



Artículo de revisión

Punción aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos

Fine needle aspiration of thyroid nodules

Iván Pimienta Concepción¹, Karla Andrea Chávez García¹, Nancy Verano Gómez¹, Raúl González Salas¹, Liset Camaño Carballo¹, Paola Maricela Machado Herrera², Evelin Fernanda Velasco Acurio²

¹ Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Ecuador.

² Carrera de Enfermería, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

Pimienta CI, et al. Punción aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos. *Enferm Inv (Ambato)*. 2017; 2(2):77-86.

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2017 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Historia:

Recibido: 16 mayo 2017
Revisado: 28 mayo 2017
Aceptado: 11 junio 2017

Palabras Claves: Nódulo tiroideo; biopsia con aguja fina; técnicas citológicas

Keywords: Thyroid nodule; biopsy fine-needle; cytologic technique

Resumen

La punción aspirativa con aguja fina es una técnica muy habitual en las últimas décadas, que interpretada por un citólogo experto proporciona una información muy valiosa, se basa en un método simple, mínimamente invasivo y preciso para diagnosticar masas superficiales tales como los nódulos tiroideos; definidos por la Asociación Tiroidea Americana como discretas lesiones dentro de la glándula tiroidea imagenológicamente distintas del parénquima tiroideo. En los nódulos fríos indica si la citología es benigna, dudosa o maligna, con escasas probabilidades de error. En los carcinomas papilares su fiabilidad se acerca al 100% e igualmente en los carcinomas anaplásicos y carcinomas medulares; no así en los adenomas foliculares que son indiferenciables de los carcinomas, por lo cual el diagnóstico de proliferación folicular no es definitivo hasta después de la cirugía cuando esté el informe histopatológico de la biopsia por parafina, que sí es concluyente. En esta revisión bibliográfica se abordan los referentes teóricos más actuales sobre la importancia de la punción aspiración con aguja fina en el estudio de las lesiones nodulares de la glándula tiroidea, tanto a nivel nacional como internacional, si se tiene en cuenta la tendencia al incremento del cáncer de tiroidea en el Ecuador.

Abstract

Fine needle aspiration is a very common technique in the last decades, which interpreted by an expert cytologist provides very valuable information, is based on a simple, minimally invasive and accurate method to diagnose superficial masses such as thyroid nodules; defined by the American Thyroid Association as discrete lesions within the thyroid gland that are imagingly distinct from the thyroid parenchyma. In cold nodules it indicates whether the cytology is benign, doubtful or malignant, with little probability of error. In papillary carcinomas its reliability is close to 100% and also in anaplastic carcinomas and medullary carcinomas; not so in follicular adenomas that are indistinguishable from carcinomas, so that the diagnosis of follicular proliferation is not definitive until after surgery when the histopathological report of paraffin biopsy is conclusive. This literature review addresses the most current theoretical references on the importance of fine needle aspiration in the study of nodular lesions of the thyroid gland, both nationally and internationally, if one takes into account the tendency to increase the thyroid cancer in Ecuador.

Autor de correspondencia:

Iván Pimienta Concepción. Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Ecuador. E-mail: dr.ivan.pimienta@gmail.com

Introducción

La tiroides es una glándula impar de color pardo rojizo y consistencia firme, pesa alrededor de 20 gramos variando según el peso corporal y la ingestión de yodo. Está ubicada en la región anterior del cuello extendiéndose hacia abajo desde el nivel de la quinta vértebra cervical hacia la primera vértebra torácica, tiene forma de "H" con dos lóbulos unidos por el istmo el cual puede ocasionalmente estar ausente¹.

El diagnóstico de muchas de las enfermedades tiroideas se basa en la recolección y análisis de la información clínica que aporta el propio paciente a través de la historia clínica, así como en el resultado de exámenes de laboratorio e imagenológicos, entre otros².

Los estudios epidemiológicos estiman que la prevalencia de las alteraciones de la función tiroidea en adultos es del 1% al 4%, siendo superior en mujeres, personas con síndrome de Down y aumentando con la edad. Se estima una incidencia anual en adultos de 0.05% al 0.1% para el hipertiroidismo y del 0.08% al 0.2% para el hipotiroidismo³.

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es un método simple, mínimamente invasivo y preciso para diagnosticar masas superficiales. Se utiliza una aguja de pequeño calibre, con la cual se obtiene una muestra representativa del tejido para estudiarse. Este material es procesado con técnicas citológicas y revisado bajo el microscopio por un patólogo, el cual hace un diagnóstico. La historia de esta técnica se remonta al siglo XI, cuando el médico árabe *Albucasis* describió como utilizó una aguja hueca para obtener una muestra de la glándula tiroides, para diferenciar una masa sebácea de una masa vascular⁴.

La PAAF guiada por ecografía es en la actualidad una de las variantes ampliamente utilizadas y reconocida como un proceder de carácter orientador y diagnóstico en diversos órganos y tejidos. La precisión de esta técnica ha sido extensamente documentada, y aunque algunos autores habían expresado dudas al respecto, en la actualidad se acepta que en manos de citopatólogos bien entrenados supera la eficacia diagnóstica de otros métodos de exploración, reduciendo el número de resultados dudosos, evitando cirugías innecesarias, reiteradas intervenciones y posibles complicaciones. Además, se debe tener en cuenta que los estudios histopatológicos son definitorios en el diagnóstico.

El objetivo de la presente revisión fue fundamentar referentes teóricos sobre la PAAF, así como los elementos clínicos y epidemiológicos de las afecciones nodulares del tiroides, que permiten su utilización en la práctica médica.

Desarrollo

La PAAF como método de diagnóstico, se conoce desde el siglo XIX, cuando *Kun* en 1847 describió la técnica de aspiración de material celular para estudio y los cirujanos londinenses *Stanley* y *Earle* del *St Bartholomeuw's Hospital*, obtuvieron muestras de una gran masa hepática para su estudio citológico mediante agujas finas. Posteriormente *Sir James Paget* defendió el uso de la aspiración de material celular como procedimiento investigativo en 1853, décadas después *Richard* (1863) y *Leyden* (1883) también se refirieron al tema⁵.

La historia moderna de la PAAF comienza en la década de 1920 en Estados Unidos, cuando *Guthrie* utilizó una aguja de calibre 21 y describió una técnica similar a la usada hoy día. En 1927 *Dudgeon* y *Patrick* en el Reino Unido, y en la década de 1930 a 1939 los doctores *Hayes*, *James* y *Stewart* del *New York Memorial Hospital* en los Estados

Unidos, describieron una técnica para obtener células con una aguja y jeringa principalmente en tumores de órganos sólidos, creando una base extensa de casos para el diagnóstico de tumores de cabeza y cuello, sin embargo su uso no se generalizó por la resistencia de sus pares⁶.

Entre los años 50 y 60 del siglo pasado se perfeccionó la técnica y comenzó a utilizarse con agujas más finas en Europa, principalmente en el Hospital *Karolinska Radiumhemmet* (Suecia) por los doctores *Soderström*, *Zajicek* y en Holanda por *Franzén* y *Cardozo*. Para ese entonces, comenzó a ser conocida como PAAF y a consolidarse la citología diagnóstica como disciplina médica. En la década de 1970 la técnica volvió a ser introducida en Estados Unidos y desde entonces se ha establecido dentro del protocolo diagnóstico de lesiones de glándula tiroides, mamas, ganglios linfáticos y glándulas salivales entre otras, cuya finalidad es establecer el diagnóstico de las enfermedades por el estudio microscópico de las anomalías morfológicas de las células. Actualmente la citología constituye una de las tres grandes áreas de la patología junto a la patología quirúrgica y las autopsias⁶.

Aunque la PAAF de los nódulos tiroideos se describió hace más de 60 años, esta técnica no contó con amplia aceptación hasta principio de los años ochenta. Este retraso se debió al temor de la introducción percutánea de una aguja en una tumoración maligna que pudiera favorecer su diseminación y siembra en el trayecto de la aguja, riesgo que ha sido descartado⁷. En los últimos años debido a su certeza, simplicidad y bajo costo, la PAAF bajo guía ecográfica ha reemplazado prácticamente a la gammagrafía en el estudio del paciente eutiroideo con un nódulo de tiroides, siendo el estudio de primera elección para indicar la cirugía.

Nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos han sido definidos por la Asociación Tiroidea Americana (ATA) como discretas lesiones dentro de la glándula tiroidea imagenológicamente distintas del parénquima tiroideo, pudiendo ser detectadas a través de la palpación durante el examen físico general o gracias a estudios imagenológicos como ecografías, tomografía computarizada o resonancia magnética. A su vez los nódulos tiroideos son clínicamente importantes por varias razones, pudiendo causar desde disfunción tiroidea hasta un cáncer de esta glándula. Los procesos malignos tiroideos tienen una prevalencia de 4% a 6.5% independientemente del tamaño del nódulo, siendo ocho veces más frecuentes en mujeres que en hombres⁸.

Aunque la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, el 5% de ellos pueden contener un tumor maligno con una incidencia cercana a 25 000 nuevos pacientes con cáncer por año, produciendo más de 1400 muertes anuales. Todos los pacientes con un nódulo palpable deben ser examinados mediante ultrasonido de alta resolución, ya que es el método de gabinete más útil y se ha establecido como el "estándar de oro" para la evaluación del volumen glandular y de la presencia de nódulos⁹. Por otro lado, la ecografía proporciona asistencia en procedimientos diagnósticos terapéuticos (aspiración de quistes, inyección de etanol, termoablación con láser o radiofrecuencia) y permite el seguimiento tras el tratamiento¹⁰.

El diagnóstico del nódulo tiroideo se ha incrementado exponencialmente desde la utilización del ultrasonido, pues ha permitido detectar nódulos no palpables y ha aumentado la frecuencia de hallazgos incidentales en pacientes no seleccionados. La mayoría de los nódulos tiroideos suelen

ser benignos y asintomáticos, pudiendo encontrarse en pacientes eutiroideos con alteración funcional. Desde la perspectiva clínica la posibilidad de una neoplasia maligna es una preocupación seria en las personas con nódulos tiroideos¹¹.

El cáncer de tiroides se diagnostica comúnmente a una edad más temprana en comparación con la mayoría de los otros cánceres que afectan a los adultos. Casi dos de cada tres casos se encuentran en personas menores de 55 años de edad. Aproximadamente 2% de los cánceres de tiroides ocurren en niños y adolescentes¹².

Representa sólo el 1% de las muertes por cáncer a nivel mundial, constituye el 90% de las afecciones endocrinas malignas, seguidas por el cáncer pancreático, de glándula adrenal, de timo y de glándula pineal en ese orden; y dentro de éstas corresponde al 64% de las muertes. Estas tendencias y estadísticas generales tienen escasa relevancia en la evaluación de un paciente al que el reconocimiento inmediato de una neoplasia maligna puede salvarle la vida¹³.

En los Estados Unidos se diagnostican anualmente 15 000 nuevos casos de carcinoma tiroideo, país donde su incidencia ha aumentado en las últimas décadas en personas de todos los grupos raciales y étnicos, tanto en hombres como en mujeres, con más rapidez que la de cualquier otro tipo de cáncer. Este aumento puede explicarse en parte a la mejora en los métodos de detección. De igual forma existe controversia acerca del planteamiento de que el aumento en la incidencia del cáncer de tiroides se debe más a un aumento en su detección, que a un verdadero incremento en la frecuencia. Los factores genéticos, medioambientales y el acceso a los diferentes sistemas de salud pueden explicar la gran variabilidad en la incidencia, analizada por área geográfica y por etnia. A pesar de dicho incremento en la incidencia, la mortalidad por cáncer de tiroides permanece casi invariable (alrededor de 0,5 casos por 100 000 personas), aunque se describe un leve incremento en la tasa de mortalidad de más de 0,8% especialmente en hombres, independientemente de lo precoz del diagnóstico y de la mejoría en el tratamiento actual en el cáncer de tiroides de alto riesgo¹⁴.

El cáncer de tiroides es el quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres (aunque en Italia es el segundo en frecuencia más diagnosticado en mujeres menores de 45 años), con un incremento continuo en su incidencia en los últimos 30 años en países como Italia, Israel, Japón y Suiza, que reportan el mayor incremento en la tasa de incidencia. En los países del Reino Unido se encuentra el menor porcentaje de incremento en la tasa de incidencia¹⁵.

Esta tendencia se presenta prácticamente en todos los continentes excepto en África, donde probablemente los métodos de detección sean insuficientes para su identificación. Por otra parte, en países como Noruega y Suecia la incidencia ha disminuido. Los cinco países que en orden descendente presentan la incidencia más alta de cáncer de tiroides son Islandia, Israel, Malta, Estados Unidos y Qatar¹⁶.

En el Ecuador, la incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en las últimas décadas y según datos recientes del Registro Nacional de Tumores, el país está entre los que presentan mayor incidencia de esta neoplasia. Según estadísticas de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), en 2015 el cáncer de tiroides ocupó el tercer entre las neoplasias malignas femeninas más frecuentes. El Hospital Oncológico Julio Enrique Paredes de

SOLCA Tungurahua, atendió en el 2015 a 128 nuevos casos de cáncer de tiroides, cifra que duplicó la del año 2014¹⁷.

En última instancia la evaluación morfológica de un nódulo tiroideo mediante PAAF y resección quirúrgica, es la que aporta información concluyente sobre su naturaleza y una de sus ventajas fundamentales es que permite reducir el número de cirugías innecesarias en los casos de enfermedad tiroidea benigna y definir con alta especificidad, la necesidad de una cirugía en caso de malignidad. Si se hace correctamente y la interpreta un patólogo experto, el porcentaje de falsos negativos debería ser inferior al 5%. De allí la importancia de perfeccionar las técnicas de obtención y análisis de las muestras y controlar sistemáticamente la eficacia del método¹⁸.

Exploración clínica y funcional de la glándula tiroides

La exploración clínica de la tiroides es parte del examen físico general, enfatizando en los signos que acompañan a las diversas patologías tiroideas y la exploración del aspecto facial, el cuello, el área cardiaca, el pulso, las manos y la piel. La historia clínica debe confeccionarse previa a los procedimientos analíticos generales, los estudios complementarios y las determinaciones hormonales¹⁹.

Inspección del cuello

La glándula tiroides normal no es visible, excepcionalmente puede objetivarse en personas muy delgadas y de cuello largo. El abultamiento a su nivel puede corresponderse con la palpación tiroidea (bocio) y apreciarse mejor al hablar y tragar saliva, elevar la barbilla o beber agua. Un poco por encima a nivel tiroideo, un abultamiento puede corresponderse a un quiste tirogloso²⁰.

Las cicatrices pueden ser espontáneas en relación con adenopatías tuberculosas (escrófulas), o bien quirúrgica como la horizontal secundaria a la tiroidectomía (cicatriz de Kocher). La cicatriz de traqueotomía suele relacionarse con procesos laríngeos, habitualmente carcinomas, pero también puede indicar que ha habido parálisis bilateral recurrente secundaria a cirugía por cáncer de tiroides²¹.

Las fistulas o supuraciones habitualmente serán extratiroideas, pero si parten del tiroides pueden corresponder a la tiroiditis aguda o a carcinoma anaplásico. Las lesiones dérmicas cervicales pueden ser residuales de radioterapia local previa por angiomias. Si aparecen zonas discrómicas en diferentes partes del cuerpo características de vitiligo, son sugerentes de un proceso autoinmune que también puede afectar al tiroides²².

Los abultamientos cervicales que no son bocio pueden corresponder a múltiples procesos (tabla 1):

Tabla 1. Protuberancias cervicales que no constituyen bocio.

Abultamientos cervicales que no son bocio
Acúmulo graso por obesidad.
Lipoma subcutáneo cervical anterior
Glándulas submaxilares
Cartilago cricoides prominente
Quiste prelaríngeo
Tumores laríngeos: adenocarcinoma, condroma
Adenopatías: paratraqueales o laterocervicales
Quistes sebáceos, forúnculos
Tráquea desviada

Fuente: Herrera F, et al. Diagnostic performance of fine needle aspiration in patients with single thyroid nodule at Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia²³.

El latido carotideo desviado por una tumoración tiroidea o una ingurgitación venosa espontánea o tras la elevación forzada de los brazos (signo de Maraño-Pemberton), puede corresponderse con un bocio mediastínico alto.

Palpación

Se realiza con la yema de los dedos índice y tercer dedo de ambas manos preferentemente, primero desde delante y luego desde detrás, con el paciente de pie o sentado según la altura o comodidad del médico con el cuello del paciente en posición vertical. Debe palparse antes y después de tragar saliva o agua para comprobar el desplazamiento del tiroides y tratar de delimitar toda la superficie tiroidea, su forma, tamaño, consistencia, sensibilidad y el posible murmullo (thrill)²⁴.

Por la forma y localización la glándula tiroides puede ser difusa, nodular (uninodular o multinodular); estos pueden estar localizados en el istmo, en los lóbulos, en el polo superior o inferior o en la parte media. También se puede apreciar si existen adenopatías cervicales, su consistencia, ubicación y número. En la siguiente tabla se expone la clasificación de los bocios según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los nódulos deben expresarse en centímetros y cuando no se palpa el borde inferior, se debe sospechar una prolongación mediastínica²⁵.

Tabla 2. Clasificación del bocio según la OMS.

Grado	Características
0	No bocio. El tiroides no se ve ni se palpa. Es normal.
1	No se ve, pero sí se palpa.
1-a	No es visible.
1-b	Es visible con la cabeza levantada (extensión dorsal forzada).
2	Visible con la cabeza en posición normal, especialmente al deglutir. Tamaño no llamativo.
3	Visible a distancia, mayor tamaño que el grado 2.
4	Bocio voluminoso, visible de lejos.

Fuente: Fernández J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad²⁶.

En la enfermedad de Basedow la consistencia de la glándula tiroides puede ser blanda, una consistencia semidura se encuentra en casos de nódulos y la tiroiditis de Hashimoto, en caso de tumores, calcificaciones y la tiroiditis de Reidel, la consistencia puede ser muy dura o pétreo. La sensibilidad al tacto es habitualmente no dolorosa; puede serlo en la tiroiditis de Quervain y en las tiroiditis agudas. El bocio de la enfermedad de Hashimoto puede ser levemente doloroso al igual que algunas neoplasias. Un dolor muy agudo puede sugerir hemorragia en el seno de un nódulo²⁷.

Auscultación

El soplo o murmullo tiroideo en la enfermedad de Graves Basedow es prácticamente patognomónico, a diferenciar de los soplos carotideos por compresión y del aneurisma aórtico. La compresión traqueal por un bocio produce estridor inspiratorio o espiratorio auscultable o incluso audible. La auscultación cardíaca es conveniente para conocer la frecuencia y el ritmo cardíaco, especialmente si se sospecha de fibrilación auricular²⁸.

Otras exploraciones clínicas relacionadas con la patología tiroidea

El lenguaje y la movilidad del paciente varía desde la inexpresividad y la lentitud mixedematosa hasta la viveza, la verborrea y los movimientos de la enfermedad de Basedow²⁹. En la boca se debe explorar la base de la lengua en los casos de hipotiroidismo infantil y en busca de restos del conducto tirogloso. El pelo áspero sugiere hipotiroidismo, así como la falta de pelo en la cola de la ceja o su disminución en las axilas y el pubis. La coexistencia de alopecia areata sugiere enfermedad autoinmune tiroidea³⁰. Una coloración pálida amarillenta se explica en el hipotiroidismo por la anemia y la falta de conversión de los carotenos. La bradicardia acompaña al hipotiroidismo y la taquicardia y las arritmias al hipertiroidismo. La hipertensión puede verse en ambos casos de disfunción tiroidea, pero si es sólo sistólica sugiere hipertiroidismo³¹. La piel seca y áspera especialmente en los codos y las rodillas, sugiere hipotiroidismo y el vitiligo en extremidades u otras zonas suele acompañar a enfermedades autoinmunes tiroideas.

Técnicas de imagen radiográficas

Las radiografías de cuello y tórax son útiles para observar una posible desviación o compresión traqueal o si existe bocio endotorácico. También se puede apreciar calcificaciones en el bocio de tipo irregular, características del carcinoma papilar (calcificaciones psamomatosas)³². De igual forma la radiografía de tórax puede ser útil para descartar metástasis pulmonares de un carcinoma tiroideo o derrames pericárdicos. La tomografía axial computarizada (TAC) es menos sensible que la ecografía para el estudio de la tiroides, siendo útil para delimitar las relaciones en caso de bocio endotorácico, posibles adenopatías mediastínicas y de metástasis pulmonares. Debe considerarse que en caso de contraste yodado habrá que esperar un mes o más para poder aplicar terapia con yodo radiactivo (I131). La resonancia magnética (RM) presenta utilidad similar a la TAC, pudiendo ser más útil en caso de sospecha de metástasis óseas, toda vez que las pulmonares se observan mejor con la TAC³³.

La tomografía por emisión de positrones (PET, siglas en inglés) está indicada en caso de tiroglobulina (Tg) elevada sin imágenes gammagráficas positivas, para localizar metástasis de los cánceres tiroideos³⁴.

Ecografía tiroidea

Informa con exactitud acerca del tamaño, así como de su estructura anatómica normal, fibrosa, ecogenicidad, posibles nódulos no apreciables a la palpación por su tamaño, localización posterior o incluso los retroesternales. Se realiza con cortes transversales y longitudinales de la tiroides y la exploración de las áreas vecinas, especialmente zonas carotideas y yugulares³⁵. Describe el tamaño exacto de los nódulos con una sensibilidad de 2cm a 3mm, su localización intratiroidea y su naturaleza sólida, quística o mixta, así como su delimitación o no del resto del parénquima. Sin embargo no distingue entre la benignidad o malignidad de un nódulo salvo que exista gran anomalía morfológica, con irregularidades en su contorno o infiltración de vecindad³⁶. A su vez informa de las relaciones entre el tiroides y los tejidos vecinos, de posibles adenopatías cervicales y nódulos yuxtatiroides o extratiroides. Es muy útil para el seguimiento después de cirugías de procesos benignos y del cáncer de tiroides, pues informa de restos tiroideos, recurrencias y metástasis cervicales. Guía las PAAF en nódulos pequeños, posteriores o no palpables. El eco-doppler informa de vascularización de nódulos o de otras lesiones³⁷.

Analítica no hormonal

El control hematológico puede alterarse en la patología tiroidea. En el hipotiroidismo puede haber anemia y en el hipertiroidismo linfocitosis. La calcemia puede elevarse en el hipertiroidismo. En el caso de las alteraciones glucémicas se pueden relacionar con la patogenia autoinmune de algunos trastornos tiroideos. La curva de glucemia es plana en el hipotiroidismo y picuda en el hipertiroidismo, con aumento de la resistencia a la insulina. Los parámetros bioquímicos que se alteran con más frecuencia son los lípidos. En el hipertiroidismo tiende a disminuir el colesterol total, el unido a lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas, mientras en el hipotiroidismo se elevan todos ellos y los triglicéridos, a la vez que disminuye el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. También se elevan en el hipertiroidismo la fosfatasa alcalina, la osteocalcina, la globulina transportadora de hormonas sexuales y la ferritina, a la vez que en el hipotiroidismo se elevan la creatina quinasa y la norepinefrina con disminuye la arginina-vasopresina³⁸.

Tiroxina (T4) en plasma

La T4 total normal varía de 5 µg/dl a 12µg/dl (64nmol/L-155nmol/L) estando aumentada en el hipertiroidismo, con la administración de estrógenos y en el embarazo por elevación de la globulina transportadora de tiroxina (TGB) sin que ello signifique hiperfunción, pues la T4 libre se mantiene normal. La metadona, la heroína, la hepatitis y la cirrosis también elevan la TBG y la T4 total, así como el aumento congénito de TBG, transtiretina (TTR) y la disalbinemia familiar. La medición de T4 es útil por relacionarse directamente con la función tiroidea sin interferencia de la TBG. Su medición junto a la TSH es la habitual en los protocolos endocrinos y otras especialidades³⁹.

Triyodotironina (T3) en plasma

La T3 total normal oscila de 100ng/dL a 200ng/dL (1.6nmol/L-3.2nmol/L) y aumenta en el hipertiroidismo. En el bocio endémico por carencia de yodo puede haber elevación de T3 en relación con T4, también aumenta si lo hace la TBG, en el embarazo y en los tratamientos con estrógenos. Estará disminuida en el hipotiroidismo, la desnutrición y las enfermedades sistémicas con aumento proporcional de T3 reversa (rT3). La T3 libre normal varía de 0.2 ng/dL a 0.7ng/dL (3,0pmol/L-10,5pmol/L). Puede ser útil su medición en situaciones específicas, pero habitualmente no se mide al igual que la T3 total, por lo que

puede omitirse en las exploraciones rutinarias. Disminuye en la insuficiencia renal crónica pero no afecta a la T4 libre ni a la TSH. La rT3, normal es de 25ng/dL a 89ng/dL y varía de forma inversamente proporcional a la T3, por lo que es útil para ciertos estudios metabólicos⁴⁰.

La disminución de TSH y T4 libre se produce en el hipotiroidismo secundario y terciario, pero puede ser sospechosa en la ingesta de T3 (hipertiroidismo facticio); esto también ocurre en el síndrome del enfermo eutiroideo. Una TSH elevada con T4 libre alta sugiere resistencia a las hormonas tiroideas, si se descarta el tirotrofina. La cadena alfa de la TSH (α-TSH, normal entre 1µg/L y 5µg/L) aumenta a la vez que la TSH, pero su medición es más útil en los adenomas hipofisarios secretores de TSH y en los no funcionantes⁴¹.

Anticuerpos antitiroideos

Habitualmente se miden los anticuerpos antitiroglobulina y los antimicrosomales (antiperoxidasa tiroidea o anti-TPO). Lo normal es que sean negativos con valor inferior a 40UI/L o menos de 1/100, aunque estos valores son variables según el método y el laboratorio. Su aumento significa enfermedad autoinmune tiroidea, no siendo útil para determinar si el paciente es eutiroideo, hipofuncional o hiperfuncional. En la enfermedad de Hashimoto suelen estar elevados ambos, especialmente los anti-TPO; en la enfermedad de Basedow y en el hipotiroidismo primario del adulto pueden ser también positivos, pero a menor concentración. Su presencia en familiares de pacientes con patología tiroidea autoinmune puede sugerir el inicio de un proceso similar⁴².

Gammagrafía tiroidea

Antiguamente este estudio se realizaba con I131, hoy día se realiza con tecnecio (Tc99) a razón de 1mc-3mc/iv y resultados similares con menor radiación y en menor tiempo. Normalmente la captación es difusa y uniforme, y revela la morfología normal tiroidea en los dos lóbulos y el istmo. La captación ausente indica contaminación con yodo, tiroiditis de Quervain, hipotiroidismo, destrucción o ausencia del tiroides. La captación irregular difusa puede sugerir tiroiditis. En caso de zonas con mayor o menor captación puede sugerir disfunción tiroidea con hiperfunción de unas zonas e hipofunción en otras⁴³⁻⁴⁵. La gammagrafía es útil para demostrar un bocio intratorácico, ectopias tiroideas, quistes del conducto tirogloso y adenopatías captantes en neoplasias tiroideas, complementando en ocasiones a la ecografía^{46,47}.

Tabla 3. Valores normales de los parámetros tiroideos.

Parámetro	Rango
T4 libre	0.8ng/dL-2.0ng/dL
T4 total	5.0µg/dL-12.0µg/dL
T3 total	100ng/dL-200ng/dL
T3 libre	0.2ng/dL-0.7ng/dL
TSH	0.5µUI/mL-4.5µUI/mL
TSH con TRH	8µUI/ml-12µUI/ml
TSH-Ab (TSI)	Menor de 15 UI/L Varía según laboratorios
Anti-TPO	Varía según laboratorios
Tg	15ng/mL-30 ng/mL
Yodo inorgánico en suero	0.5µg7dL-1.5µg7dL
Yodo inorgánico en orina	100µg/día-200 µg/día
TBG	1µg/dL-3µg/dL

Fuente: Hernández Y. Punción-aspiración con aguja fina en las lesiones tiroideas⁴³.

T4: Tiroxina, T3: Triyodotironina, TSH: Hormona estimulante del tiroides, TRH: Hormona liberadora de tirotropina, Tg: Tiroglobulina, TSI: Inmunoglobulina estimulante de la tiroides; TBG: Globulina fijadora de tiroxina.

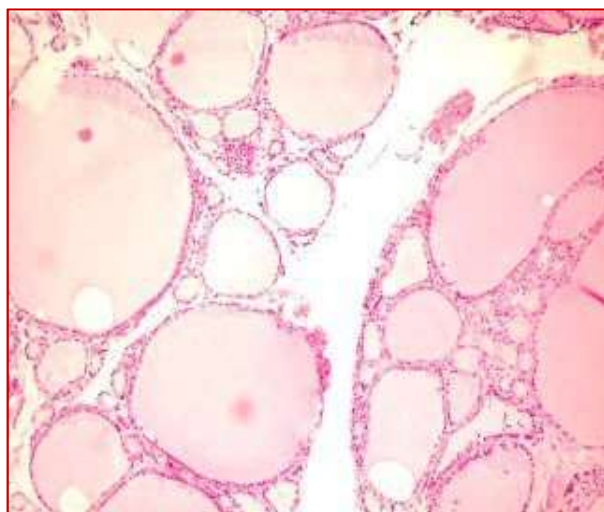
Metabolismo basal

Mide la producción calórica en función del consumo de oxígeno. Su relación directamente con la función tiroidea está influenciada por numerosas variables que deben tenerse en cuenta en la práctica médica en caso de utilizarla. Actualmente existen equipos que en unos 10 minutos miden la tasa metabólica basal o gasto energético de reposo a partir del consumo de oxígeno, mediante calorimetría indirecta. En sujetos normales varía de -15% a +5%, en el hipotiroidismo de -16% a -40% y en el hipertiroidismo de +25% a +50%. Se suele utilizar más en las clínicas de obesidad que en relación con la función tiroidea^{48,49}.

Histología

Desde el punto de vista microscópico la glándula tiroides está constituida por folículos cerrados de tamaño variable (15µm -500µm de diámetro), revestidos de células epiteliales cilíndricas y conteniendo la sustancia coloide. El principal elemento del coloide es la tiroglobulina, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Cuando la secreción de hormonas ha entrado en los folículos, la sangre debe absorberla de nuevo a través del epitelio folicular para llevarla a la circulación sistémica. El flujo sanguíneo por minuto de la glándula equivale a cinco veces su peso. Junto a las células foliculares pueden identificarse otro tipo de células denominadas células C o parafooliculares, secretoras de calcitonina⁵⁰.

Figura 1. Corte histológico de la glándula tiroides.



Disponible en: <https://glandulatiroides.wordpress.com/histologia/>

Punción por Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La PAAF es el procedimiento de elección en el diagnóstico de la patología nodular del tiroides, pues es la prueba más útil y segura para el diagnóstico del nódulo tiroideo. Puede realizarse tras palpación o bien guiada por ecografía. Es una técnica que disminuye el coste médico y racionaliza el uso de la cirugía. En general, reduce el número de actos quirúrgicos sobre el tiroides en un 50% y disminuye el coste de seguimiento médico casi en un 25%. Debe ser realizada en todos los nódulos >1cm, excepto en aquellos que cursen con TSH suprimida (nódulos hiperfuncionantes). En los nódulos <1cm, dado su bajo riesgo no deberá realizar la PAAF, salvo que existan signos clínicos o ecográficos sugerentes de malignidad^{51,52}.

Indicaciones

La realización de una PAAF guiada por ecografía aumenta la sensibilidad, así como el valor predictivo positivo y

negativo de la prueba. La PAAF guiada por ecografía se recomienda para los siguientes nódulos⁵³:

1. Lesiones subcapsulares o paratraqueales
2. Ganglios linfáticos sospechosos o diseminación extratiroidea
3. Antecedente personal o familiar positivo a cáncer de tiroides
4. Hallazgos clínicos sospechosos coexistentes (como disfonía).

Se debe realizar PAAF guiada por ecografía sobre todo cuando el resultado de la citología realizada por palpación no ha sido diagnóstica, ante la presencia de un nódulo complejo (mixto o predominantemente quístico), nódulos de localización posterior o de pequeño tamaño (<1,5cm) con hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad y/o presencia de adenopatías cervicales. La tasa de falsos negativos con las PAAF que se realizan por palpación es de un 5% y disminuye a 0.6% cuando se realiza guiada por ecografía⁵⁴.

Según los resultados de la PAAF se clasifica de la siguiente forma⁵⁵:

- **Clase 1. No diagnóstica (10%-15%):** En caso de insuficiente número de células, presencia de fluido quístico o sanguinolento y técnica inadecuada de extendidos o de preservación de muestras.
- **Clase 2. Benigna (60%-80%):** Se corresponde a nódulos coloides, hiperplásicos, quísticos y tiroiditis linfocíticas o granulomatosas.
- **Clase 3. Lesiones foliculares (10%-20%):** Hiperplasia adenomatosa, carcinoma o adenoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, variante folicular de carcinoma papilar.
- **Clase 4. Sospechosa (2.5%-10%):** Son muestras con adecuada celularidad pero que sus hallazgos no permiten definir un criterio de malignidad.
- **Clase 5. Maligna (3.5%-10%):** En caso de carcinoma papilar, medular, anaplásico, linfoma o metástasis.

Contraindicaciones y complicaciones

La principal contraindicación de la PAAF de tiroides es la diátesis hemorrágica con formación de un gran hematoma en el sitio de la biopsia, pudiendo causar compresión de la tráquea y dificultad respiratoria. Por tanto, un tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP), deben ser ordenados en todos los pacientes antes de la PAAF de tiroides. Este procedimiento diagnóstico si se realiza correctamente, es prácticamente libre de complicaciones. El hematoma subcutáneo en el lugar de las biopsias, punción accidental de la tráquea y locales son raras las complicaciones, y puede ser impedido con presión local de la piel en el sitio de la biopsia. La siembra de células de cáncer de tiroides a lo largo de la aguja de las vías también es una complicación muy rara⁵⁶.

Ventajas de la PAAF

Es evidente que su empleo ha sido insustituible para la determinación preoperatoria de la malignidad tiroidea, pues resulta más adecuada que cualquier combinación de métodos no invasivos y es mucho más económica. En manos expertas, la seguridad diagnóstica es mayor de 95%, con un valor pronóstico positivo de 75% a 98 % y negativo de 89% a 99 %^{57,58}.

Desventajas de la PAAF

Como principales desventajas y limitaciones de la PAAF se ha señalado el hecho de que, al realizar una aspiración de los tejidos, se pierde la arquitectura propia de estos y las células se dispersan, lo cual plantea una complicación para el diagnóstico y reconocimiento específico de patrones tisulares propios de una afección que requiera una subclasificación, como es el caso de los diferentes tipos histológicos del cáncer de tiroides. Por ello su limitación más importante es su poca especificidad para distinguir el carcinoma folicular de los adenomas foliculares. La PAAF no detecta el carácter invasivo del nódulo, un criterio fundamental para realizar este diagnóstico diferencial que debe valorarse histológicamente. Por otra parte, en las masas que se encuentran muy colagenizadas o escleróticas y en las lesiones muy vascularizadas, la PAAF puede obtener muestras con escasa celularidad, lo que complejiza discernir el diagnóstico entre una lesión benigna o maligna⁵⁹.

Técnica de la PAAF

La técnica requiere pocos materiales para su realización, principalmente jeringas de 10cc descartables, agujas descartables N° 26x1/2 y 25x1G, manija o pistola portajeringas, frascos con fijadores, alcohol éter al 50%, guantes, gasa o algodón y láminas portaobjetos. Se puede realizar bajo palpación o control ecográfico y la toma de muestra conlleva el consentimiento del paciente, pues en muchos casos no se utiliza anestesia local y puede presentarse complicaciones esporádicas derivadas del procedimiento^{60,61}.

Luego de desinfectar la zona, se inmoviliza el nódulo con una mano y se procede a introducir la aguja en la lesión obteniéndose el material necesario que será extendido en láminas portaobjetos, realizando un suave extendido que no tenga una presión muy marcada que pudiera lisar las células sujeto de estudio⁶². Como recomendación para realizar la obtención del material deben utilizarse agujas finas, puesto que cuanto menor sea el diámetro de la aguja, más material se obtiene, con mayor calidad y limpieza, a la vez que se reducirán las molestias del paciente, el grado de lesión causada a los tejidos y la hemorragia. En general se realizan tres a cinco láminas por cada nódulo. Inmediatamente el tejido obtenido será extendido sobre la lámina portaobjeto para impedir la desecación de las células que dificulten el estudio de detalles núcleo-citoplasmáticos⁶³.

Se describen en la literatura diferentes métodos de coloración para la evaluación microscópica de la celularidad. Entre estas se describen las coloraciones de *Dif-Quick*, *Giemsa*, Papanicolaou y Hematoxilina-Eosina; de ellas la más utilizada es la coloración de *Dif-Quick* por su relativa facilidad de manejo, fácil aplicación y rapidez de realización. Una ventaja de la coloración de Hematoxilina-Eosina es que recuerda los atributos tintoriales de los preparados histológicos y así permiten la mejor interpretación de las características microscópicas en los preparados. Una muestra de PAAF de tiroides deberá contener al menos cinco grupos de células foliculares, de al menos 10 células cada una, para que se considere adecuada con fines diagnósticos⁶⁴.

Interpretación de los resultados

Comprende cinco categorías: benigno; atípico/indeterminado (ASCUS, *atypical squamous cell of undetermined significance*); patrón folicular (neoplasia/lesión); sospechoso de malignidad y maligno; las mismas se describen a continuación⁶⁵:

1. **Benigno:** Bajo este término se agrupan las lesiones con bajo riesgo de neoplasia tiroidea. Para disminuir la tasa de falsos negativos (que normalmente es del 5%), se recomienda el seguimiento clínico con exploración ecográfica y nueva punción si hay crecimiento significativo de la lesión. Se exponen a continuación brevemente los criterios morfológicos de las lesiones que componen el grupo:
 - a. **Bocio coloide o nodular:** Abundante coloide. Placas de células foliculares pequeñas, benignas (ausencia de las características nucleares del carcinoma papilar). Macrofoliculos, macrófagos, metaplasia oncocítica.
 - b. **Bocio tirotóxico-hiperfuncional:** Fondo hemático sin coloide. Celularidad moderada. Grupos dispersos de pequeño tamaño. Núcleos redondos y agrandados (anisocariosis) con nucléolo único. Vacuolización citoplasmática marginal en llamarada.
 - c. **Tiroiditis linfocítica crónica:** Mezcla de células linfoides maduras y células foliculares grandes con frecuente cambio oncocítico. Ausencia de coloide. Células gigantes ocasionales.
 - d. **Tiroiditis subaguda o de células gigantes:** Fondo inflamatorio mixto linfo-monocitario. Granulomas epitelioides. Células gigantes multinucleadas. Cambios epiteliales regresivos (degeneración gránulovacuolar). Ausencia de coloide.
2. **Atípico/Indeterminado (ASCUS, *atypical squamous cell of undetermined significance*):** No se puede excluir la presencia de una neoplasia con base en los datos citológicos. Se recomienda siempre que sea posible, informar si el cuadro citológico sugiere un proceso hiperplásico o uno neoplásico. En este grupo más que en otros, es fundamental analizar conjuntamente la citología, la clínica y la radiología (triple test), así como repetir la punción siempre que se considere necesario. En 80% a 96% de los ASCUS se aclara el diagnóstico después de repetir la punción. El promedio de lesiones malignas de los ASCUS es de 5% a 10%, por lo que inicialmente no está justificada la cirugía. El porcentaje de ASCUS en citologías de tiroides debe ser menor del 7% del total de muestras analizadas.
3. **Patrón folicular (Neoplasia/Lesión):** Bajo este término se agrupan las lesiones con riesgo bajo o medio de neoplasia. Incluye lesiones/neoplasias de patrón folicular, no papilar, y las lesiones/neoplasias de células de *Hürthle*. Se sabe bien que los carcinomas foliculares poco diferenciados muestran rasgos citológicos obvios de malignidad; no obstante, esta categoría se fundamenta en la dificultad de diferenciar por citología los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares bien diferenciados. Estas lesiones solo se pueden diagnosticar con certeza después de un cuidadoso examen de la cápsula y de los canales vasculares por medio de múltiples secciones del nódulo extirpado. La mayoría de estas lesiones terminan en cirugía (hemitiroidectomía), y se encuentran en la patología final nódulos adenomatoides, adenomas o carcinomas foliculares o de células de *Hürthle*, con un porcentaje de carcinomas del

20% al 30%. Este porcentaje de malignidad es mayor si se trata de lesiones de células de Hürthle (20% a 45%) y si su tamaño es mayor de 3.5cm⁶⁶.

4. **Sospechoso de malignidad:** Bajo esta denominación se agrupan las lesiones sugestivas, pero no concluyentes de malignidad. Obviamente se deben excluir de esta categoría las proliferaciones o neoplasias foliculares. Los patólogos deben determinar cuál es la neoplasia sospechada. En el caso del carcinoma papilar se ha comprobado que 75% corresponden a la variante folicular de este tumor. Cuando se sospecha un carcinoma medular conviene hacer pruebas para detectar calcitonina en el material citológico y/o recomendar la comprobación del nivel sérico de calcitonina. Se debe sospechar el carcinoma anaplásico cuando las células atípicas sean muy escasas o mal conservadas, pero se observa fondo necrótico con polimorfonucleares. Cuando se sospecha la posibilidad de linfoma se debe recomendar un nuevo PAAF con estudio mediante citometría de flujo⁶⁷.
5. **Maligno:** Bajo este término se agrupan las lesiones malignas con posibilidad de diagnóstico citológico, incluye el carcinoma papilar y sus variantes, el carcinoma medular, el carcinoma anaplásico, el linfoma y las metástasis. Constituyen de 3% a 7% del total de citologías de tiroides⁶⁷.

Conclusiones

Existe una alta incidencia de la patología nodular del tiroides no solo a nivel mundial, sino en el Ecuador donde se ha tornado un problema de salud. El resultado de la PAAF indica una proliferación folicular que, si bien es una lesión de riesgo medio o bajo de malignidad, solo puede ser diagnosticada con certeza después de un cuidadoso examen de la cápsula y de los canales vasculares por medio de múltiples secciones del nódulo extirpado. En la bibliografía revisada la lesión folicular suele presentarse en un grupo pequeño de pacientes, pudiendo resultar maligno entre el 36% a 75% de estos. La presencia del citopatólogo en el momento de realizar el estudio disminuiría notablemente los informes de "no diagnóstico", así como el número de reintervenciones innecesarias.

Referencias

1. Rodríguez Fernández Z, Dorimain P-C, Falcón Vilariño GC, Mustelie Ferrer HL. Diagnóstico de los nódulos de tiroides mediante estudio citológico por punción y aspiración con aguja fina. *Medisan* [en línea]. 2013 [citado 13 de junio de 2017];17(1):1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000100001
2. López JI, de Larrinoa AF, Zabala R, del Cura JL. El diagnóstico histológico de la patología tiroidea en biopsias guiadas por control ecográfico. *Rev Esp Patol* [en línea]. 1 de abril de 2009;42(2):97-106. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169988550970162X>
3. Briceño Loaiza L. Aspectos clínicos de las neoplasias malignas de tiroides en pacientes atendidos en el Hospital de Solca de la Ciudad de Loja durante el periodo enero del 2010-diciembre 2011 [en línea]. 2012. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/5453>
4. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol* [en línea]. 10 de diciembre de 2009 [citado 13 de junio de 2017];47(2). Disponible en: <http://czasopisma.viamedica.pl/fhc/article/view/4351>
5. Penín Álvarez M, San Miguel Fraile P, Seoane Cruz I, Cunqueiro Sarmiento R, Palmeiro Carballeira R, Luna Cano R. El lavado de la aguja aumenta la rentabilidad diagnóstica de la punción-aspiración

- con aguja fina de tiroides. *Endocrinol Nutr* [en línea]. marzo de 2013 [citado 13 de junio de 2017];60(3):115-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092212003282>
6. Aguilar Altamirano B. Valoración de la punción por aspiración con aguja fina, en el diagnóstico de las patologías tiroideas. Departamento de Patología, HEODRA, 2004-2008 [en línea]. 2011 [citado 13 de junio de 2017]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/3562/1/218601.pdf>
7. Arrechereda C. La punción con aguja fina método de estudio diagnóstico en nódulos de la glándula tiroides. 2012; Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634859004>
8. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 update. *Endocr Pract* [en línea]. 2016;22(Supplement 1):1-60. Disponible en: <http://journals.aace.com/doi/abs/10.4158/EP161208.GL>
9. Campderá M, García NP, Pardo JA. Epidemiología y diagnóstico del cáncer de tiroides. *Revis En Cáncer*. 2013;27(2):41-51.
10. Goñi I, Krsulovic C, León A, González H, Solar A, Campusano C, et al. Hallazgos anatomopatológicos definitivos en pacientes tiroidectomizados con diagnóstico preoperatorio de neoplasia folicular. *Rev Chil Cir* [en línea]. 2012 [citado 13 de junio de 2017];64(2):128-132. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-40262012000200004&script=sci_arttext
11. Astudillo Bravo MF. Galectina-3 mediante técnica citológica de base líquida en el estudio del nódulo tiroideo comparada con histopatología postquirúrgica. Solca-Cuenca. Año 2012 [en línea]. Universidad del Azuay; 2013. Disponible en: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/3812/1/09340.pdf>
12. Bestepe N, Ozdemir D, Tam AA, Dellal FD, Kilicarslan A, Parlak O, et al. Malignancy risk and false-negative rate of fine needle aspiration cytology in thyroid nodules >4.0?cm. *Surgery* [en línea]. agosto de 2016 [citado 13 de junio de 2017];160(2):405-12. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606016300186>
13. Tam HH, Melo MB, Kang M, Pelet JM, Ruda VM, Foley MH, et al. Sustained antigen availability during germinal center initiation enhances antibody responses to vaccination. *Proc Natl Acad Sci* [en línea]. 25 de octubre de 2016 [citado 13 de junio de 2017];113(43):E6639-48. Disponible en: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1606050113>
14. Corso Bernal CL, Gómez X, Domínguez Torres LC, Vega V, Osorio C, others. Estudio de costo-utilidad. Tiroidectomía total vs. Tiroidectomía subtotal en pacientes con nódulo tiroideo clasificado como lesión folicular e hipotiroideos [en línea] [B.S. thesis]. Universidad de La Sabana; 2013 [citado 13 de junio de 2017]. Disponible en: <http://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/6643>
15. Tatovic D, Young P, Kochba E, Levin Y, Wong FS, Dayan CM. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Lymph Node: A Novel Tool for the Monitoring of Immune Responses after Skin Antigen Delivery. *J Immunol* [en línea]. 1 de julio de 2015 [citado 13 de junio de 2017];195(1):386-92. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1500364>
16. Whittle C, Capdeville F, Aguilar J, Niedmann JP, Castro A, Madrid A, et al. Punción con aguja fina en tumores de glándulas salivales. *Rev Chil Radiol* [en línea]. 2014 [citado 13 de junio de 2017];20(3):91-95. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082014000300003&script=sci_arttext
17. Martín-Hernández T, D?ez G?mez JJ, D?az-Soto G, Torres Cuadro A, Navarro Gonz?lez E, Oleaga Alday A, et al. Criterios sobre la utilización y requerimientos técnicos de la ecografía tiroidea en los servicios de endocrinología y nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr* [en línea]. marzo de 2017 [citado 13 de junio de 2017];64:23-30. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417300198>
18. Molina IV, Caballero NAM, Reyes ICP. *Enfermería pediátrica*. Editorial El Manual Moderno; 2017. 812 p.
19. Chávez García KA. Eficacia diagnóstica de la punción-aspiración con aguja fina de afecciones tiroideas nodulares en el Hospital del IESS de Ambato, período 2011-2015 [en línea]. 2017. Disponible en: http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/6008/1/PIUAME_D033-2017.pdf
20. Astudillo Álvarez GM. Correlación entre estudio citológico y estudio histopatológico en el diagnóstico de Neoplasia Tiroidea. SOLCA-Cuenca. 2009-2013 [en línea] [B.S. thesis]. 2016 [citado 13 de junio de 2017]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/25257>

21. Manso García S, Velasco Marcos MJ. Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos. Revisión de las últimas guías clínicas de actuación. Radiología [en línea]. mayo de 2015 [citado 13 de junio de 2017];57(3):248-58. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833814000587>
22. Granel-Villach L, Fortea-Sanchis C, Laguna-Sastre JM, Escrig-Sos J, Salvador-Sanchis JL. Diagnostic efficacy of fine needle aspiration of thyroid tissue. Rev Colomb Cir [en línea]. 2016 [citado 13 de junio de 2017];31(2):103-107. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2011-75822016000200005&script=sci_arttext&tlng=es
23. Herrera F, Castañeda S, Contreras S, Fernández A, Pérez E. Diagnostic performance of fine needle aspiration in patients with single thyroid nodule at Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia. Rev Colomb Cir [en línea]. 2014 [citado 13 de junio de 2017];29(4):313-318. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2011-75822014000400007&script=sci_arttext&tlng=es
24. Bohacek L, Milas M, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Diagnostic Accuracy of Surgeon-Performed Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules. Ann Surg Oncol [en línea]. 2012;19(1):45-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1807-z>
25. Sakorafas GH. Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician? Practical considerations. Surg Oncol [en línea]. diciembre de 2010 [citado 13 de junio de 2017];19(4):e130-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740410000605>
26. Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. Rev Argent Radiol [en línea]. julio de 2014 [citado 13 de junio de 2017];78(3):138-48. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048761914000568>
27. Franco Uliaque C, Pardo Berd?n FJ, Laborda Herrero R, L?renz CP. Utilidad de la ecografía en la evaluación de los nódulos tiroideos. Radiología [en línea]. septiembre de 2016 [citado 13 de junio de 2017];58(5):380-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003383381630073X>
28. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White?Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and?Data System (TIRADS) Committee. J Am Coll Radiol [en línea]. diciembre de 2015 [citado 13 de junio de 2017];12(12):1272-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1546144015006845>
29. Jang M, Kim SM, Lyou CY, Choi BS, Choi SI, Kim JH. Differentiating Benign From Malignant Thyroid Nodules. J Ultrasound Med [en línea]. 2012;31(2):197-204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2012.31.2.197>
30. Sharma G, Jung AS, Maceri DR, Rice DH, Martin SE, Grant EG. US-guided Fine-Needle Aspiration of Major Salivary Gland Masses and Adjacent Lymph Nodes: Accuracy and Impact on Clinical Decision Making. Radiology [en línea]. 2011;259(2):471-8. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.11101087>
31. Torregrosa Pérez NM. Estudio de la selección de pacientes subsidiarios de supresión de la PAAF en el algoritmo diagnóstico del nódulo tiroideo. Proy Investig [en línea]. 2016 [citado 13 de junio de 2017]; Disponible en: <https://digitum.um.es/xmlui/handle/10201/49378>
32. Yoon JH, Lee HS, Kim E-K, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. Radiology [en línea]. 2016;278(3):917-24. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2015150056>
33. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology [en línea]. 2005;237(3):794-800. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2373050220>
34. Guzmán Aroca F, Abellán Rivera D, Reus Pintado M. La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. ?Cuál es su utilidad clínica? Radiolog?a [en línea]. julio de 2014 [citado 13 de junio de 2017];56(4):290-4. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833812002469>
35. Fernández-García JC, Mancha-Doblas I, Ortega-Jim?nez MV, Ruiz-Escalante JF, Castells-Fust? I, Tof?-Povedano S, et al. Estructura diagn?stica y funcional de una consulta de alta resolución de nódulo tiroideo. Endocrinol Nutr [en línea]. junio de 2014 [citado 13 de junio de 2017];61(6):329-34. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092213003148>
36. Zerpa Y, Vergel MA, Azkoul J, Gil V, de Endocrinología Mérida G. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Rev Venez Endocrinol Metab [en línea]. 2013;11(2). Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/374231/1/trabajoespecial11.pdf>
37. Atkinson BF. Atlas de diagnóstico citopatológico. Elsevier España; 2005.
38. Fornell GU, Mayorga CL, Eguez GP, Villavicencio SC. Cáncer de tiroides en SOLCA 1991-2000: Estudio de resultados terapéuticos. Rev Med [en línea]. 2004 [citado 13 de junio de 2017];9(3):198-202. Disponible en: <http://rmedicina.ucsg.edu.ec/archivo/9.3/RM.9.3.02.pdf>
39. Hurtado-López LM, Basurto-Kuba E, Montes de Oca-Durán ER, Pulido-Cejudo A, Vázquez-Ortega C, others. Prevalencia de nódulo tiroideo en el valle de México. Cir Cir [en línea]. 2011 [citado 13 de junio de 2017];79(2):114-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2011/cc112c.pdf>
40. Rastogi V. Emperipolesis? A Review. J Clin Diagn Res [en línea]. 2014 [citado 13 de junio de 2017]; Disponible en: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=12&page=ZM01&issn=0973-709x&id=5299
41. Flores-Carrillo VM, Santaella-Torres F, Gómez-Lara MH, Arellano-Poblete M, Segura-Rueda EL, others. Enfermedad de Rosai-Dorfman en glándula suprarrenal. Inf Un Caso Clínico RevMedInstMex Seguro Soc [en línea]. 2014 [citado 13 de junio de 2017];52:224-227. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im142w.pdf>
42. Alexander EK, Cooper D. The importance, and important limitations, of ultrasound imaging for evaluating thyroid nodules. JAMA Intern Med [en línea]. 2013 [citado 13 de junio de 2017];173(19):1796-1797. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1731961>
43. Hernández Puentes YZ, Álvarez Aldana D, Hornedo Ramírez J. Punción-aspiración con aguja fina en las lesiones tiroideas. Rev Cuba Invest Bioméd [en línea]. 2015 [citado 13 de junio de 2017];34(1):27-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002015000100003&script=sci_arttext&tlng=pt
44. Xu J-M, Xu X-H, Xu H-X, Zhang Y-F, Zhang J, Guo L-H, et al. Conventional US, US Elasticity Imaging, and Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Prediction of Malignancy in Thyroid Nodules. Radiology [en línea]. 2014;272(2):577-86. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.14132438>
45. Treglia G, Giovannella L, Bertagna F, Di Franco D, Salvatori M. A pooled analysis to calculate the prevalence and risk of malignancy of thyroid incidentalomas detected by Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Thyroid [en línea]. 2012 [citado 13 de junio de 2017];2012-0216. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Giorgio_Treglia/publication/230653832_A_pooled_analysis_to_calculate_the_prevalence_and_risk_of_malignancy_of_thyroid_incidentalomas_detected_by_Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose_positron_emission_tomography/links/0deec51e067682acd1000000.pdf
46. Díaz-Soto G, Torres B, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Villar A, Romero E, et al. Impacto económico y satisfacción de la implantación de una consulta de alta resolución de patología nodular tiroidea en Endocrinología. Endocrinol Nutr [en línea]. octubre de 2016 [citado 13 de junio de 2017];63(8):414-20. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092216300493>
47. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. Eur Thyroid J [en línea]. 2013 [citado 13 de junio de 2017];2(3):147-59. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000354537>
48. Rosa M. Fine-needle aspiration biopsy: A historical overview. Diagn Cytopathol [en línea]. 2008;36(11):773-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.20915>
49. Escalona Veloz R. Punción aspirativa con aguja fina para el diagnóstico de tumores en anatomía patológica. MediSan [en línea]. 2012 [citado 14 de junio de 2017];16(2):248-259. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000200013&script=sci_arttext&tlng=en
50. Ulises Garay O, Caporale JE, Pichón-Riviére A, García Martí S, Mac Mullen M, Augustovski F. Budgetary impact analysis in health: update with a model using a generic approach. Rev Peru Med Exp Salud

- Pública [en línea]. 2011 [citado 14 de junio de 2017];28(3):540–547. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1726-46342011000300021&script=sci_arttext&tlng=pt
51. Sebastián-Ochoa N, Fernández-García JC, Mancha Doblas I, Sebastián-Ochoa A, Fernández García D, Ortega Jiménez MV, et al. Clinical experience in a high-resolution thyroid nodule clinic. *Endocrinol Nutr Engl Ed* [en línea]. 1 de octubre de 2011;58(8):409-15. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173509311000237>
 52. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Sutton GC. A Rapid Access Heart Failure Clinic provides a prompt diagnosis and appropriate management of new heart failure presenting in the community. *Eur J Heart Fail* [en línea]. 2000;2(4):423-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-9842\(00\)00108-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-9842(00)00108-2)
 53. Oliva X, Micaló T, Pérez S, Jugo B, Solana S, Bernades C, et al. Virtual referral system between specialized endocrinological care and primary care. *Endocrinol Nutr Engl Ed* [en línea]. 1 de enero de 2013;60(1):4-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173509313000111>
 54. Castells I, Pardo N, Videla S, Giménez G, Llargues E, Simó O, et al. Healthcare impact of introduction of thyroid ultrasound in a thyroid nodule pathology unit. *Endocrinol Nutr Engl Ed* [en línea]. febrero de 2013;60(2):53-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173509313000330>
 55. Osorio C, Fernández A, Ensuncho C, Redondo K, Herrera F. Comparison between fine needle aspiration cytology and frozen section biopsy in the diagnosis of malignant neoplasms of the thyroid gland: a prospective study. *Rev Colomb Cir* [en línea]. 2016 [citado 14 de junio de 2017];31(1):17–26. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822016000100003
 56. Castillo HMR, Cali C de E. Hipertiroidismo. Cambio 16 [en línea]. 2007 [citado 14 de junio de 2017];(1853):68–68. Disponible en: <http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Hipertiroidismo.pdf>
 57. Maia FFR, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics* [en línea]. agosto de 2012;67(8):945-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3416902/>
 58. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* [en línea]. 2006 [citado 14 de junio de 2017];16(2):109–142. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2006.16.109>
 59. Anda E, Ernaga A. Protocolo de manejo clínico del nódulo tiroideo. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado* [en línea]. 2016 [citado 14 de junio de 2017];12(13):754–757. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216300907>
 60. Moon W-J, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the Ultrasound-Based Management of Thyroid Nodules: Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* [en línea]. 2011 [citado 14 de junio de 2017];12(1):1. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOLx.php?id=10.3348/kjr.2011.12.1.1>
 61. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med* [en línea]. 23 de agosto de 2012 [citado 14 de junio de 2017];367(8):705-15. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1203208>
 62. Pinto Blázquez J, Valle Manteca A, Solera Arroyo JC, Cuesta Martínez L, Ursúa Sarmiento I, Baizán García MJ. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. 2014 [citado 14 de junio de 2017]; Disponible en: <http://gredos.usal.es/jspui/handle/10366/124539>
 63. Tofé Povedano S, Argüelles Jiménez I, García Fernández H, Quevedo Juanals J, Díaz Medina S, Serra Soler G, et al. Incorporación de la ecografía y la punción de tiroides a la actividad de endocrinología en una consulta de alta resolución. *Endocrinol Nutr* [en línea]. febrero de 2010;57(2):43-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157509220900014X>
 64. Jameson JL. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. *N Engl J Med* [en línea]. 2012 [citado 14 de junio de 2017];367(8):765–7. Disponible en: <https://www.afirma.com/download/datasets/1329/6.%20Jameson%20L.%20NEJM%202012.pdf>
 65. Pardal-Refoyo JL. Utilidad de la neuromonitorización en cirugía tiroidea. *Acta Otorrinolaringológica Esp* [en línea]. 1 de septiembre de 2012;63(5):355-63. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001651912000763>
 66. Manuel Gómez J. Utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en la citología del tiroides extraída por punción-aspiración con aguja fina. *Endocrinol Nutr* [en línea]. 1 de noviembre de 2007;54(9):485-90. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092207714894>
 67. Achury C, Estorch M, Domènech A, Camacho V, Flotats A, Jaller R, et al. Interpretación de incidentalomas tiroideos en estudios PET/TC con 18F-FDG. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol* [en línea]. 1 de julio de 2014;33(4):205-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2253654X14000122>