti T, Trippia M, da Silveira R. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology, *BMC Endocr Disord*. 2019;29(19):1-12.
40. Qiu Y, Xing Z, Liu J, Peng Y, Zhu J, Su A. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-

needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis, *Eur Radiol.* 2020;30(12):6624-6634.

41. Min S, Ryoing H, Seok K, Sung M, Myeon C, Bae Y, et al. Comparison of core-needle biopsy and repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules with inconclusive initial cytology, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(8):3019-3025.

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<i>Sensibilidad de la biopsia de tiroides automatizada con aguja de corte comparada con biopsia por aspiración con aguja fina en nódulos tiroideos citológicamente indeterminados</i>						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MÉXICO,						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido de nódulos tiroideos con diagnóstico no concluyente (que por sus características no pueden ser clasificados como benignos o malignos) en la biopsia previamente realizada con aguja fina, de la población perteneciente a la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Su justificación es obtener mayor información que nos aproxime a definir la naturaleza benigna o maligna del nódulo						
Procedimientos:	Se realizará una punción de tiroides con aguja de corte y otra punción con aguja fina que serán guiadas por ultrasonido, previa infiltración con anestésico local, tal procedimiento será realizado por un médico radiólogo adscrito a este Hospital.						
Posibles riesgos y molestias:	Dolor, hinchazón, sangrado, infección, hematoma en el sitio de punción o lesión a estructuras adyacentes como vasos sanguíneos o nervios						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El resultado del análisis del tejido obtenido complementara información adicional que permitirá al médico la toma de decisiones en relación a su tratamiento						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se entregará el formato para agendar cita al servicio de Endocrinología para comentar los resultados obtenidos. Su participación permitirá a la comunidad científica conocer y aplicar esta nueva herramienta en la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos no concluyentes para considerar su realización de forma rutinaria en esta unidad hospitalaria						
Participación o retiro:	Su participación consistirá en autorizar la realización de la biopsia previamente descrita						
Privacidad y confidencialidad:	Usted tendrá la seguridad de que la información obtenida del expediente clínico no será divulgada ni se hará mal uso de ella						
En caso de colección de material biológico:	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se revise mi expediente.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se revise mi expediente.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se revise mi expediente.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	<u>Dra. Irma Hernández García MBE</u>						
Colaboradores:	<u>Dr. Alex Hernández Martínez MBE / Dr Carlos Paredes Manjarrez MB /Dra. Karen Andrea Romero Torres R3E</u>						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx						

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sensibilidad de la biopsia de tiroides automatizada con aguja de corte comparada con biopsia por aspiración con aguja fina en nódulos tiroideos citológicamente indeterminados

Ficha de identificación del paciente

Nombre: _____ Afiliación: _____
Sexo: M F Ocupación: _____
Teléfono: _____
Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Antecedentes

Historia familiar Ca Tiroides Si No Exposición a radiación Si No
Enfermedad tiroidea previa Si No Diabetes Mellitus Si No Tx: _____
Cirugía tiroidea previa Si No Hipertensión Si No Tx: _____
Otras enfermedades: _____
Toma antiagregantes Si No
Toma anticoagulantes Si No

Presentación clínica

Nódulo palpable Si No Localización Derecho Izquierdo Istmo
Disfonía Si No Ganglios palpables Si No
Disfagia Si No Nódulo incidental Si No Estudio: _____
Disnea Si No

Estudios iniciales

Pruebas de función tiroidea: Eutiroideo Hipotiroideo Hipertiroideo Fecha: _____ T4L: _____ TSH: _____

Historia de BAAF

Fecha BAAF inicial: _____ Folio: _____
Bethesda I Comentario: _____
Bethesda III Atipia significado incierto / Lesión folicular de significado incierto Comentario: _____
Bethesda IV Comentario: _____

Ultrasonido

Nódulo tiroideo

Localización Derecho Izquierdo Istmo
Tamaño diámetro mayor: _____

Composición (Elija 1)

Quístico/casi completamente quístico (0) Mixto quístico y sólido (1)
Espangiforme (0) Sólido o casi completamente sólido (2)

Ecogenicidad (Elija 1)

Anecóico (0) Hipoeoico (2)
Hipoeoico e isoecóico (1) Muy hipoeoico (3)

Forma (Elija 1)

Más ancho que alto (0) Más alto que ancho (3)

Márgenes (Elija 1)

Lisos (0) Lobulado e irregular (2)
Mal definido (0) Extensión extratiroidea (3)

Focos ecogénicos (Elija todos los que aplican)

Ninguno o artefactos grandes de cola de cometa (0) Calcificaciones periféricas (borde) (2)
 Macrocalcificaciones (1) Focos ecogénicos puntiformes (3)

ACR-TI-RADS (Sumar los puntos de todas las categorías para determinar el nivel TI-RADS)

TR1 Benigno (0 puntos) TR4 Moderadamente sospechoso (4-6 puntos)
 TR2 No sospechoso (2 puntos) TR5 Altamente sospechoso (7 puntos o más)
 TR3 Levemente sospechoso (3 puntos)

Elastografía shear-wave (5 muestras de elastografía del mismo nódulo biopsiado. Reportar valor con decimales)

___ kPa ___ kPa ___ kPa ___ kPa ___ kPa

Elastografía cualitativa

Asteria A ___ Asteria B ___ Asteria C ___ Asteria D ___

Elastografía semicuantitativa**Biopsia con aguja de corte**

Fecha: _____ Folio: _____

Bethesda:

1. No diagnóstico o insatisfactoria
2. Lesión benigna
 - a. Nódulo folicular benigno
 - b. Tiroiditis de Hashimoto
 - c. Tiroiditis granulomatosa subaguda
 - d. Otro: _____
3. Lesión indeterminada
 - a. Lesión follicular indeterminada con atipia nuclear
 - b. Lesión folicular indeterminada con atipia arquitectónica
 - c. Lesión folicular indeterminada con atipia nuclear y arquitectónica
 - d. Lesión folicular indeterminada con células de Hurthle
 - e. Lesión folicular indeterminada, no especificada
4. Neoplasia folicular
 - a. Neoplasia folicular, tipo convencional
 - b. Neoplasia folicular con atipia nuclear
 - c. Neoplasia de células de Hurthle
 - d. Neoplasia folicular, no especificada
5. Sospecha de malignidad
 - a. Sospecha de carcinoma papilar de tiroides, carcinoma medular de tiroides, carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma metastásico, linfoma ,etc.
6. Maligno
 - a. Carcinoma papilar de tiroides
 - b. Carcinoma pobremente diferenciado
 - c. Anaplásico
 - d. Carcinoma medular
 - e. Linfoma
 - f. Metastásico
 - g. Otro: _____

Cirugía

Fecha de Cirugía: _____ Tipo de procedimiento quirúrgico: _____

Cirujano: _____

Hallazgos quirúrgicos:

Reporte histopatológico:

