

MANEJO DEL NÓDULO TIROIDEO

Evidencias y recomendaciones



Impresión y distribución cortesía de:



Asociación Madrileña de Otorrinolaringología (AMORL)
Secretaría Técnica
Sede: C/Velázquez, 94, 1ª planta - 28006 Madrid
Teléfono: 91 781 56 93
Email: secretaria@amorl.es
www.amorl.es



© 2015 Jesús María Martínez Salazar
Juan Antonio Pasamontes Pingarrón
Edita: AMORL
ISBN: 978-84-608-1796-3
Primera edición impresa en septiembre de 2015
Tirada: 1.500 ejemplares.
Impresión: Indica

Dr. Jesús María Martínez Salazar
Dr. Juan Antonio Pasamontes Pingarrón

Monografía AMORL nº1 2012/11:
PET-TAC en tumores de cabeza y cuello.

Monografía AMORL Nº2 2013/06:
Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la otitis seromucosa infantil.

Monografía AMORL nº3 2014/06:
Cirugía de fosa nasal y senos paranasales: indicaciones de abordaje externo y endoscópico.

Monografía AMORL nº4 2014/12:
Indicaciones de TC y RM en ORL, coste efectividad.

Monografía AMORL nº5 2015/06:
El otorrinolaringólogo ante el profesional de la voz.

Monografía AMORL Nº 6

Septiembre 2015

Prólogo

Estimados compañeros.

Queremos presentaros la sexta monografía del AMORL, que esperamos sea de vuestro agrado.

El nódulo tiroideo afecta a casi el 50% de la población, y de ellos entre el 5% y el 15% son malignos. Además de la intranquilidad que provoca en el paciente, su diagnóstico y tratamiento conlleva el uso de importantes recursos. Son varias las especialidades involucradas en esta patología.

Dado el creciente interés por el tema, es un buen momento para la publicación de esta monografía que pretende recopilar los conocimientos y la experiencia de un gran grupo de autores de diferentes especialidades del Hospital Universitario del Sureste en Arganda del Rey (Madrid), dirigidos por los Dres. Jesús M^a Martínez Salazar y Juan Antonio Pasamontes Pingarrón. Han realizado un gran esfuerzo y creemos que el resultado ha sido muy bueno, a la vez que práctico.

Dar las gracias a todos los autores. Esperamos que sea de utilidad para todos vosotros.

Guillermo Plaza Mayor. Presidente AMORL

Carlos Domingo Carrasco. Secretario AMORL

Editora

Asociación Madrileña de Otorrinolaringología

Autores

Dr. Jesús María Martínez Salazar.

Jefe Servicio ORL.Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.

Dr. Juan Antonio Pasamontes Pingarrón.

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista ORL. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.

Índice

1. El problema del nódulo tiroideo	06
2. Evaluación clínica del nódulo tiroideo	10
3. Diagnóstico por imagen del nódulo tiroideo	14
4. PAAF del nódulo tiroideo	24
5. Papel de la medicina nuclear en el nódulo tiroideo	31
6. Diagnóstico del nódulo tiroideo. Medicina basada en la evidencia	38
7. Valoración diagnóstica del nódulo tiroideo. Algoritmo	48
8. Tratamiento del nódulo tiroideo. Medicina basada en la evidencia	54
9. Tratamiento del nódulo tiroideo. Algoritmo	63
10. Seguimiento del nódulo tiroideo. Medicina basada en la evidencia	68
11. Nódulo tiroideo en el embarazo y la infancia	76

Introducción

La prevalencia del nódulo tiroideo alcanza prácticamente a la mitad de la población. Afortunadamente solo entre el 5% y el 15% de ellos son finalmente malignos. Pero estas cifras provocan un problema de salud importante, pues realizamos grandes esfuerzos diagnósticos y terapéuticos para encontrarnos con tumores cada vez más pequeños, pero sin presentar una clara mejoría en su supervivencia. A la preocupación y sufrimiento de nuestros pacientes, hay que añadir el escenario de crisis en el que nos encontramos, donde cada vez hay que ser más cautos con el uso de los recursos sanitarios.

Hemos tratado de plasmar en esta monografía el conocimiento actual sobre el problema del nódulo tiroideo, buscando los consensos de las guías de práctica clínica más empleadas internacionalmente, basadas en la mayor evidencia posible. Para ello hemos valorado diferentes puntos de vista de los especialistas involucrados en su diagnóstico y tratamiento (Otorrinolaringología, Endocrinología, Radiología, Anatomía Patológica y Cirugía General). Para tratar de darle la mayor homogeneidad posible a un tema de tanta variabilidad encontrada en la literatura, hemos contado con los especialistas de nuestro hospital.

Queremos agradecer la confianza que la Asociación Madrileña de Otorrinolaringología ha depositado en nosotros para confeccionar esta monografía. Esperamos que nuestro esfuerzo sea útil para todos sus miembros. Finalmente, agradecer la colaboración de todos los que han contribuido en este trabajo, especialmente a la empresa Amplifon, editora de la misma.

Jesús M^a Martínez Salazar

Juan Antonio Pasamontes Pingarrón

Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.

1.

El problema del nódulo tiroideo

Martínez Salazar J M; Barrutieta Baztán G; García Triguero D.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL NÓDULO TIROIDEO

Según la American Thyroid Association (ATA) el **nódulo tiroideo** se define como “una lesión aislada en la glándula tiroides, radiológicamente distinta del parénquima tiroideo circundante” (1). Es una patología muy común, descubierta en la práctica clínica durante el examen físico o de forma casual mediante procedimientos de imagen (éstos últimos llamados “incidentalomas”). El nódulo tiroideo tiene una gran importancia clínica debido al aumento de su incidencia y al incremento del riesgo de malignidad que se está produciendo en los últimos años.

Se estima que la incidencia anual de nuevos nódulos tiroideos en Estados Unidos está alrededor del 0,1%, lo que da un probabilidad del 10% de desarrollar un nódulo tiroideo a lo largo de la vida.

Los nódulos tiroideos son muy frecuentes y su prevalencia depende del procedimiento diagnóstico empleado. Se estima que mediante palpación se detecta en el 4% y el 7% de la población adulta, mientras que con ecografía entre el 20% y el 76%. Estas últimas cifras coinciden con las tasas de prevalencia del nódulo tiroideo halladas en las piezas de anatomía patológica postquirúrgicas y las autopsias (50%-65%), siendo en esta última prueba mayoritariamente benignos (2). La prevalencia del nódulo tiroideo es mayor en los siguientes grupos de población:

- Son cuatro veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Esta disparidad en el género probablemente esté producida por la influencia hormonal (estrógenos y progesterona) ya que se ha observado un aumento del tamaño del nódulo con el embarazo y la multiparidad.
- Su frecuencia aumenta con la edad.

- Es más frecuente en áreas geográficas con bajo aporte de yodo en la dieta.
- También parece que puede tener relación con la exposición a radiaciones ionizantes durante la infancia o por motivos profesionales en la edad adulta, aumentando la tasa anual de desarrollar nódulo tiroideo al 2%, alcanzando un pico de incidencia a los 15-25 años de la exposición.

Aunque los nódulos tiroideos suelen ser asintomáticos, tienen relevancia clínica por varias razones:

- Pueden provocar disfunción tiroidea.
- En ocasiones producen síntomas compresivos.
- Siempre hay que descartar un cáncer de tiroides.

La incidencia de nódulos tiroideos ha aumentado en los últimos años. Aunque la mayoría de los casos son benignos, siempre debemos excluir la presencia de malignidad en los mismos.

NÓDULO TIROIDEO MALIGNO

Por tanto, el objetivo del estudio del nódulo tiroideo será determinar qué nódulos son malignos o requieren tratamiento quirúrgico. La prevalencia de malignidad de un nódulo tiroideo, evaluada por biopsia, se sitúa entre el 5% y el 15%. En general estos tumores suelen ser asintomáticos y suelen ser independientes del tamaño del nódulo. En contra de lo que pueda parecer, a igualdad de tamaño, los nódulos tiroideos no palpables (incidentalomas) tienen el mismo riesgo de malignidad que los palpables. Igualmente los nódulos tiroideos múltiples tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos únicos.

Aunque el nódulo tiroideo es muy prevalente, por fortuna el cáncer de tiroides es raro. Se estima que puede ser el 1% de todos los tumores malignos (concretamente en Estado Unidos, ocupa el puesto noveno de todos los cánceres diagnosticados) (3). Además, en general, presenta tasas de supervivencia excelentes (cáncer diferenciado de tiroides con 90% de supervivencia a 20 años).

En los últimos años se está reconsiderando la situación del diagnóstico y tratamiento precoz del nódulo tiroideo. En las revisiones clásicas (4) la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado el 310% desde 1950 a 2004, aunque su tasa de mortalidad ha descendido más del 44% en ese periodo. Concretamente, si analizamos los datos desde 1975 hasta el 2004, la incidencia de cáncer de tiroides se ha duplicado, pero en ese periodo, la mortalidad se ha mantenido estable. Estudios más actualizados (5), sobre datos de esta última década, confirman esta tendencia.

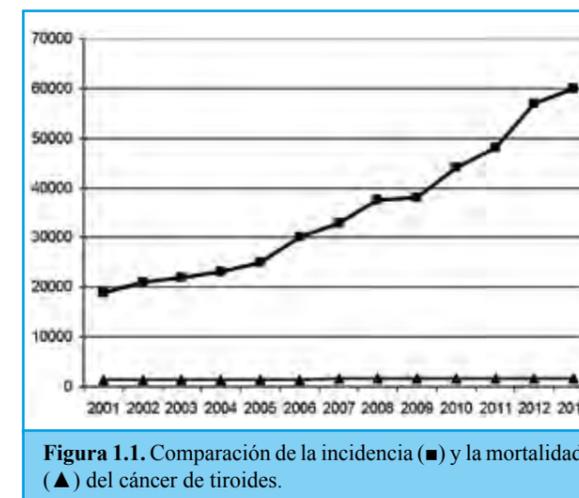


Figura 1.1. Comparación de la incidencia (■) y la mortalidad (▲) del cáncer de tiroides.

Como se puede ver en la figura 1.1, en el periodo de doce años desde el 2001 al 2013, la incidencia del cáncer de tiroides se triplicó (y si solo valoramos los últimos seis años se ha vuelto a duplicar), mientras que la mortalidad se mantuvo estable. La mayor parte de estos tumores son carcinomas micropapilares.

Este incremento en la incidencia parece deberse, entre otros factores (como la exposición a nuevos agentes ambientales, factores genéticos, etc.), al cambio en el paradigma diagnóstico. Es decir, pasar de la palpación cervical a la mayor sensibilidad de los modernos ecógrafos, que llegan a detectar nódulos tiroideos de hasta 3 mm (6). Por tanto, este aumento en la incidencia depende sobre todo de la detección de nódulos tiroideos pequeños y difícilmente palpables (87% del crecimiento en la incidencia del cáncer de tiroides es atribuible a tumores < 2 cm) (1).

Por desgracia, muchos de nuestros esfuerzos diagnósticos (clínicos, analíticos, radiológicos, anatomopatológicos, etc.) han ido encaminados a la detección temprana de una enfermedad subclínica cada vez de menor tamaño, resultando en un “sobre-diagnóstico” del cáncer de tiroides, pero sin aumentar su supervivencia (7). Esto trae consigo un aumento de los costes del diagnóstico del nódulo tiroideo para los sistemas sanitarios, sin claro beneficio para los pacientes. Para hacernos una idea, solo en Estados Unidos se practican anualmente 500.000 PAAF (Punción-Aspiración con Aguja Fina) (3).

Además de estos sobre-diagnósticos, están los esfuerzos terapéuticos. Más del 80% de los cánceres de tiroides tienen muy buen pronóstico y la sobre-actuación sobre los mismos genera más riesgos que beneficios (8). Probablemente el incremento en la tasa de resección de estos cánceres no implique necesariamente mejorar la supervivencia ni la calidad de vida de los pacientes (5). A la luz de recientes investigaciones (6), existe la controversia de si los tumores pequeños deberían ser resecaos o simplemente observados.

A pesar de todos los avances en el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo, en la actualidad persiste la incertidumbre de que estas mejoras redunden en beneficios para el paciente, en términos de supervivencia y calidad de vida.

OBJETIVOS DE ESTA MONOGRAFÍA

Con esta monografía pretendemos proporcionar al especialista de cabeza y cuello una actualización de los conocimientos sobre el manejo del nódulo tiroideo. Para ello tomamos de referencia las guías de práctica clínica más utilizadas a nivel internacional, apoyadas en la medicina basada en la evidencia (1, 4, 9, 10, 11, 12, 13). Por desgracia no hay un estándar en las recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento del nódulo tiroideo. Las diferentes sociedades científicas y otros tipos de organizaciones sanitarias han publicado guías y revisiones sistemáticas, con diferentes opiniones y frecuentes controversias, pero sin que exista un consenso generalizado, probablemente debido a que no hay concordancia en todos los aspectos valorados (7, 14, 15). En todas estas guías persisten las incertidumbres innatas a la práctica clínica, que se tienen que resolver desde el juicio clínico, la experiencia y las

características individuales de cada paciente, por lo que hasta el momento su utilidad es parcial (16).

Por todo esto, nuestra labor en esta monografía será, basándonos en estas guías de práctica clínica, establecer una pauta de actuación lo más razonable posible y tratar de adaptarla a nuestro medio.

Igualmente recordamos al lector que este trabajo no pretende entrar a valorar el cáncer diferenciado de tiroides, que podrá ser objeto de otra revisión en un futuro.

RESUMEN DE ESTA MONOGRAFÍA

Como resumen, podemos comentar que este texto repasa la evaluación clínica del nódulo tiroideo, precisando cuáles son los datos, exploraciones clínicas y pruebas de laboratorio más rentables. A continuación se analizan las indicaciones e información que nos aportan las pruebas de imagen radiológica, tanto morfológicas como funcionales (estas últimas dentro del campo de la medicina nuclear), junto con las categorías diagnósticas que se obtienen de los estudios de anatomía patológica.

Recopilando toda esta información, analizamos los niveles de evidencia y las recomendaciones de las diferentes guías clínicas y establecemos unas pautas en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo. Así mismo, se realizan unos algoritmos de estas recomendaciones, para una mejor comprensión del tema de estudio. Por último, se habla del nódulo tiroideo en situaciones especiales (durante el embarazo y la infancia).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
2. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):329-349.
3. Yip L. Thyroid nodule evaluation: How much is too much?. *Surgery*. 2013; 154:1417-9.
4. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines). *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12(12):1671-1791.
5. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013; 154(6):1420-1427.
6. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27(1):15-20.
7. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, Wu CC, Hammers LW, Cronan JJ, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR incidental thyroid findings committee. *J Am Coll Radiol*. 2015; 12:143-150.
8. Gómez Sáez, JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57(8):370-375.
9. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
10. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrad GE et al. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81(Suppl 1):1-122.
11. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). *Korean J Radiol*. 2011; 12:1-14.
12. Levine R. Current Guidelines for the Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2012; 18(4):596-599.
13. Huang T, Lai J, Wu M, Chen S, Wu C, Tam K. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC Medicine*. 2013; 11:91.
14. Perros P. Personal view. 2009 American Thyroid Association Guidelines on thyroid nodules. *Clinical Oncology*. 2010; 22:469-471.
15. Gómez Sáez JM. ¿Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo?. *Endocrinol Nutr* 2010; 57(8):357-363.
16. 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* (artículo en prensa).



2.

Evaluación clínica del nódulo tiroideo

Castro-Dufourny I; García Domínguez M.

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey (Madrid).

El espectro de enfermedades tiroideas asociadas con nódulos tiroideos va desde etiologías benignas a patologías malignas, tanto asintomáticas como aquellas con comportamiento agresivo (Tabla 2.1). Por tanto, ante el hallazgo de un nódulo tiroideo, mediante los antecedentes, la anamnesis, la exploración, las pruebas de imagen (ver capítulos 3 y 5) y las pruebas de laboratorio se debe valorar el riesgo de un posible cáncer de tiroides. El clínico tiene que descartar la existencia de historia de alto riesgo de malignidad (Tabla 2.2).

Tabla 2.1. Causas de nódulos tiroideos (Modificado de la guía AACE).

A) BENIGNOS	B) MALIGNOS
Bocio Nodular Benigno	Carcinoma Papilar
Adenoma Folicular	Carcinoma Folicular
Adenoma de células de Hurthle	Carcinoma de células de Hurthle
Quiste coloide	Carcinoma Medular
Quiste simple o hemorrágico	Carcinoma Anaplásico
Tiroiditis linfocitaria crónica	Linfoma tiroideo
Tiroiditis granulomatosa	Otros tumores de tiroides (sarcoma, teratoma, etc.)
Procesos infecciosos	Tumores metastásicos hacia glándula tiroidea

Tabla 2.2. Historia de alto riesgo de malignidad del nódulo tiroideo (modificado de la guía ATA).

- Historia de cáncer de tiroides en uno o más familiares de primer grado
- Historia de carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC) (a) asociado a mutación del protooncogén RET, Calcitonina > 100 pg/mL / MEN2 (b)
- Historia de exposición a radiaciones ionizantes
- Hemitiroidectomía previa con diagnóstico de cáncer de tiroides
- Nódulo tiroideo con captación de PET-TC 18F-FDG

(a) FMTC: Carcinoma Medular de Tiroides Familiar.
 (b) MEN2: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2.
 (c) PET-TC 18F-FDG: Fluordesoxiglucosa en Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía computerizada.

ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

La frecuencia de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en las siguientes situaciones (1-5):

- Antecedentes familiares de carcinoma de tiroides: por ejemplo, la existencia de carcinoma papilar de tiroides en un progenitor o en un hermano aumenta por tres y seis veces respectivamente el riesgo de desarrollarlo.
- Antecedentes familiares de primer grado de síndromes asociados a cáncer de tiroides: los síndromes que clásicamente se asocian a cáncer de tiroides son:

- La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2): asociada a carcinoma medular de tiroides transmitida de forma autosómica dominante y causada por mutaciones en el protooncogén RET. Existen 2 subtipos de MEN2: MEN2A (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario; estos pacientes pueden además presentar un liquen amiloideo), y MEN2B (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, ganglioneuromatosis múltiple y hábito marfanoide).
 - El carcinoma medular de tiroides familiar (4, 6).
 - Tumor papilar tiroideo familiar.
 - El Síndrome de Gardner: asociación de carcinoma papilar de tiroides y poliposis adenomatosa familiar. Es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación en el gen APC.
 - El Síndrome de Cowden: aparición de hamartomas en distintos órganos, especialmente piel y otros tejidos (mama, cerebro, tracto gastrointestinal y útero) y un aumento de predisposición al cáncer de tiroides. Es un síndrome autosómico dominante y que se asocia con mutaciones en líneas germinales del gen PTEN.
 - El Complejo de Carney: se caracteriza por la asociación de enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (con hiperpigmentación cutánea, lentiginosis y nevus azules), tumores endocrinos (incluyendo carcinoma papilar o folicular de tiroides) y otros tumores no endocrinos como mixomas (en tejido subcutáneo o cardíaco) y adenomas mamarios. También se pueden afectar otras glándulas endocrinas (como hipófisis y gónadas). Se asocia con una mutación en el gen de una subunidad de la protein-kinasa A (7).
 - El Síndrome de Werner: enfermedad del tejido conectivo caracterizado por un envejecimiento prematuro (progeria), con morbilidades asociadas (diabetes mellitus, osteoporosis...). Se asocia frecuentemente con tumores, en especial sarcomas, y también carcinoma papilar o folicular de tiroides.
- Edad temprana (niñez o adolescencia). Siendo en estos casos 3 ó 4 veces mayor que en el resto de población.
 - Pacientes mayores (especialmente > 70 años).
 - Sexo masculino (cuatro veces más frecuente que en la mujer).

- Radiación: tanto la simple exposición a radiación ionizante (especialmente en la niñez o adolescencia) como si se ha recibido radiación en el área de cabeza y cuello en la infancia. Se estima que la incidencia anual de nuevos nódulos tiroideos pasa de la tasa habitual de 0,1% al año a ser del 2% al año.
- Hemitiroidectomía previa en la que se ha descubierto un cáncer de tiroides.

CLÍNICA

Debemos descartar síntomas sugestivos de alteración tiroidea y síntomas locales asociados:

- Síntomas de hipertiroidismo: presencia de taquicardia, palpitaciones, temblor, pérdida de peso, insomnio, agitación, nerviosismo, etc.
- Síntomas de hipotiroidismo: piel seca, obesidad, bradipsiquia, somnolencia, etc. (1, 2, 4, 5).
- Nódulo o masa cervical anterior de rápido crecimiento.
- Síntomas locales asociados: cambio en el tono de voz (lesión nervio laríngeo recurrente), disfagia (compresión esofágica), disnea (compresión traqueal), dolor cervical, etc. (3).

EXPLORACIÓN

La exploración del cuello informará sobre:

- Características del nódulo: tamaño aproximado, consistencia, adherencia a estructuras vecinas, localización, etc.
- Lateralidad del nódulo.
- La existencia de nódulo simple o múltiple: existe el mismo riesgo de malignidad en el tiroides con uno o varios nódulos. A pesar de ello, siempre será necesario evaluar todos los nódulos (3).
- Presencia de adenopatías cervicales: tanto a nivel cervical anterior, como laterocervical y supraclavicular. (Figura 2.1).

En general, los hallazgos exploratorios asociados a mayor probabilidad de malignidad de un nódulo tiroideo son: rápido crecimiento del mismo, consistencia dura, adherencia, márgenes mal definidos y la presencia de adenopatías (8).

Ante la presencia de un nódulo tiroideo con los síntomas locales asociados anteriormente descritos,





Figura 2.1. Exploración cervical mediante palpación.

se recomienda una valoración otorrinolaringológica completa, especialmente mediante fibrolaringoscopia para valorar el estado de las cuerdas vocales y la integridad del nervio laríngeo recurrente.



Figura 2.2. Parálisis cuerda vocal derecha: A) Fonación. B) Abducción: la cuerda vocal no se moviliza correctamente, permaneciendo en posición paramediana (*).

PRUEBAS DE LABORATORIO

En todos los pacientes en los que se detecta un nódulo tiroideo debe realizarse en primer lugar una determinación en sangre de TSH (Thyroid Stimulating Hormone). (Algoritmo 2.1):

- Niveles normales o elevados de TSH pueden indicar un hipotiroidismo asociado, pero además se ha visto que se asocia con un mayor riesgo de malignidad, incluso cuando se halla en el límite superior de la normalidad (1).
- Niveles bajos de TSH indican hipertiroidismo, y orientan a benignidad en la mayoría de los casos. En estos pacientes habrá que medir la T3 y T4 en sangre ya que este hipertiroidismo puede ser clínico (T4 ó T3 elevadas) o subclínico (con T4 y T3 normales). En ambos casos se recomienda continuar el estudio del nódulo tiroideo, practicando una gammagrafía tiroidea (ver capítulo 5). Si se confirma que es un nódulo hipercaptante (caliente), que orienta a benignidad en la mayoría de los casos, no precisaría

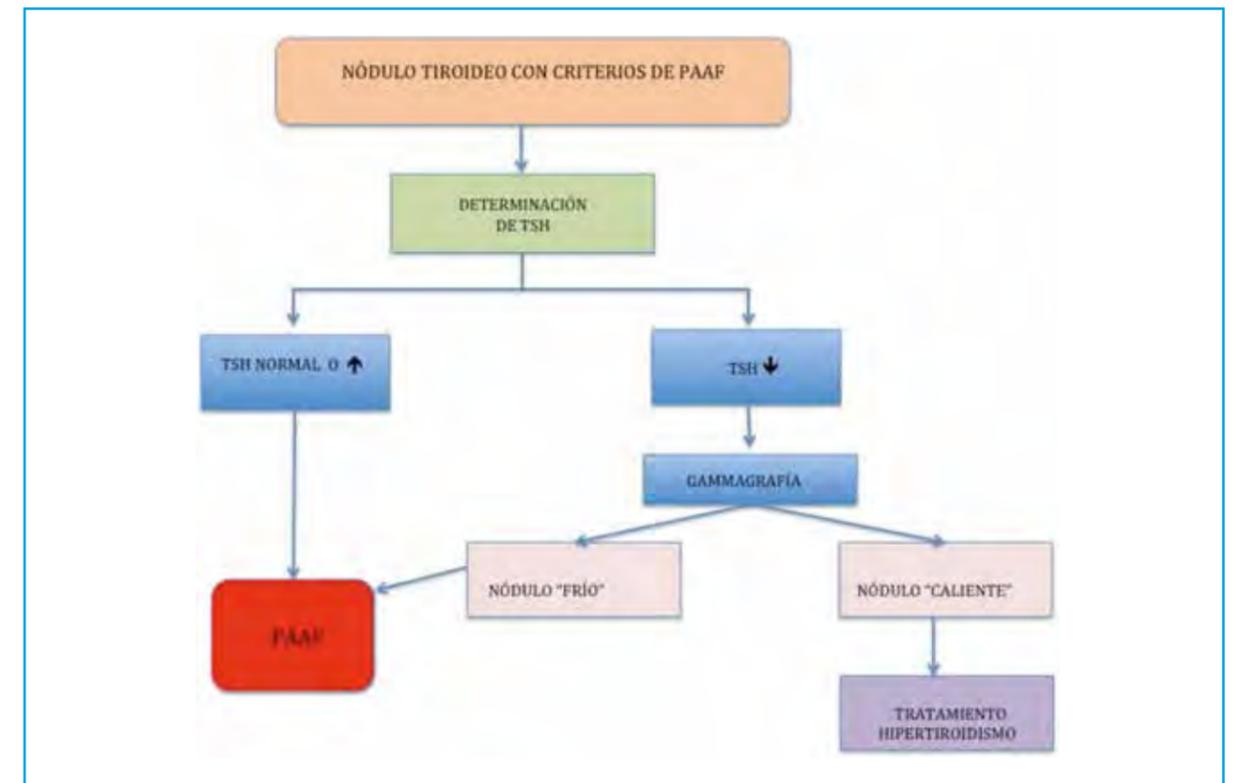
estudio histológico con Punción Aspiración de Aguja Fina (PAAF). Los pocos casos en los que esta prueba muestra un nódulo hipocaptante (frío) puede significar malignidad del nódulo y se debe de completar estudio con PAAF según los hallazgos ecográficos (Ver Capítulo 3).

Existen otras determinaciones analíticas de dudosa utilidad:

- No se recomienda la determinación de rutina de **Tiroglobulina (Tg)** para la valoración del nódulo tiroideo ya que numerosos escenarios tiroideos pueden acompañarse de elevación de la misma y no es una prueba sensible ni específica para la detección de cáncer tiroideo (1), aunque será de utilidad en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.
- Tampoco está indicada la determinación de **Calcitonina**. Aunque análisis prospectivos han demostrado que la presencia de niveles elevados de calcitonina se relacionan con carcinomas medulares en un estadio poco avanzado, y algunos estudios sugieren que su determinación, en ciertas poblaciones, sea coste efectivo. Dada la baja prevalencia de este tipo de tumores no se recomienda de forma rutinaria (1, 3).

- **Anticuerpos antitiroideos:** no se recomienda su determinación en pacientes que sólo presenten patología nodular, aunque serán de utilidad en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (1, 3).

Ante el hallazgo de un nódulo tiroideo, siempre debe solicitarse una determinación en sangre de TSH para orientar la benignidad o malignidad de dicha lesión.



Algoritmo 2.1. Análisis de los nódulos tiroideos un función de los niveles de TSH. Criterios de PAAF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
2. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):329-349.
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
4. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. En: Botella JI y otros. *Manual de Endocrinología y Nutrición*. NovoNordisk; 2013. 298-316.
5. Turner H.E., Wass J.A.H. Multinodular goitre and solitary adenomas, En: Turner H.E., Wass J.A.H. *Oxford handbook of endocrinology and diabetes*. Oxford University Press; 2009. 48-51.
6. Capdevilla J, Castellano D, Díaz JA, Escudero MP, Grande E, López G y otros. *Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los tumores neuroendocrinos*. Barcelona: EdikaMed; 2013.
7. Losada Grande EJ, Al Kassam Martínez D, González Boillos M. Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(6):308-314.
8. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). *Korean J Radiol*. 2011; 12:1-14.

3.

Diagnóstico por imagen del nódulo tiroideo

Fernández Martín AI; Domínguez Franjo E; Pertusa Santos E.
Servicio de Radiología. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey (Madrid).

ECOGRAFÍA TIROIDEA

1. Introducción: indicaciones y datos que aporta la ecografía

El objetivo principal en la evaluación de un nódulo tiroideo es determinar si es benigno o maligno y la ecografía es una herramienta fundamental. Es el método más sensible para detectar nódulos tiroideos y un método útil como guía de punción. Por otro lado, también es útil en la aproximación diagnóstica de las alteraciones difusas tiroideas (1, 2, 3).

Todas las guías de manejo de nódulos coinciden en el uso de la ecografía tiroidea en pacientes con masa palpable, adenopatías sospechosas o bocio multinodular y en pacientes con factores de riesgo clínico (4) Tabla 3.1 (5) y Tabla 3.2 (10). No se recomienda como método de cribado en la población general o en pacientes con exploración física normal y bajo riesgo de cáncer tiroideo (1).

Por tanto, ante una lesión palpable en la exploración física, la ecografía determinará si se corresponde a un nódulo tiroideo o no y al mismo tiempo detectará nódulos no palpables. Aportará datos sobre las características ecográficas de estos nódulos e identificará adenopatías cervicales sospechosas (8).

2. Características ecográficas de un nódulo

Se define un nódulo tiroideo como una lesión detectada por ecografía localizada en el parénquima tiroideo pero diferenciada de éste. Se puede acompañar de la ecografía doppler que es una técnica de rutina que evalúa la vascularización interna del nódulo. A continuación se describen ésta y otras características que aporta la ecografía sobre un nódulo tiroideo (3, 6, 7, 9):

Tabla 3.1. Indicaciones principales de la ecografía tiroidea (modificado de los parámetros prácticos de la ACR. 2015).

- Masas cervicales palpables: localización y características
- Evaluación de patología detectada por otras técnicas de imagen (p.ej. nódulo tiroideo detectado por TC, PET-TC, RM o ecografía de troncos supraaórticos)
- Evaluación de alteraciones en análisis de laboratorio
- Detectar, medir y determinar la localización de la glándula tiroidea
- Valoración de pacientes de alto riesgo de cáncer tiroideo
- Seguimiento de nódulos tiroideos conocidos, si está indicado
- Detectar metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma tiroideo conocido o sospechado, previo a la tiroidectomía
- Evaluar recurrencias o adenopatías metastásicas tras tiroidectomía por carcinoma tiroideo
- Identificación de nódulos tiroideos sospechosos previo a ablación con radioiodo
- Identificación de nódulos tiroideos sospechosos previo a cirugía cervical por patología no tiroidea

Tabla 3.2. Historia de alto riesgo de malignidad del nódulo tiroideo (modificado de la guía ATA).

- Historia de cáncer de tiroides en uno o más familiares de primer grado
- Historia de carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC) (a) asociado a mutación del protooncogen RET, Calcitonina > 100 pg/mL / MEN2 (b)
- Historia de exposición a radiaciones ionizantes
- Hemitiroidectomía previa con diagnóstico de cáncer de tiroides
- Nódulo tiroideo con captación de PET-TC ¹⁸F-FDG

^(a) FMTC: Carcinoma Medular de Tiroides Familiar

^(b) MEN2: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2

^(c) PET-TC ¹⁸F-FDG: Fluordesoxiglucosa en Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía computerizada

- **Tamaño:** En la medición, las marcas o calipers (que suelen tener forma de cruz +) se sitúan por fuera del halo. En principio se deberían medir las tres dimensiones, pero es aceptable dar sólo el diámetro máximo. No es un factor útil para excluir malignidad y se recomienda realización de PAAF de los nódulos sospechosos según otros criterios ecográficos en combinación con el tamaño.

- **Tasa de crecimiento:** La evolución natural tanto de los nódulos benignos como malignos es el crecimiento; no obstante, el crecimiento rápido sugiere riesgo aumentado de malignidad. No existe consenso sobre la definición de crecimiento rápido o cómo monitorizar el crecimiento. De acuerdo a la Asociación Americana de Tiroides (ATA), una definición razonable de crecimiento es un aumento del 20% del diámetro del nódulo en al menos dos dimensiones de 2 mm o más, lo que supone aproximadamente un incremento del 50% en el volumen. Entendemos que cuando el aumento del 20% del diámetro sea inferior a 2 mm, esta variación no es valorable, dado que el aparente incremento del diámetro puede ser debido a variaciones interobservador más que a crecimiento. (p.ej. si un nódulo previamente medía 5 mm y ahora mide 6 mm, este incremento del 20% en el diámetro, al no superar 2 mm, no se considera crecimiento, y puede ser debido a variaciones interobservador). Además, el crecimiento es solo aplicable a nódulos sólidos o la parte sólida de nódulos mixtos sólido-quísticos.

- **Contenido interno:** Puede ser quístico, mixto (quístico y sólido), esponjiforme y sólido (Figura 3.1). Cuando más del 90% del contenido del nódulo es líquido se habla de un nódulo quístico y cuando este porcentaje es inferior al 10% el nódulo es sólido. Entre 10-90% de contenido quístico, define un nódulo mixto. Se define un nódulo esponjiforme como un

conglomerado de múltiples microquistes que ocupan más del 50% del volumen del nódulo. Los nódulos quísticos puros (aunque raros) y los esponjiformes son benignos con una alta probabilidad

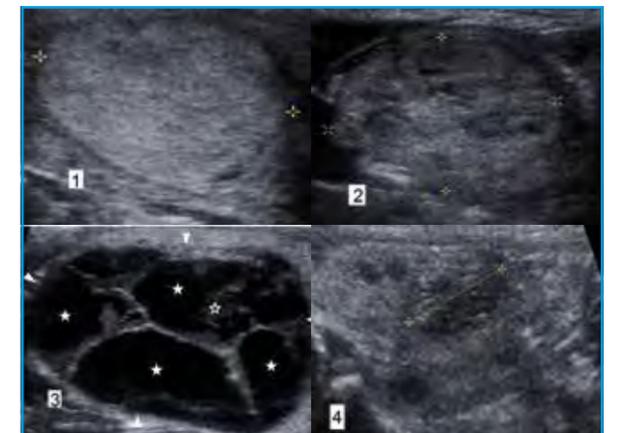


Figura 3.1. Imágenes de ecografía de un nódulo (1) sólido y (2) predominantemente sólido, ambos entre calipers. El nódulo predominantemente quístico (3) está localizado entre puntas de flecha. Las estrellas marcan las zonas anecoicas-quísticas delimitadas por septos finos ecogénicos. La estrella abierta señala una parte ecogénica-sólida. (4) Un nódulo esponjiforme entre calipers.

- **Ecogenicidad:** Es la propiedad de generar la reflexión de las ondas ultrasónicas. Se muestra en una tonalidad de la escala de grises y se compara la ecogenicidad del nódulo sólido respecto al parénquima tiroideo o a la musculatura. De tal manera que la ecogenicidad de los nódulos sólidos puede ser hipo, iso o hiperecoica. Los quistes son anecoicos (negros). Los nódulos malignos suelen ser sólidos e hipoeoicos y aumenta la especificidad cuando son marcadamente hipoeoicos (Figura 3.2). Las lesiones que contienen sangre o grasa suelen ser iso-hiperecoicos.



Figura 3.2. Ecogenicidad de los nódulos. Imágenes ecográficas que muestran: (1) nódulo hiperecogénico (estrella negra), respecto al parénquima tiroideo (estrellas blancas) que se dispone en forma de pajarita alrededor de la tráquea (T), rellena de gas y que por tanto deja sombra posterior. La M indica la musculatura pretiroidea. (2) nódulo isoecogénico respecto al parénquima tiroideo circundante (estrella blanca), del cual se delimita por un fino halo hipoeicoico (puntas de flecha). E marca el esófago en un corte transversal. (3) Nódulo marcadamente hipoeicoico (estrella blanca) respecto al tiroides (estrella negra) y con ecogenicidad similar a la musculatura pretiroidea (M). De nuevo, T indica la tráquea con gas que deja sombra posterior "sucía".

- **Ecoestructura:** Puede ser homogénea o heterogénea, aunque no es un hallazgo que oriente hacia benigno o maligno.

- **Márgenes:** Se considera que un nódulo presenta márgenes irregulares cuando más del 50% de su borde no está claramente delineado (Figura 3.3). Un margen irregular y mal definido sugiere infiltración del parénquima adyacente, aunque también puede estar presente en nódulos benignos, por lo que no es un criterio fiable a menos que exista invasión extracapsular.

El **halo** (Figura 3.2) es un borde hipoeicoico que delimita a un nódulo y se produce por una pseudocápsula



Figura 3.3. Bordes mal definidos. En esta imagen de ecografía, el nódulo (estrella) presenta unos límites imprecisos, difícil de delimitar del parénquima circundante.

de tejido conectivo fibroso, parénquima tiroideo comprimido e infiltrados inflamatorios crónicos. Cuando el halo es uniforme y completo es sugerente de benignidad (aunque no patognomónico).

- **Forma:** Un nódulo más alto que ancho (diámetro anteroposterior mayor que transversal) tiene elevada especificidad para malignidad (Figura 3.4). Se cree que es debido al crecimiento centrífugo tumoral, con tasas de crecimiento diferentes según las direcciones.

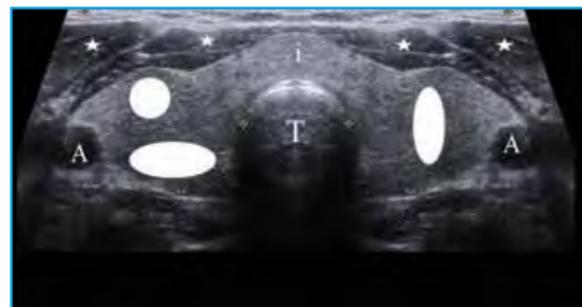


Figura 3.4. Esquema sobre una imagen de ecografía que muestra en el lóbulo tiroideo derecho (a la izquierda de la imagen) dos nódulos con forma redonda y ovoidea (su diámetro anteroposterior es igual o menor al transversal) y en el lóbulo tiroideo izquierdo un nódulo más alto que ancho (es decir el diámetro anteroposterior es mayor al transversal), lo que es sugestivo de malignidad. (T) indica la tráquea, (A) las arterias carótidas comunes, (i) istmo y las estrellas marcan la musculatura.

- **Patrón vascular interno:** El patrón vascular más frecuente en los nódulos malignos es la hipervascularización: mayor vascularización en la región central del nódulo respecto al parénquima tiroideo. El flujo perinodular (flujo alrededor en al menos el 25% de la circunferencia de un nódulo), es más característico de las lesiones benignas. La ausencia de flujo en un nódulo, hace muy improbable que sea maligno. (Figura 3.5)

- **Invasión extracapsular:** La invasión directa del tu-

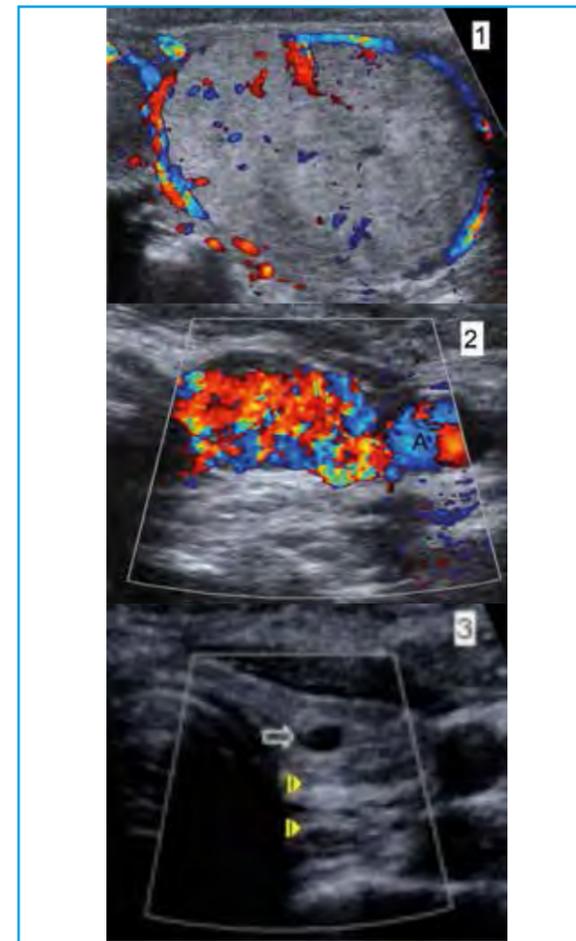


Figura 3.5. Imágenes ecográficas que muestran tipos de vascularización nodular. Patrón vascular periférico (1), los vasos delimitan el borde del nódulo, a modo de anillo. Central (2), prácticamente todo el nódulo está vascularizado, la A indica arteria carótida común. Ausencia de vasos en un quiste (3) (flecha hueca), que deja refuerzo acústico posterior (puntas de flecha amarillas).

mor a los tejidos adyacentes se identifica como desdibujamiento de los contornos del tiroides o incluso invasión franca de estructuras vecinas (tráquea, cartílago tiroides...), lo que es indicativo de malignidad (Figura 3.6). Es frecuente en el carcinoma tiroideo anaplásico, linfoma y sarcoma.

- **Calcificaciones:** Las calcificaciones en un nódulo aumentan la probabilidad de malignidad (aproximadamente tres veces en un nódulo sólido con microcalcificaciones y dos veces en uno con calcificaciones groseras) con respecto a un nódulo predominantemente sólido sin calcificaciones. Existen tres tipos de calcificaciones: microcalcificaciones, calcificaciones groseras y calcificaciones periféricas (Figura 3.7).

Las microcalcificaciones representan cuerpos de psammoma y son típicas del carcinoma papilar de tiroides, pero también se han descrito en otras enti-

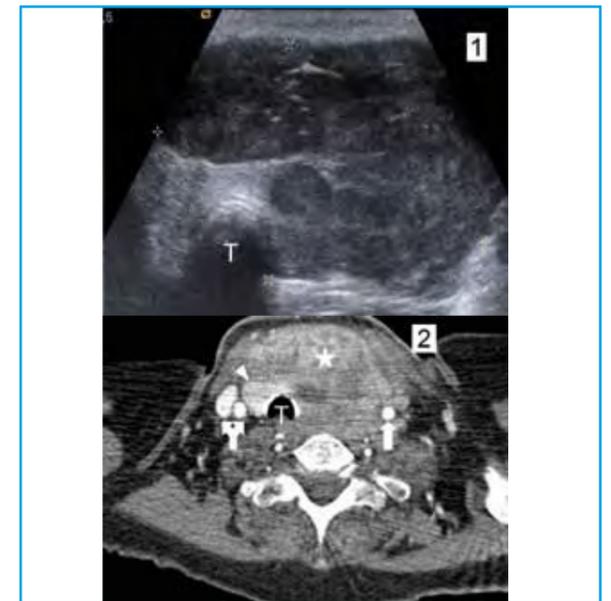


Figura 3.6. Carcinoma anaplásico de tiroides. Mujer de 80 años con cuadro de obstrucción de vía aérea alta por masa cervical de crecimiento rápido. Imagen ecográfica (1) que muestra sustitución del lóbulo tiroideo izquierdo e istmo por una gran masa heterogénea, hipoeicoica (entre calipers) rodeando la tráquea (T). En la TC (2), la masa (estrella) muestra áreas entremezcladas hipo e hiperdensas y presenta bordes infiltrantes con el lóbulo tiroideo derecho (punta de flecha). La doble flecha indica la vena yugular y arteria carótida común en el lado derecho del paciente, mientras que en lado contralateral dicha vena está colapsada. T indica la tráquea, que se encuentra desplazada de la línea media por la gran masa.

dades, incluso benignas. En la ecografía se visualizan como focos puntiformes ecogénicos, sin sombra posterior dado su pequeño tamaño, lo que las hace difíciles de distinguir de los focos ecogénicos presentes en nódulos quísticos que representan coloide. Un dato útil para su diferenciación, es que estos últimos producen artefacto en "cola de cometa".

Las calcificaciones groseras son secundarias a necrosis tisular y dejan sombra acústica. Frecuentes en el Bocio Multinodular (BMN), pero aumentan la probabilidad de malignidad en nódulos solitarios.

El significado de las calcificaciones periféricas es controvertido. Según estudios recientes si éstas presentan halo hipoeicoico y/o interrupción del mismo, orienta a malignidad.

Como resumen presentamos en la tabla 3.3 los rasgos ecográficos de un nódulo tiroideo que orientan a benignidad y malignidad. Por supuesto ninguno de ellos es patognomónico de malignidad pues existe solapamiento entre las características ecográficas de los nódulos benignos y malignos. No obstante, la utilización de estos criterios ayudará a elegir a los

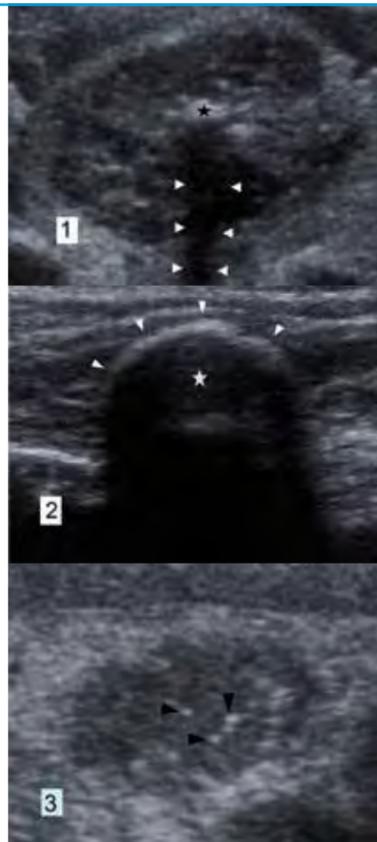


Figura 3.7. Imágenes ecográficas de calcificaciones: (1) grosera, el asterisco marca la imagen ecogénica ovoidea que deja sombra posterior (puntas de flecha), (2) periférica (puntas de flecha) con sombra posterior (estrella) que impiden la valoración profunda del nódulo, (3) microcalcificaciones visualizadas como “puntos brillantes” sin sombra posterior, algunas marcadas con puntas de flecha negra.



Figura 3.8. Carcinoma papilar de tiroides. Imágenes de ecografía que muestran un nódulo sólido, hipoeico, heterogéneo delimitado por las flechas negras (1) y adenopatía metastásica (2) (flecha abierta), ambos con microcalcificaciones, identificadas por pequeños puntos brillantes sin sombra posterior (puntas de flecha). La doble flecha indica la arteria carótida común -ACC- (a la derecha de la imagen) y la vena yugular, parcialmente comprimida por la presión del transductor, algo más externa y superficial a la ACC. La M de nuevo, indica la musculatura pretiroidea.

3. Rasgos ecográficos que orientan al tipo histológico

Las características ecográficas que sugieren carcinoma papilar son un nódulo predominantemente sólido, hipoeico, con microcalcificaciones, hipervascular y márgenes irregulares-infiltrantes. Las características ecográficas que orientan a carcinoma folicular son nódulo predominantemente sólido, iso o hiperecogénico respecto al resto del parénquima y cápsula gruesa irregular (2) (Figuras 3.8, 3.9 y 3.10).

4. Adenopatías

Los rasgos ecográficos que hacen sospechar metástasis ganglionares incluyen: adenopatía redondeada, aumento de su diámetro transversal máximo (>10 mm), sustitución del hilio graso, márgenes irregulares, calcificaciones, áreas quísticas, ecoestructura heterogénea y aumento de su vascularización.

La presencia de adenopatías sospechosas aumenta la especificidad de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos (10).



Figura 3.9. Carcinoma folicular de tiroides. (1) Imagen de ecografía que muestra un nódulo de bordes mal delimitados, entre las puntas de flecha, con microcalcificaciones. La T indica la tráquea, con gas en su interior que deja sombra posterior. La estrella marca el parénquima tiroideo sano en el lóbulo tiroideo derecho y el punto blanco la musculatura pretiroidea. (2) La imagen de TC muestra dos adenopatías metastásicas (flecha doble) anteriores a la tráquea (T). La flecha abierta señala el esófago con gas en su interior.

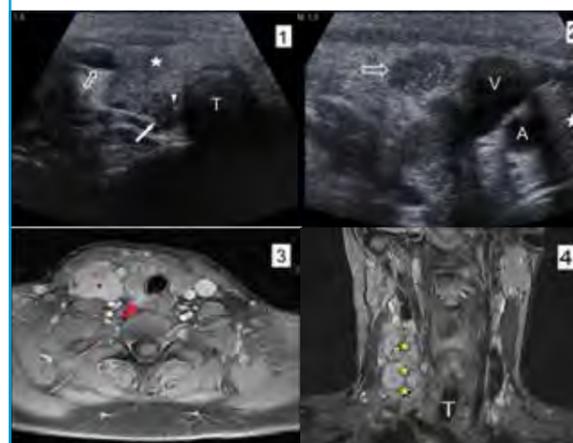


Figura 3.10. Carcinoma medular de tiroides. Imágenes de ecografía que muestran un pequeño nódulo hipoeico (flecha blanca) con microcalcificaciones (punta de flecha) en la región profunda del lóbulo tiroideo derecho (LTD) (estrella) (1) y adenopatía metastásica (flecha abierta) también con microcalcificaciones (2), lateral a la vena yugular (V), arteria carótida interna (A) y LTD (estrella). Imágenes de RM (3) Axial T1 postcontraste que muestra realce en el conglomerado adenopático (estrella) y del nódulo tiroideo en la región profunda (flecha roja). (4) Coronal STIR cervical en la que se aprecian conglomerados adenopáticos en región III-IV derecha (estrellas amarillas). T representa a la tráquea.

PAAF ECO-GUIADA: INDICACIONES

La PAAF es el método más seguro, fiable y costo-efectivo en el diagnóstico del nódulo tiroideo. Sin embargo, aun en centros con amplia experiencia, la tasa de PAAF no diagnóstica puede ser tan alta como 15-20%. La PAAF guiada por ecografía tiene menos tasas de falsos negativos respecto a la PAAF por palpación (11). Las ventajas de su uso se resumen en la tabla 3.4. (10, 1, 17).

Tabla 3.4. Ventajas del uso de eco-paaf sobre paaf simple.

- Nódulos de difícil acceso: no palpables, de localización profunda/posterior en el tiroides, en pacientes obesos o varones con cuello grueso
- Nódulos mixtos (para identificar y pinchar el componente sólido)
- Nódulos con citología previa no diagnóstica (Bethesda 1 y 3) en PAAF previas no eco-guiadas.
- Bocio Multinodular (BMN) (para seleccionar nódulo sospechoso)
- Nódulos con actividad focal en PET-TAC 18F-FDG

No está claro cuando es necesario realizar PAAF de los nódulos tiroideos. Para tratar de dar respuesta a esta cuestión, resumimos en las siguientes tablas (Tablas 3.5, 3.6, 3.7) las recomendaciones de las últimas guías publicadas según la American Thyroid Association (ATA) (8,12), American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association (AACE/AME/ETA) (1) y Korean Society of Radiology KSTR (7):

Tabla 3.3 Rasgos ecográficos de los nódulos tiroideos.

PROBABLEMENTE MALIGNO	PROBABLEMENTE BENIGNO
Sólido	Nódulo quístico o esponjiforme
Hipoeico	Iso o hiperecogénico
Ausencia de halo	Presencia de halo
Márgenes irregulares-infiltrantes	
Más alto que ancho	
Aumento de vascularización	
Microcalcificaciones	

Tabla 3.5. Recomendaciones ECO-PAAF del nódulo tiroideo. Modificado de la guía ATA (2009).		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS O ECOGRÁFICAS	UMBRAL DE MEDIDA	RECOMENDACIÓN
Historia de alto riesgo (a):		
- Nódulo CON características eco. sospechosas (b)	> 5 mm	A
- Nódulo SIN características eco. sospechosas (b)	> 5 mm	I
Adenopatía cervical sospechosa	Todos	A
Nódulo con microcalcificaciones	>= 1 cm	B
Nódulo sólido:		
- Si Hipoecoico	> 1 cm	B
- Si Iso o hiperecogénico	>= 1-1,5 cm	C
Nódulo mixto (sólido-quístico):		
- CON características eco. sospechosas (b)	>= 1,5-2 cm	B
- SIN características eco. sospechosas (b)	>= 2 cm	C
Nódulo esponjiforme	>= 2 cm (c)	C
Nódulo quístico	No indicado (d)	E
a) Historia de alto riesgo: ver tabla 3.2 b) Características ecográficas sospechosas: ver tabla 3.3 c) Alternativa: seguimiento con ecografía d) Alternativa: como modalidad terapéutica		

Tabla 3.6. Recomendaciones ECO-PAAF basada en la guía KSTR (2011).		
PROBABLEMENTE BENIGNOS	SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD	INDETERMINADOS
Esponjiforme Quístico Mixto (predominantemente quístico)	Marcadamente hipoecoico Márgen irregular, espiculado Más alto que ancho Extensión extracapsular Micro o macrocalcificaciones	No clasificable en las categorías anteriores
Si < 1 cm - No seguimiento Si 1 - 2 cm - Seguimiento (eco) Si > 2 cm - PAAF	Si < 5 mm - valorar fact. riesgo Si > 5 mm - PAAF a todos Si citología benigna + signos ecográficos sospechosos - repetir PAAF	Si < 1 cm - Seguimiento Si > 1 cm - PAAF

Tabla 3.7. Resumen de la guía AACE/AME/ETA (2010) para indicar ECO-PAAF.
<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido hipoecoico > 1 cm - Nódulo en pacientes con historia de alto riesgo (a) cualquier tamaño - Nódulo con signos ecográficos sospechosos (b) cualquier tamaño - Nódulo con crecimiento extracapsular y/o adenopatías metastásicas cualquier tamaño - Componente sólido de nódulos quísticos complejos - Sugieren que los nódulos "calientes" en Gammagrafía no requieren punción
(a) Historia de alto riesgo: ver tabla 3.2 (b) Características ecográficas sospechosas: ver tabla 3.3

Como podemos ver en el resumen de las guías, las recomendaciones generales para la realización de PAAF están basadas en la historia clínica, el tamaño y las características ecográficas del nódulo. Mencionaremos alguna característica, que trataremos en profundidad en el tema 6 de esta monografía:

- Las tres guías están de acuerdo en la PAAF de nódulos mayores de 1 cm con características sospechosas, pero discrepan en nódulos subcentimétricos: las guías AACE y KSTR recomiendan PAAF a aquellos con características ecográficas sospechosas, mientras que la ATA sólo si existen antecedentes de riesgo.
- Los nódulos iso o hiperecogénicos de 1-1,5 cm se les puncionará siguiendo criterios ATA y KSTR, mientras que la guía AACE no menciona nada al respecto.
- En los nódulos mixtos con componente sólido, la ATA aconseja PAAF a todos los de tamaño superior a 1,5-2 cm, la AACE a todos los quistes complejos y la KSTR sólo si existen características sospechosas en el componente sólido (13).

En el año 2009 se propuso un sistema de evaluación de los nódulos tiroideos denominado TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), en semejanza al sistema de la mama BI-RADS. Está basado en criterios ecográficos sospechosos de malignidad, similar a la información de la tabla 3.3. (cada ítem representa un punto y si presenta adenopatías sospechosas un punto adicional). Aunque esta clasificación se cita en la bibliografía médica, su empleo en la práctica diaria es poco frecuente (Tabla 3.8) (14).

Tabla 3.8. Clasificación TI-RADS modificada.
<ul style="list-style-type: none"> - TI-RADS 1: Tiroides normal. Ninguna lesión focal - TI-RADS 2: Nódulo benigno (0% riesgo de malignidad) Cero puntos en la escala - TI-RADS 3: Nódulo probablemente benigno (<5% riesgo de malignidad). Cero puntos en escala - TI-RADS 4: <ul style="list-style-type: none"> - 4a: Nódulo de identidad incierta (5-10% riesgo de malignidad): 1 punto en la escala - 4b: Nódulo sospechoso (10-50% riesgo de malignidad): 2 puntos en la escala - 4c: Nódulo muy sospechoso (50-85% riesgo de malignidad): 3 - 4 puntos en la escala - TI-RADS 5: Nódulo probablemente maligno (>85% riesgo de malignidad): 5 o más puntos - TI-RADS 6: Malignidad ya detectada por biopsia o punción

Por último, comentar la actitud a seguir para elegir el nódulo a estudiar en el caso de nódulos múltiples. La práctica habitual consiste en seleccionar para la PAAF el nódulo(s) con los datos ecográficos más sospechosos. Si ningún nódulo presenta características ecográficas sospechosas y además son coalescentes, (es decir, no existe tejido tiroideo normal entre ellos) la probabilidad de malignidad es baja, por lo que PAAF no sería necesaria según el consenso de radiólogos (3) y se realizaría PAAF al de mayor tamaño según la ATA (10).

OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

1. Elastografía

La elastografía es una técnica que evalúa la capacidad que tienen los tejidos para deformarse (elasticidad), de tal manera que un nódulo tiroideo de consistencia dura (menor elasticidad) asocia mayor probabilidad de malignidad, con independencia del tamaño. Parece una técnica prometedora, pero todavía en estudio, no extendido su uso en la práctica clínica habitual. Esta técnica no es útil en nódulos quísticos, con calcificación periférica o nódulos coalescentes en BMN que pueden modificar la capacidad de elasticidad del tiroides. Existen dos clases de elastografía: semicuantitativa y cuantitativa. En la primera, la elasticidad de los tejidos se mide al someterlos a compresión ejercida por el transductor u otros medios como los movimientos respiratorios o las ondas de ultrasonido de alta intensidad. Se representa en un mapa de colores y su cociente resulta de comparar el porcentaje de deformación tisular entre el nódulo y el tejido sano tiroideo circundante. En la segunda, se mide la velocidad de propagación de las ondas de ultrasonido transversales (“shearwaves”) que son perpendiculares a las tradicionales y tienen una velocidad proporcional a la elasticidad de los tejidos (16).

2. Ecografía con contraste

La ecografía con medios de contraste sólo proporciona datos secundarios en el diagnóstico de nódulos tiroideos malignos, con poca mejora sobre los datos aportados por la ecografía doppler, por lo que su uso está restringido a determinar el tamaño y límites de las zonas necróticas después de ablación guiada por ecografía (1).

3. TAC y RM

La TC y RM no deberían usarse de forma rutinaria para evaluar los nódulos tiroideos. Son útiles para confirmar el tamaño, la extensión subesternal del bocio o la compresión de la vía aérea. La TC utiliza medio de contraste yodado que disminuye en los subsiguientes 3 meses la captación de radioyodo y puede inducir hipertiroidismo (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2010; 16(Suppl 1):1-43.
2. Solbiati L., Osti V., Cova L., Tonolini M., Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur. Radiol.* 2001; 11:2411-2424.
3. Frates MC et al. Management of Thyroid Nodules: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005; 237:794-800.
4. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *European Journal of Endocrinology.* 2008; 159:493-505.
5. ACR-AIUM-SPR-SRU Practice parameter for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. Amended 2014.
6. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics.* 2007; 27:847-865.
7. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2011; 12:1-14.
8. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The ATA Guidelines Taskforce*. *Thyroid* 2006; 16(2).
9. Nachiappan AC et al. The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2014; 34:276-293.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BT, et al (American Thyroid Association [ATA] Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(11):1167-1214.
11. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2):329-349.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid carcinoma. 2.2013.
13. Robert A. Levine. Current Guidelines for the Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2012; 18(4):596-599.
14. 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. *RevArgentRadiol.*2014; 78(3):138-148.
15. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011; 260:892-9.
16. M. Kura, C. Ballarino, F. Tamagnone et als. Relación entre el valor del *ratio* elastográfico y la clasificación citológica de Bethesda en la patología tiroidea *RevArgentRadiol.*2014; 78(3):128-137.
17. J.K. Hoang, J.E. Langer, W. D. Middleton et als. Managing Incidental Thyroid Nodules Detected on Imaging: White Paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015; 12:143-150.

4.

PAAF del nódulo tiroideo

García Martos M¹; Saiz-Pardo Sanz M².

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El nódulo tiroideo es una patología extremadamente frecuente que afecta hasta el 10% de la población. En la mayor parte de las ocasiones los nódulos tiroideos a estudio son de naturaleza benigna, siendo sólo entre el 5% y el 15% de ellos neoplasias malignas. Es por esta baja incidencia de neoplasia maligna por lo que no está justificada la cirugía en todo nódulo tiroideo.

Las pruebas complementarias que se utilizaban con anterioridad a la PAAF (punción aspiración con aguja fina) solo reducían en un 10% las indicaciones de cirugía y eran pruebas tediosas y económicamente costosas. En los años 60 el uso de la PAAF irrumpió tímidamente en el panorama diagnóstico, y desde entonces se ha ido consolidando su uso y validando su utilidad, habiéndose establecido ya como una herramienta de uso extendido y que ofrece el mejor valor predictivo en la evaluación prequirúrgica tiroidea. Su empleo está plenamente justificado, siendo poco invasiva, económica y, acompañada de control de imagen, altamente diagnóstica.

Gracias al uso de estas técnicas se han podido acotar mucho más los casos de nódulos tiroideos llevados a cirugía, lo que ha permitido que el número de neoplasias malignas encontradas entre éstos ascienda de un 14% a un 50% (1). Estos resultados conllevaron el desarrollo de un documento de consenso (Bethesda 2007) que ha sido rápidamente aceptado, difundido y aplicado por la comunidad citológica internacional, y en el que se recogen desde las indicaciones de su petición a una clasificación en categorías diagnósticas y el posterior manejo de cada una de ellas.

INDICACIONES DE LA PAAF DEL NÓDULO TIROIDEO

Diferentes sociedades médicas han publicado guías, basadas en los datos proporcionados por la investigación científica y en la opinión de expertos, para la realización de PAAF en los nódulos tiroideos y su manejo posterior según su resultado. En general estas guías, tanto las americanas (ATA) como las europeas (AACE) establecen sus recomendaciones en función de la historia clínica, el tamaño y las características ecográficas del nódulo. Presentamos en la tabla 4.1 las recomendaciones de ECO-PAAF del nódulo tiroideo de la guía ATA, que es la más empleada a nivel internacional. Pero para ver en detalle las indicaciones de otras guías, remitimos al lector al capítulo 3 de esta monografía. Empleando estas recomendaciones es posible manejar la mayor parte de los nódulos tiroideos que encontramos en la práctica clínica.

CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS

En la literatura científica se presentan diferentes clasificaciones citológicas del nódulo tiroideo que usan las diferentes guías internacionales, que discutiremos en el capítulo 6 de esta monografía. Nosotros centraremos nuestra atención en la clasificación más extendida.

En aras de unificar el lenguaje en los informes y por ende el protocolo de actuación clínica en cada caso, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda se elaboró un documento de consenso (Consenso Bethesda, octubre 2007), como se ha comentado anteriormente, para facilitar la comunicación entre los profesionales. Se recomendó que cada informe de PAAF se notificara con una categoría diagnóstica general. Cada una de estas categorías tiene un riesgo de cáncer asociado, y

Tabla 4.1. Recomendaciones ECO-PAAF del nódulo tiroideo. Modificado de la guía ATA (2009).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS O ECOGRÁFICAS	UMBRAL DE MEDIDA	RECOMENDACIÓN
Historia de alto riesgo (a):		
- Nódulo CON características eco. sospechosas (b)	> 5 mm	A
- Nódulo SIN características eco. sospechosas (b)	> 5 mm	I
Adenopatía cervical sospechosa	Todos	A
Nódulo con microcalcificaciones	>= 1 cm	B
Nódulo sólido:		
- Si Hipoecoico	> 1 cm	B
- Si Iso o hiperecogénico	>=1-1,5 cm	C
Nódulo mixto (sólido-quístico):		
- CON características eco. sospechosas (b)	>= 1,5-2 cm	B
- SIN características eco. sospechosas (b)	>= 2 cm	C
Nódulo esponjiforme	>= 2 cm (c)	C
Nódulo quístico	No indicado (d)	E
a) Historia de alto riesgo: ver tabla 3.2 b) Características ecográficas sospechosas: ver tabla 3.3 c) Alternativa: seguimiento con ecografía d) Alternativa: como modalidad terapéutica		

Tabla 4.2. CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS EN LA CITOLOGÍA DEL NÓDULO TIROIDEO. (Modificado del Consenso de Bethesda 2007).

- Categoría 1: No diagnóstica / Insatisfactoria
- Categoría 2: Benigno
- Categoría 3: Atipia / lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)
- Categoría 4: Neoplasia folicular / proliferación sospechosa de neoplasia folicular (FN/SFN)
- Categoría 5: Sospechoso de malignidad
- Categoría 6: Maligno

según este riesgo de malignidad, las guías proponen pautas de manejo clínico y terapéutico, basadas en la evidencia (2).

Estas categorías se enumeran en la tabla 4.2.

Aunque posteriormente en este capítulo se detalla su frecuencia y riesgo de malignidad, con esta clasificación podemos afirmar que el 70% de las

citologías que se practican son benignas (categoría 2), y el 10% son malignas (categoría 6). El 20% restantes pertenecen al resto de categorías, que presentan mayor dificultad diagnóstica y por tanto mayor variabilidad en su proporción de malignidad.



A continuación pormenorizamos estas categorías.

Categoría 1: No diagnóstica / Insatisfactoria

Bajo este epígrafe se incluyen los casos con celularidad ausente, limitada o con fijación mala o defectuosa (solo fluido quístico, muestra hemática, artefacto técnico, coagulación, etc.)

El criterio propuesto de adecuación celular en el consenso es: al menos, 6 grupos celulares en dos portaobjetos que contengan al menos 10 células cada uno, con las células bien conservadas.

El número de muestras insatisfactorias oscila, en la mayoría de estudios, entre el 10 y el 15%. Cifras superiores de extensiones inadecuadas hacen necesaria la revisión de la metodología empleada. En estos casos estaría indicado repetir la prueba con ECO-PAAF y aún así, se considera que hasta un 7% de los casos quedarían en esta categoría.

Categoría 2: Benigno

Bajo este término se agrupan:

- Congruente con nódulo folicular benigno (adenomatoide, coloide, etc.).
- Congruente con tiroiditis linfocítica (Hashimoto) en contexto clínico apropiado.
- Congruente con tiroiditis granulomatosa (subaguda).
- Otros.

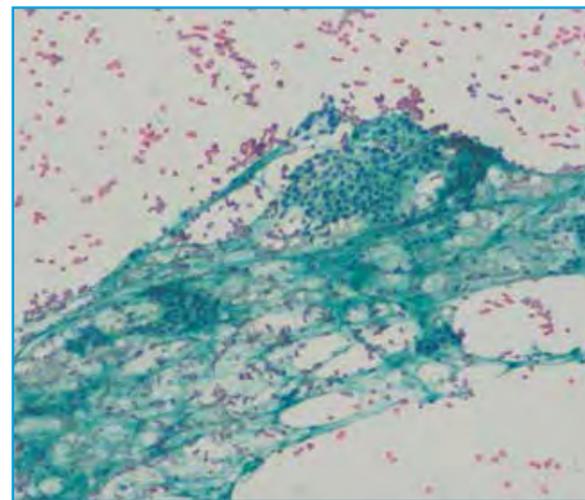


Figura 4.1. Citología escasamente celular con presencia de coloide y grupos macrofoliculares bidimensionales de células foliculares sin atipia, de núcleos uniformes y márgenes mal definidos. Categoría Bethesda 2: Benigno, compatible con nódulo folicular benigno. (Papanicolaou; 20x).

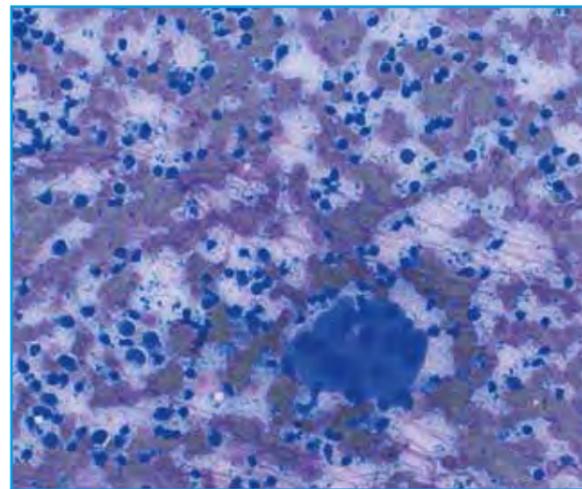


Figura 4.2. Citología de fondo hemático con coloide escaso, en la que se observa un grupo folicular de aspecto acinar, con cambio de tipo oncocítico, acompañados de abundante celularidad inflamatoria y restos celulares. Categoría II Bethesda: Benigno, compatible con Tiroiditis. (Diff Quick, 40x).

Categoría 3: Atipia / lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)

No se puede excluir, en base a los datos citológicos, la presencia de una neoplasia. Bethesda recomienda en estos casos, si se puede, reflejar en el informe si el cuadro citológico sugiere un proceso hiperplásico o un proceso neoplásico.

En este grupo, más que en otros, es fundamental analizar conjuntamente la citología junto con la clínica y la radiología (“triple test”), así como repetir la punción siempre que se considere necesario. Por ejemplo, la guía ATA especifica una serie de rasgos clínicos (varón, anciano, nódulo > 4 cm) y rasgos citológicos (presencia de atipia) que orientan a malignidad de estas citologías indeterminadas.

Por tanto, en este grupo es donde más necesario es realizar pruebas complementarias (marcadores moleculares, etc.) de apoyo a un diagnóstico más preciso. La ATA lo especifica con un grado de recomendación C. Aunque como veremos más adelante, no está extendido su uso en la práctica clínica habitual. La mayoría de estas lesiones (80-96%) se resuelven después de repetir la punción.

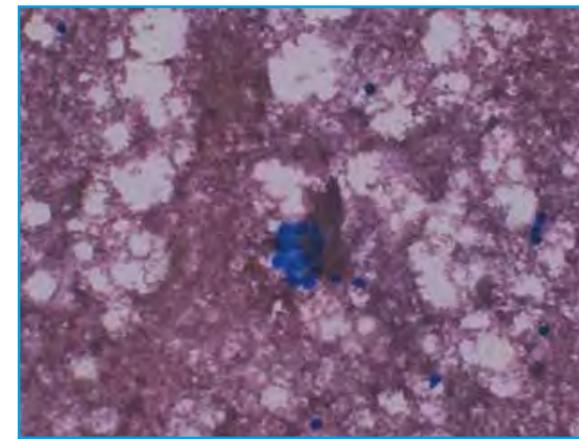


Figura 4.3. Citología con marcado fondo hemático constituida por microfoliculos de células epiteliales con núcleos homogéneos y sin apenas citoplasma. Se acompaña de celularidad suelta epitelial. Categoría Bethesda 3: Atipia de significado incierto. (Diff Quick, 40x).

Categoría 4: Neoplasia folicular / proliferación sospechosa de neoplasia folicular (FN/SFN)

Bajo este término se incluyen las neoplasias foliculares / proliferaciones sospechosas de neoplasia folicular (no papilar) y también las neoplasias / proliferaciones de células de Hürthle.

Este apartado se fundamenta en la dificultad de diferenciar neoplasias foliculares benignas (adenomas) de las malignas (carcinomas) mediante la citología. Para afirmar que se trata de una malignidad folicular es preciso comprobar que exista invasión capsular o vascular, y este dato por citología es muy difícil determinarlo. Por tanto, estas lesiones solo pueden ser diagnosticadas con certeza después de un cuidadoso

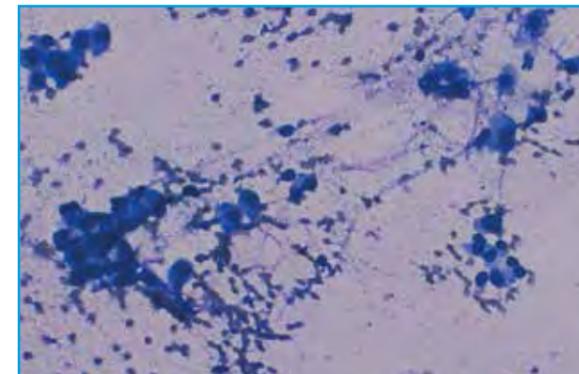


Figura 4.4. Citología moderadamente celular con celularidad discohesiva con cambios oncocíticos junto a grupos foliculares con focales cambios de tipo oncocítico. Categoría Bethesda IV: Sospechoso de neoplasia folicular (tipo Hürthle). (Diff quick, 20x).

examen de la cápsula y de los canales vasculares en la histología de la pieza quirúrgica, nunca de la citología.

Categoría 5: Sospechoso de malignidad

Bajo esta denominación se agrupan las lesiones sugestivas, pero no concluyentes, para malignidad. Por tanto, las proliferaciones o neoplasias foliculares deben ser excluidas de este apartado (pues pertenecen a la categoría 4). El anatomopatólogo tratará de especificar cual es la neoplasia sospechada:

- Sospechoso de carcinoma papilar: la mayoría corresponden a la variante folicular de este tumor (75%).
- Sospechoso de carcinoma medular.
- Sospechoso de carcinoma metastático.
- Sospechoso de linfoma.
- Otros.

Categoría 6: Maligno

Bajo este término se agrupan las lesiones malignas con posibilidad de diagnóstico citológico, que se clasifican como:

- Carcinoma papilar de tiroides.
- Carcinoma medular de tiroides.
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico).
- Linfoma No Hodgkin.
- Carcinoma metastático.
- Carcinoma pobremente diferenciado.
- Carcinoma escamoso.

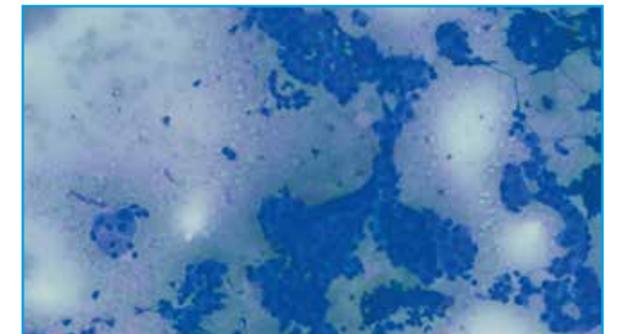


Figura 4.5. Citología marcadamente celular con escaso coloide en la que destacan grupos celulares tridimensionales de conformación papilar. A mayor aumento puede observarse solapamiento nuclear, escaso citoplasma y ocasionales pseudoinclusiones intranucleares. Categoría Bethesda 6: Maligno, compatible con carcinoma papilar. (Diff Quick, 20x).

Tabla 4.3. Citología del nódulo tiroideo. categoría diagnóstica, frecuencia y riesgo de malignidad (modificado del Consenso de Bethesda 2007)

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	% FRECUENCIA	RIESGO DE MALIGNIDAD (%)
1) No diagnóstica/ Insatisfactoria	10-15%	1-4%
2) Benigno	60-80%	<1%
3) Atipia / lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)	10-15%	5-10%
4) Neoplasia folicular / proliferación sospechosa de neoplasia folicular (FN/SFN)	2-4%	20-40%
5) Sospechoso de malignidad	5%	60-75%
6) Maligno	10-15%	97-99%

- Carcinoma de tipo mixto (especificar los tipos).
- Otros.

Como resumen de este apartado, exponemos en la tabla 4.3 la relación entre categoría diagnóstica, su frecuencia diagnóstica y su riesgo de malignidad. Las cifras son muy variables, dependiendo de las series, especialmente en categorías 3 y 4 (3,4).

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD E INCERTIDUMBRE DIAGNÓSTICA

Como ya hemos comentado, la PAAF es actualmente el método de elección para la evaluación inicial de los nódulos tiroideos. La sensibilidad descrita en la detección de cáncer oscila entre el 65% y el 98% y la especificidad entre el 72% y el 100% (3). La variabilidad en estos índices entre las distintas series depende, en parte, de la falta de consenso internacional en las clasificaciones de la citología del nódulo tiroideo. Es decir, debido a la dificultad de clasificación de la categoría 3 (indeterminada) y 4 (sospechosa de folicular), algunos autores las engloban conjuntamente para calcular estos valores (5).

Los errores en el diagnóstico (6) del nódulo tiroideo mediante PAAF pueden ser debidos, en términos generales, a las causas que siguen:

- Material inadecuado.
- Ausencia de mínimos criterios diagnósticos.
- Mala preservación de la muestra.

- Asociación de determinadas patologías en la misma lesión como puede ser el caso de tiroiditis de Hashimoto y neoplasia.
- Alteraciones citológicas en lesiones quísticas o con áreas de necrosis / hemorragia o inflamación que conllevan cambios celulares regresivos y/o regenerativos, muy similares a la atipia citológica.
- Celularidad tumoral heterogénea.
- Inexperiencia del observador.

Una adecuada obtención, procesamiento, observación de todos los elementos y características presentes en las muestras y una adecuada formación y reciclaje del personal, contribuyen a una disminución en la cantidad de informes falsos negativos emitidos debidos a estas causas (7).

A pesar de todo ello, en muchas ocasiones (alrededor del 20%), los datos clínicos o radiológicos no pueden predecir con seguridad qué pacientes cuya citología no es claramente maligna, son portadores de un proceso neoplásico. Por ello, se dan las siguientes recomendaciones en estos casos de citologías no concluyentes:

- Categoría 1 (No diagnóstica / Insatisfactoria) y Categoría 3 (AUS/FLUS): se recomienda inicialmente repetir la punción con ECO-PAAF.
- Categoría 4 (FN/SFN): no se recomienda repetir la punción con ECO-PAAF, sino directamente cirugía diagnóstica (u otras alternativas que se explicarán en el tema correspondiente).

Lógicamente, en el resto de categorías hay menos dudas sobre qué conducta realizar inicialmente, por

lo que no son necesarias reaspiraciones: benignas se hace seguimiento, sospechoso de malignidad/ maligno se hace cirugía.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se han intentado numerosos estudios enfocados a la realización de técnicas complementarias sobre el material obtenido por PAAF, derivados de la dificultad en establecer un diagnóstico en las lesiones limítrofes:

- **Marcadores inmunohistoquímicos:** por ejemplo, HBME-1, citoqueratina 19, Galectina-3, el protooncogen c-Met, más relacionados con carcinoma papilar de tiroides. Otros como Calcitonina o Cromogranina A, frecuentemente positivos en carcinoma medular.
- **Determinaciones moleculares:** de igual modo se han realizado diferentes aportaciones bibliográficas sobre determinaciones genéticas del estado mutacional de moléculas como BRAF, RET/PTC, RAS, RET, PAX 8, entre otros, habiéndose observado en algunos estudios una mayor relación de algunos de estos marcadores con determinados tipos tumorales. Por ejemplo, las mutaciones de BRAF se asocian con mayor frecuencia con carcinoma papilar, mientras que las mutaciones de RAS se asocian a carcinomas foliculares y las de RET con el tipo medular (8).

En teoría y siguiendo las guías internacionales, su uso parece esperanzador, (especialmente en los casos de citología indeterminada o categoría 3) llegando a reducir la práctica de cirugías diagnósticas innecesarias en el nódulo tiroideo del 60% (que es el resultado de la práctica clínica habitual actual) al 15% (4). Sin embargo, muy pocos de estos marcadores biológicos han demostrado su utilidad en la práctica clínica y en ningún caso pueden sustituir al diagnóstico morfológico, sino simplemente servir como apoyo al mismo en casos concretos.

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS PARA EL ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO

La PAAF es un pilar en el diagnóstico de la patología nodular tiroidea como ya hemos expuesto, si bien sabemos que está limitada. Frente a ella, la BAG (Biopsia Aguja Gruesa) se ha propuesto por algunos autores como una alternativa diagnóstica, si bien su uso no está extendido, por no carecer tampoco

de limitaciones diagnósticas ni de resultados falsos negativos, principalmente en lesiones con áreas quísticas. Este procedimiento es bien tolerado por los pacientes y tiene una baja incidencia de complicaciones, estando indicada principalmente en patologías tiroideas difusas o tras una segunda PAAF no diagnóstica.

Otros exámenes para realizar y/o completar el estudio del nódulo tiroideo incluyen pruebas analíticas de laboratorio, pruebas de imagen (TAC, IRM) pruebas de medicina nuclear (Gammagrafía, PET-TC 18F-FDG), de los que se hablará en otros capítulos de esta guía.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lacruz C, Sáenz de Santamaría J, Fernández JJ, Fernández IC, López D. Citología con aguja fina del nódulo tiroideo. En: Terminología diagnóstica y criterios morfológicos según consenso de Bethesda 2007. ISBN 978-84-692-76778.
2. Syed Z A, Edmund S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definition, criteria and explanatory notes. Cibas (Eds.) 2010 (XIV), 174 p. ISBN 978-0-387-87665-8.
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
4. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am 2012; 96(2):329-349.
5. Sensibilidad y especificidad de la PAAF de tiroides. Luis Santos Spitalé, María Luisa Irizar, Daniel Jesús Piccini. IV Congreso virtual Hispano-americano. Comunicación E 008.
6. PAAF de tiroides: Criterios diagnósticos, diagnósticos diferenciales y causas de errores. María Magdalena García Bonafe, María Margarita Company Campins, Francisca Salva Ramonell. IX Congreso virtual Hispano-americano. Conferencia 713.
7. Blanco Carrera C, García-Díaz J D, Maqueda Villazán E, Martínez-Onsurbec P, Peláez Torres N, Saavedra Vallejo P. Diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients with thyroid nodular disease. Analysis of 510 cases. Ver Clin Esp.2005; 205(8):374-8.
8. Chiganer G, Ghersevich S, Sanchez A, Novelli JL. Biología molecular en el cáncer de tiroides. Rev Med Rosario.2011; 77:147-156.

5.

Papel de la Medicina Nuclear en el nódulo tiroideo

Pasamontes Pingarrón J A¹; Martínez Salazar J M¹; Asgharpour Talat E¹; Cabrera Martín M N².

¹ Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.

² Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Las pruebas diagnósticas englobadas en el campo de la Medicina Nuclear, que se emplean actualmente para el estudio de los nódulos tiroideos, son fundamentalmente:

La **gammagrafía tiroidea realizada con ¹²³I (Iodo) o ^{99m}Tc (Perteneoctato)**.

La **tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG (PET-TC ¹⁸F-FDG)**.

1. La gammagrafía tiroidea

También conocida en la literatura anglosajona como escintigrafía, es la única prueba de imagen que permite valorar el estado funcional de la glándula tiroidea (1).

Está basada en la capacidad de las células tiroideas para acumular algunos radioisótopos (sustancias o compuestos radiactivos susceptibles de ser administrados al organismo vivo, con fines diagnósticos o terapéuticos), emisores de radiación gamma, que es detectada por los equipos adecuados (escáner lineal y gammacámara), representando una imagen que valora la capacidad funcional tiroidea.

El radioisótopo más utilizado actualmente es el Perteneoctato ^{99m}Tc, que por ser un anión monovalente, como el yodo, atraviesa la membrana basal y se concentra en la célula tiroidea. A diferencia del yodo, no se organifica, por lo que se difunde libremente, facilitándose así su eliminación de la célula tiroidea de forma más rápida. Esta particularidad, junto con su vida media corta, hace que la radiación recibida sea escasa, lo que posibilita la utilización de dosis más elevadas, mejorándose considerablemente la calidad gammagráfica.

Así pues, en base al patrón de captación del radioisótopo, se pueden clasificar los nódulos tiroideos en:

1. Hiperfuncionantes o “caliente”: también se pueden denominar autónomos, tóxicos o hipercaptantes.
2. Indeterminados, isofuncionantes, isocaptantes o “templados”.
3. Hipofuncionantes o “frío”.

La principal indicación de la gammagrafía tiroidea es la valoración de nódulos tiroideos en pacientes con hipertiroidismo (valor disminuido de TSH) (2, 3, 4).

• **Los nódulos tiroideos “calientes”** corresponden a una zona de mayor fijación del radioisótopo con respecto al parénquima tiroideo circundante, pudiendo llegar incluso a anular la captación del resto de la glándula, cuando se convierten en nódulos autónomos. Epidemiológicamente, estos nódulos “calientes” corresponden prácticamente siempre a nódulos benignos, por lo que no es necesario completar estudio citológico mediante PAAF. Sí se hace necesario en estos casos evaluar y tratar, si procede, el hipertiroidismo asociado. (Figura 5.1).

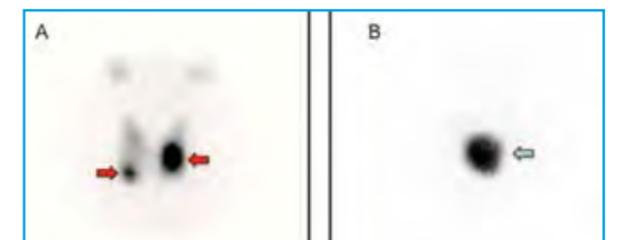


Figura 5.1. (A). Gammagrafía tiroidea donde se aprecian dos nódulos con mayor fijación del radioisótopo que corresponde a nódulos calientes (flechas rojas). (B) Nódulo autónomo o tóxico (flecha azul) que anula la captación del resto de la glándula.

• La evidencia, por el contrario, de un **nódulo “frío”** (la fijación del radioisótopo en el nódulo es menor que en el resto de la glándula circundante) así como, de un **nódulo isocaptante o “templado”** (fijación del radioisótopo en el nódulo similar al

tejido circundante) **implica un riesgo potencial de malignidad que obliga a considerar la realización de una PAAF basándonos en los hallazgos ecográficos de sospecha, o someter al paciente a cirugía en caso de duda** (Figura 5.2).



Figura 5.2. (A y B) Gammagrafía tiroidea donde se aprecian nódulos fríos (flecha roja). El nódulo frío presenta una menor fijación del radioisótopo, comparado con el resto del parénquima tiroideo.

La gammagrafía es también de utilidad en el caso de tiroides multinodulares, permitiendo en estas situaciones reservar la realización de PAAF a aquellos nódulos que aparezcan como hipocaptantes o “fríos” (Figura 5.3).

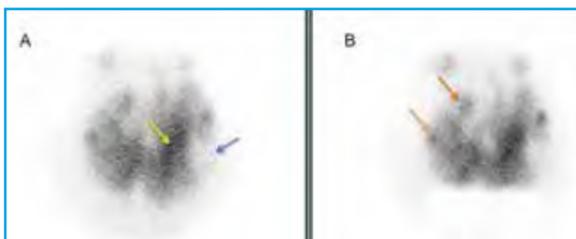


Figura 5.3. Gammagrafía tiroidea. (A y B) Bocio multinodular donde alternan la presencia de nódulos fríos, calientes e isocaptantes. (A) Nódulo frío (flecha azul). Nódulo caliente (flecha amarilla). (B) Nódulos isocaptantes (flechas naranjas).

La gammagrafía desempeña también un papel en la evaluación del bocio multinodular, fundamentalmente en aquellas áreas geográficas en las que existe un bajo aporte de yodo en la dieta. En los pacientes de estas regiones podemos encontrar niveles de TSH no suprimidos, debido a la baja tasa de producción de hormona tiroidea por el bajo nivel de yodo. Esto implica que, aparte de hallar nódulos “fríos” que requerirían el mismo manejo que se ha expuesto anteriormente, el diagnóstico precoz de nódulos “calientes” conlleva la necesidad de un tratamiento que evite la progresión hacia un hipertiroidismo franco.

Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de los nódulos “fríos” resultan finalmente malignos (*la mayoría son de estirpe adenomatosa, inflamatoria,*

quistica, hemorrágica, etc.) lo que implica una baja especificidad y bajo valor predictivo positivo. Ésto, unido a la baja resolución espacial de la gammagrafía tiroidea en la detección de nódulos < 1cm, hace que su capacidad diagnóstica sea aún más baja.

Por estos motivos, el empleo preoperatorio de la gammagrafía tiroidea para el estudio de los nódulos tiroideos, ha disminuido significativamente en los últimos años, siendo sustituida por la ecografía, seguida o no de PAAF, que nos permite un diagnóstico más preciso en el caso de lesiones malignas (AAE nivel de evidencia 3, grado de recomendación B) (5, 6). (Algoritmo 5.1).

El empleo de gammagrafía tiroidea es escaso en la actualidad. Aún así, sigue mostrando su utilidad en el estudio de nódulos tiroideos en pacientes hipertiroideos (con disminución de TSH). La presencia de un nódulo “frío” implica mayor riesgo de malignidad y por tanto un estudio más detallado del mismo.

2. La PET-TC ¹⁸F-FDG juega un papel cada vez más destacado en el manejo diagnóstico de los nódulos tiroideos

La tomografía por emisión de positrones (PET), se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones, que hacen posible la visualización *in vivo* de diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos.

Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F, pero el corto periodo de semidesintegración de los tres primeros, de 2, 10 y 20 minutos respectivamente, hacen que el más empleado sea el ¹⁸F, cuyo periodo de semidesintegración de 110 minutos, permite que sea transportado a instalaciones lejanas al ciclotrón, que es el lugar donde se produce.

Los tomógrafos PET registran la radiación electromagnética que procede de la aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, que ocurre en el interior del paciente. El trazador PET más utilizado en oncología es un análogo de la glucosa, en el cual se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de ¹⁸F, llamado 2-(¹⁸F)-deoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG).

La utilización de la ¹⁸F-FDG en oncología, se basa en que las células tumorales presentan un incremento de la glucólisis y por tanto un mayor consumo de glucosa.

Para el análisis de las captaciones halladas por PET, los criterios de interpretación empleados son la morfología de dicha captación y el valor de captación SUV (*Standardized Uptake Value*) (7).

• **La PET-TC ¹⁸F-FDG permite el diagnóstico de “incidentalomas” tiroideos en un 1 - 2% de los estudios realizados** (2, 8). Se entiende por “incidentaloma” la presencia de una captación de ¹⁸FDG en tiroides que aparece de forma fortuita en el contexto de un estudio PET-TC ¹⁸F-FDG realizado a un paciente por otro motivo diferente y en el que no había antecedentes de enfermedad tiroidea. Estos hallazgos suponen una importante repercusión clínica, ya que, según diferentes estudios, **estos “incidentalomas” se asocian con alto riesgo de malignidad, así como a una mayor agresividad clínica de los mismos (24 - 35% de los casos)** lo que obliga a ampliar el estudio de los mismos mediante PAAF guiada por ecografía. (9, 10, 11, 12). (Figura 5.4).

Los incidentalomas tiroideos detectados por PET-TC ¹⁸F-FDG, asocian alto riesgo de malignidad y mayor agresividad clínica, lo que obliga en todos los casos a ampliar estudio de los mismos mediante ecografía y PAAF.

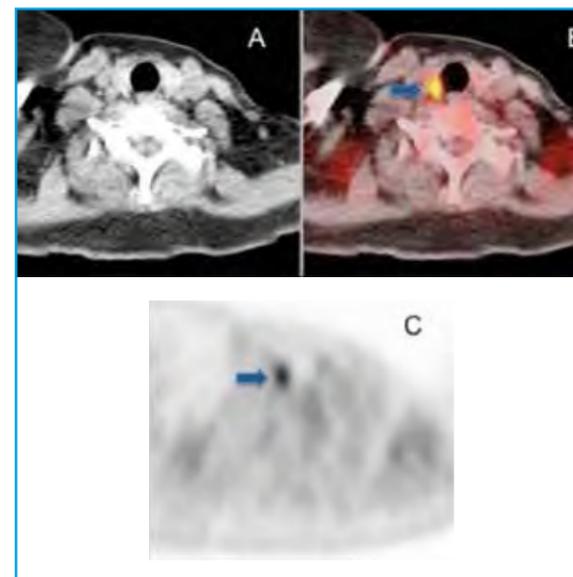


Figura 5.4. Caso clínico correspondiente a paciente mujer con antecedente de adenocarcinoma de mama triple negativo (T4N2M0), en tratamiento quimioterápico. En estudio PET-TC, realizado con motivo de monitorización de respuesta, se objetiva, de forma incidental, captación focal en lóbulo tiroideo derecho (*imágenes B y C: flecha azul*). Se realizó eco-PAAF de dicho nódulo, con resultado anatomopatológico de carcinoma papilar de tiroides.

• **La PET-TC ¹⁸F-FDG está mostrando resultados alentadores en la orientación diagnóstico-terapéutica de nódulos tiroideos con PAAF indeterminada.**

La PAAF, preferiblemente guiada por ecografía, continúa siendo el procedimiento diagnóstico más fiable, seguro y costo-eficiente para el estudio de los nódulos tiroideos. No obstante, hasta en un 24% de los casos el resultado de la PAAF es indeterminado o no concluyente, de acuerdo con la clasificación de Bethesda (13, 14). En estas situaciones, ante la duda, habitualmente se somete al paciente al menos a una hemitiroidectomía para descartar un carcinoma tiroideo. Se ha comprobado que, tan solo, un 20-30% de estos nódulos informados como indeterminados en la PAAF, son malignos, por lo que, se podría haber evitado, en un número considerable de casos (llega hasta el 60% de las intervenciones), una cirugía innecesaria reduciéndose con ello unas potenciales complicaciones irreversibles derivadas de la misma (15). Así lo muestran diferentes trabajos, como los meta-análisis realizados por Vriens y Wang (13, 16). En estos dos estudios consideran que, entre un 16%-24% de las PAAF son clasificadas como indeterminadas o sospechosas, correspondiendo a las categorías 1, 3, 4 y 5 de Bethesda.

Los resultados muestran para la PET-TC ¹⁸F-FDG, valores de sensibilidad (S) de 89-95%, especificidad (E) de 48-55%, valor predictivo negativo (VPN) del 96% y valor predictivo positivo (VPP) del 39%. Otras publicaciones (15, 17) muestran datos de sensibilidad, aún mayores, del 100% en el caso de lesiones >15mm, en las que debido a su mayor tamaño aumenta la exactitud diagnóstica.

Como consecuencia de **la elevada S de la PET-TC ¹⁸F-FDG en el diagnóstico de los nódulos tiroideos con PAAF indeterminada, un resultado negativo permite descartar malignidad con bastante precisión.**

Esto hecho supone, en algunas series, que se pueda evitar una cirugía tiroidea entre un 39-47% de los casos. (13, 17). (Algoritmo 5.2).

Un trabajo reciente de costo-efectividad, que merece especial mención, viene a corroborar estos resultados, exponiendo que la PET-TC ¹⁸F-FDG es la tecnología más eficiente en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada, comparándose tanto con la cirugía como con los test de diagnóstico molecular empleados de forma rutinaria con la PAAF en Estados Unidos (18).

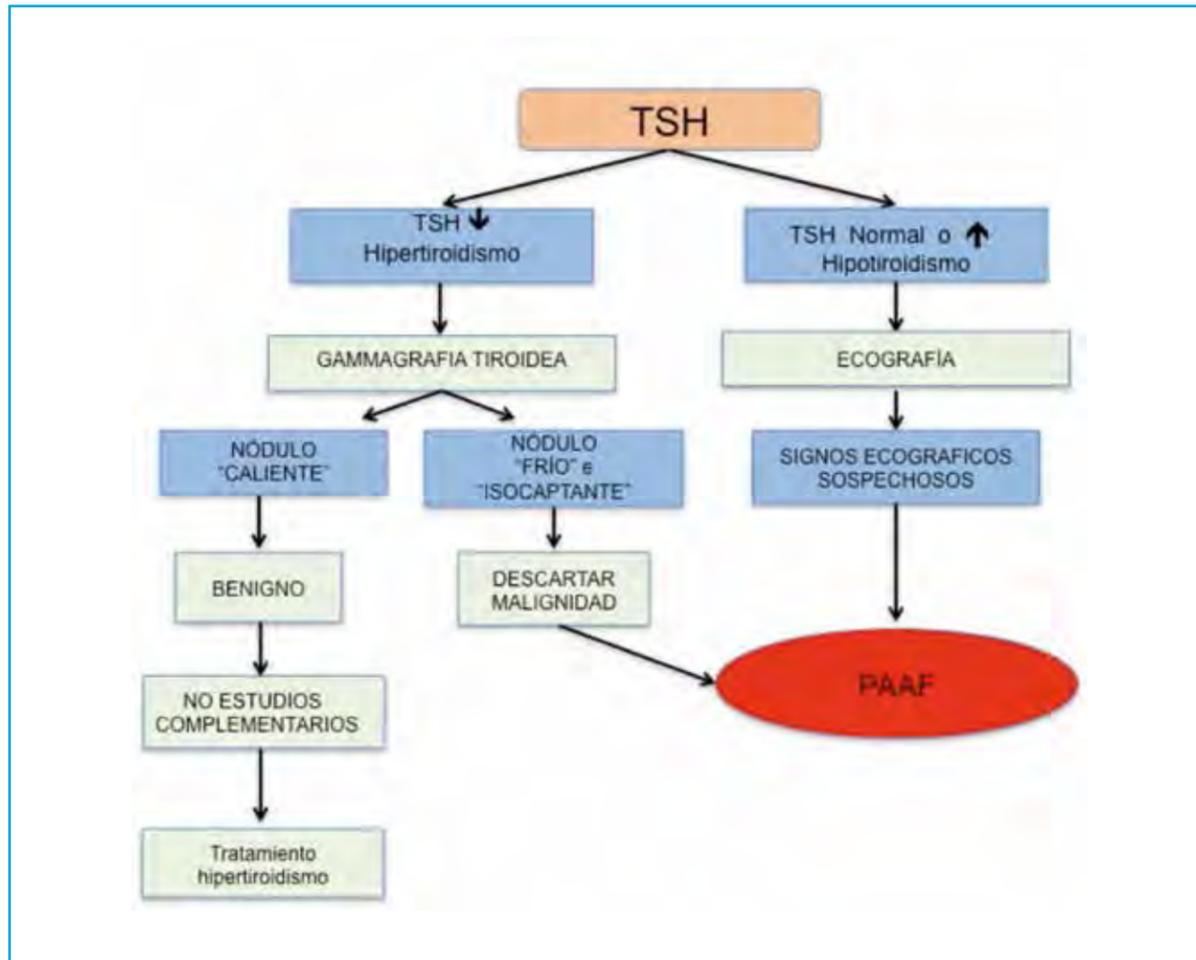
La **baja especificidad** mostrada implica una elevada tasa de falsos positivos (FP), lo que significa que un resultado positivo puede corresponder a un nódulo benigno. No obstante, ante un resultado positivo se ha observado que aumenta el riesgo de malignidad del 26% al 39% (13), lo que **obliga a realizar una cirugía que permita obtener una confirmación histológica**.

Aún no existe una explicación que justifique la considerable tasa de FP. Las captaciones fisiológicas, distribuciones asimétricas del radiotrazador, niveles elevados de TSH, de anticuerpos antiroglobulina o el aumento de vascularización interna son algunos de los motivos que implican una captación de FDG por parte de nódulos tiroideos benignos (19).

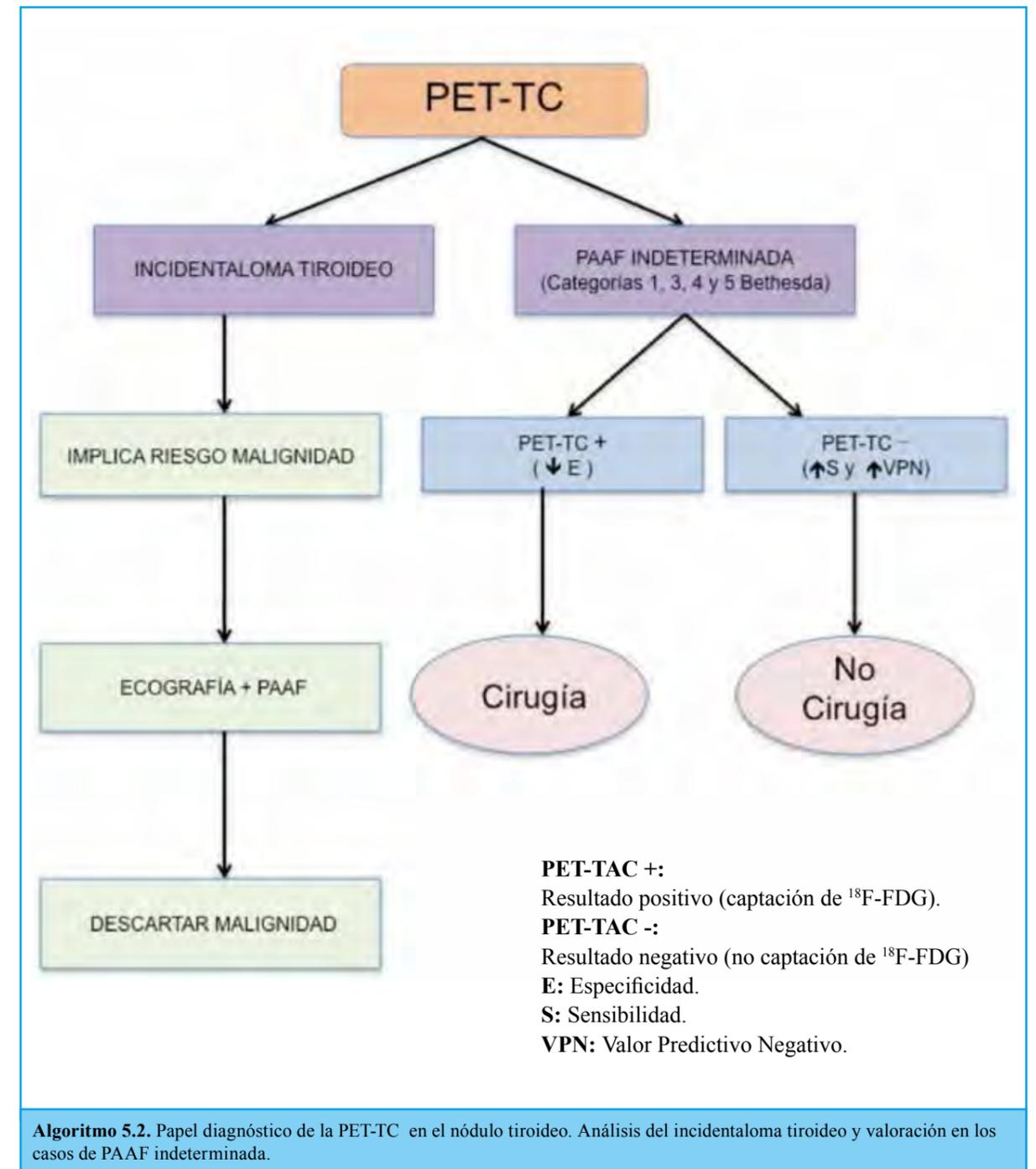
La guía ATA, publicada en 2009, confiere para el empleo de la PET-TC ¹⁸F-FDG en el diagnóstico del nódulo tiroideo, un grado de recomendación I (no datos a favor ni en contra) (4). Sin embargo, en estos últimos años, son cada vez más los trabajos publicados en la literatura, que muestran una mayor utilidad de la misma en el diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos.

La PET-TC ¹⁸F-FDG se muestra como una herramienta diagnóstica útil a la hora de determinar la posibilidad de evitar una cirugía tiroidea innecesaria, en caso de nódulos con PAAF indeterminada, reduciendo con ello la morbilidad asociada.

Como conclusión, resta decir que aunque **la PET-TC ¹⁸F-FDG se muestra como una técnica diagnóstica muy sensible y costo-efectiva en la valoración de los nódulos tiroideos con PAAF indeterminada**, ayudando en estos casos a seleccionar pacientes, en los que se podría evitar una cirugía con fines diagnósticos, todos los autores coinciden en que **no se justifica su uso, de forma rutinaria, en la valoración pre-operatoria de todos los nódulos tiroideos**.



Algoritmo 5.1. Análisis de los nódulos tiroideos en función de los niveles de TSH. Papel de la gammagrafía tiroidea:



PET-TAC +:
Resultado positivo (captación de ¹⁸F-FDG).
PET-TAC -:
Resultado negativo (no captación de ¹⁸F-FDG)
E: Especificidad.
S: Sensibilidad.
VPN: Valor Predictivo Negativo.

Algoritmo 5.2. Papel diagnóstico de la PET-TC en el nódulo tiroideo. Análisis del incidentaloma tiroideo y valoración en los casos de PAAF indeterminada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Piqueras JL. Tiroides. Técnicas in vivo. En: Pérez Piqueras JL, Labanda Tejedor JP, Secades Ariz I, Martínez-Aedo JL, Sánchez Mayorga A, editores. Medicina Nuclear Clínica. Madrid: Editorial Marban, S.L.; 1994. p. 65-91.
2. Popoveniuc G, Jongklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am*. 2012; 96:329-49.
3. Intenzo CM, Dam HQ, Manzone TA, Kim SM. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. *Semin Nucl Med*. 2012; 42:49-61.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
5. Panneerselvan R, Schneider DF, Sippel RS, Chen H. Radioactive iodine scanning is not beneficial but its use persists for euthyroid patients. *J Surg Res*. 2013; 184:269-73.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologist, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1): 1-43.
7. Pasamontes Pingarrón JA, Cabrera Martín MN. PET-TAC en tumores de cabeza y cuello. En: Plaza G, Domingo C, editores. Monografía AMORL N°1 Madrid: Edita:AMORL; 2012. p. 3-5.
8. Yang Z, Shi W, Zhu B, Hu S, Zhang Y, Wang M, et al. Prevalence and risk of cancer of thyroid incidentaloma identified by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. 2012; 41:327-33.
9. Kim H, Kim SJ, Kim IJ, Kim K. Thyroid incidentalomas on FDG PET/CT in patients with non-thyroid cancer - a large retrospective monocentric study. *Onkologie*. 2013; 36:260-4.
10. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Collins DA, et al. The value of quantifying ¹⁸F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2007; 28:373-81.
11. Tae Yong K, Won Bae K, Jin Sook R, Gyungyub G, Suck JooH, YoungKee S. ¹⁸F- Fluorodeoxyglucose uptake in Thyroid from Positron Emission Tomogram (PET) for Evaluation in Cancer Patients: High Prevalence of Malignancy in Thyroid PET Incidentaloma. *Laryngoscope*. 2005; 115:1074-78.
12. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, Wu CC, Hammers LW, Cronan JJ, et al. Managing Incidental Thyroid Nodules detected on Imaging: White papers of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015; 12:143-50.
13. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt G, Netea-Maier R, Oyen WJG, Fee de Geus-Oei L. The role of [¹⁸F]-2-fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography in Thyroid Nodules with indeterminate Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Cancer*. 2011; 15:4582-94.
14. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132:658-65.
15. Traugott A, Dehdashti F, Trinkaus K, Cohen M, Fialkowski E, Quayle F, et al. Exclusion of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytology after Negative ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: Interim Analysis. *World J Surg*. 2010; 34:1247-53.
16. Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42:38.
17. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J Jr, Chibana LK, Tomimori EK, et al. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:4485-8.
18. Vriens D, Adang EMM, Netea-Maier RT, Smit JWA, de Wilt JHW, Oyen WJG, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: an Analytic Approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May [epub ahead of print].
19. Ohba K, Sasaki S, Oki Y, Nishizawa S, Matsushita A, Yoshino A, et al. Factors associated with fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in benign thyroid nodules. *Endocrine Journal*. 2013; 60:985-90.

6.

Diagnóstico del nódulo tiroideo. Medicina basada en la evidencia

Cabrera Morín PR; Asgharpour Talat E; Barrutieta Baztán G.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Un nódulo tiroideo puede ser la manifestación tanto de patología benigna o maligna y su importancia clínica radica, en principio, en descartar malignidad. El diagnóstico clínico basado en antecedentes, la correcta anamnesis y la exploración, junto con los datos aportados por la ecografía, nos permiten valorar a cuales nódulos debemos realizar PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina) lo cual se hace complicado, debido a la falta de acuerdo en las diferentes guías de diagnóstico y tratamiento, como luego iremos viendo a lo largo del capítulo. Generalmente se establece el punto de corte de >1cm, aunque en ciertos casos se estudian nódulos más pequeños que pueden ser sospechosos, el riesgo/beneficio de estudiarlos rutinariamente no es favorable.

En este apartado se realiza una revisión de las guías más utilizadas; American Association of Clinical Endocrinologists / Associazione Medici Endocrinologi / European Thyroid Association Guidelines (AAACE/AME/ETA), American Thyroid Association (ATA) y British Thyroid Association (BTA). Veremos que no existe un acuerdo claro, en cuanto al diagnóstico y manejo del nódulo tiroideo, valoraremos las diferencias y puntos de encuentro, así como los grados de recomendación establecidos. Se debe tomar en cuenta que cada una de estas guías usa diferentes criterios de clasificación y puntuación para establecer los niveles de evidencia encontrados, que no se corresponden con los conocidos internacionalmente, por lo que en este capítulo presentamos tablas que detallan los niveles usados en dichas guías.

Tabla 6.1. Grados de recomendación basado en la evidencia (modificado de ATA) (1).

A	Recomendación Fuerte: Basada en buena evidencia de que la intervención puede mejorar la salud de forma importante. La evidencia incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y bien realizados en población representativa.
B	Recomendado: Basada en una correcta evidencia de que la intervención puede mejorar la salud de forma importante. La evidencia incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y bien realizados en población representativa.
C	Recomendado: Basado en opinión de expertos.
D	No recomendado: Basado en opinión de expertos.
E	No Recomendado: Basada en una correcta evidencia de que la intervención no mejora la salud de forma importante o que empeora la misma.
F	Fuerte recomendación en contra: Basada en buena evidencia de que la intervención no mejora la salud de forma importante o que empeora la misma.
I	No hay recomendación a favor ni en contra: Se concluye que la evidencia no es suficiente para recomendar o dejar de recomendar la intervención, porque se carece de evidencia de que éste mejore de forma importante la salud, la evidencia es de poca calidad, o genera conflicto. Como resultado, el balance beneficio y daño no puede ser determinado.

Tabla 6.2. Niveles de evidencia y de recomendación (modificado de AAACE/AME/ETA thyroid nodule guidelines).

Nivel de Evidencia	Descripción	
1	Ensayos aleatorizados, reproducibles bien controlados. Estudios multicentricos bien controlados. Meta-análisis amplios con niveles de calidad. Evidencia del todo o nada.	
2	Ensayos aleatorizados controlados con tamaño de muestra limitado. Estudios de cohorte prospectivos. Meta-análisis de estudios de cohorte.	
3	Ensayos aleatorizados metodológicamente débiles. Estudios observacionales. Series de casos.	
4	Consenso de expertos. Opinión de expertos basada en la experiencia. Conclusiones sobre teorías. Afirmaciones no probadas.	
Nivel de Recomendación	Descripción	Actuación
A	Conclusión que demuestre beneficio >> riesgo de >1 publicación de nivel 1.	Actuación recomendada para indicaciones reflejadas en las publicaciones. Actuación basada en una evidencia fuerte. Actuación que puede ser usada con otra teoría convencional o terapia de primera línea.
B	Publicaciones Nivel 1 no concluyentes. Conclusión que demuestre beneficio >> riesgo de ≥1 publicación de nivel 2.	Actuación recomendada para indicaciones reflejadas en las publicaciones. Usar si el paciente rechaza o no ha respondido a la terapia convencional; debe monitorizar para efectos adversos, si existen. Actuación basada en una evidencia intermedia. Puede ser recomendado como terapia de segunda línea.
C	Publicaciones Nivel 1 ó 2 no concluyentes. Conclusión que demuestre beneficio >> riesgo de ≥1 publicación de nivel 3. Sin conclusiones de ningún riesgo ni beneficio alguno.	Actuación recomendada para indicaciones reflejadas en las publicaciones. Usar si el paciente rechaza o no ha respondido a la terapia convencional, siempre y cuando no haya efectos adversos significantes.
D	Publicaciones Nivel 1, 2 ó 3 no concluyentes. Conclusión que demuestre riesgo >> beneficio de publicación de nivel 1,2 ó 3.	“Sin objeción” en la recomendación de su uso o “Sin objeción” a continuar su uso basado en una evidencia débil. No recomendado. El paciente es aconsejado a suspender el uso del mismo. Actuación basada en ninguna experiencia.



En la tabla 6.1 se presentan los grados de recomendación utilizados en la guía ATA, que van del A (Recomendación basada en buen nivel de evidencia) a F (No recomendación basada en buen nivel de evidencia) e I (no existe evidencia para recomendar o no recomendar). En la tabla 6.2, la AACE utiliza un protocolo para puntuar su nivel de evidencia en una escala del 1 al 4. También establece la asignación de grados de recomendación que van de A (basado en una fuerte evidencia y muy recomendado) a D (no se basa en ningún nivel de evidencia, o no recomendada). Estas recomendaciones son el resultado de consenso entre AACE, AME y ETA, algunas modificadas por opiniones de expertos, donde la experiencia clínica, coste, riesgos, y disponibilidad de ciertas tecnologías tienen prioridad sobre el nivel de evidencia encontrado.

EVALUACIÓN CLÍNICA

1. Anamnesis y exploración

Es común a todas las patologías que la correcta anamnesis y exploración física establece las bases de un buen diagnóstico, así como de la adecuada selección de las pruebas complementarias necesarias.

En muchas de las guías empleadas, se hace referencia a los antecedentes familiares o personales como datos importantes para seleccionar pacientes con mayor riesgo que sean candidatos a diferentes tipos de diagnóstico o tratamiento. Como ya se ha mencionado antes, no hay acuerdo entre las guías de manejo clínico, en la tabla 6.3 resumimos los factores de riesgo de malignidad del nódulo tiroideo, expuestos por cada una de ellas.

Tabla 6.3. Historia de alto riesgo de malignidad del nódulo tiroideo.		
AACE-AME 2010	ATA 2009	BTA 2007
Historia de carcinoma medular tiroideos, MEN 2 o carcinoma papilar	Historia de cáncer de tiroides en uno o mas familiares de primer grado.	Cáncer de tiroides familiar, incluyendo cáncer medular.
	Historia de carcinoma medular de tiroides familiar asociado a RET.	Historia de Neoplasia endocrina múltiple.
Historia de radiación en cabeza y cuello	Historia de exposición a radiaciones ionizantes.	Historia de radiación del cuello en la infancia.
	Hemitiroidectomía previa con diagnóstico de cáncer de tiroides.	
	Nódulo tiroideo con captación de PET-TC 18F-FDG.	
Edad <14 o > 70 años Masculino		
Síntomas compresivos (disfonia, disfagia o disnea persistentes)		
Exploración: - Aumento de volumen - Consistencia firme o dura - Nódulo fijo - Adenopatía cervical		

La mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos, independientemente de si son benignos o malignos, es decir, la ausencia de síntomas no descarta malignidad (AACE nivel evidencia 3, grado recomendación C).

El 50% de los nódulos tiroideos malignos son palpados por el propio paciente y el resto se encuentra como hallazgo en exploración física rutinaria por otro motivo (3).



Figura 6.1. Nódulo tiroideo gigante. Valoración prequirúrgica.

Síntomas como el dolor agudo nos pueden orientar a hemorragia en un nódulo habitualmente quístico, el crecimiento lento y progresivo orienta a malignidad, mientras que los nódulos malignos de crecimiento acelerado suelen ser anaplásicos, linfomas y sarcomas (4).

Los nódulos pequeños pueden pasarse por alto a la exploración física. Pero ciertas características de los nódulos a la palpación hacen que la misma sea indispensable en toda valoración de patología tiroidea. (AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación A). Un nódulo firme, duro, solitario o dominante, que se diferencia claramente del resto de la glándula tiene más riesgo de malignidad y dichas características se pueden detectar con la palpación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

1. Estudio hormonal

La medición de TSH es la prueba de laboratorio más útil en la evaluación inicial de los nódulos tiroideos debido a su gran sensibilidad (ATA y AACE nivel evidencia 3 / grado de recomendación A). Se debe determinar la TSH siempre que se detecte un nódulo de más de 1cm. Niveles elevados se asocian a mayor riesgo de malignidad. Una TSH disminuida es indicación de realizar gammagrafía tiroidea para detectar nódulos fríos, que implican mayor riesgo de

malignidad (ATA grado recomendación A; AACE nivel de evidencia 3 y grado recomendación B). La determinación de los niveles de hormonas tiroideas nos permite diferenciar si se trata de una patología hiper o hipofuncionante.

Según la AACE, si la TSH está disminuida se deben determinar niveles libres de tiroxina y triiodotironina total (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B). Si la TSH está aumentada se debe medir tiroxina libre y antiperoxidasa (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B).

2. Anticuerpos

Los niveles de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina no están recomendados en el estudio del nódulo tiroideo, como se explica en el capítulo 2.

3. Tiroglobulina

No se recomiendan determinaciones de tiroglobulina en el diagnóstico de nódulos tiroideos. (ATA grado recomendación 3 / AACE nivel evidencia 3 y grado recomendación C).

4. Calcitonina

En este punto las guías presentan discrepancia. La ATA no recomienda ni desaconseja las determinaciones de Calcitonina (grado de recomendación I). En cambio la recomendación del consenso AACE/AME/ETA es que podría ser de utilidad en la evaluación inicial (nivel evidencia 3 / grado recomendación B) y que es indispensable en pacientes con antecedentes o sospecha clínica de carcinoma medular o MEN 2 (nivel evidencia 2 / grado recomendación A). En este caso, la estimulación con Pentagastrina lo haría más preciso (nivel evidencia 3 / grado recomendación B).

ECOGRAFÍA Y OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN

La ecografía de alta resolución es la técnica de imagen más sensible para detectar lesiones tiroideas, medir el tamaño e identificar la estructura de las mismas. Además permite evaluar cambios difusos en la glándula tiroidea. Los ecógrafos actuales son capaces de detectar lesiones de tan solo 2-3 mm, lo cual nos plantea el problema comentado en capítulos anteriores: ¿qué nódulos tiroideos son clínicamente relevantes y que precisen evaluaciones posteriores? (5).

Se debe realizar ecografía a todos los pacientes ante la sospecha o existencia de un nódulo tiroideo. (ATA

Tabla 6.4. Características ecográficas predictivas de malignidad en nódulos tiroideos. (Modificada de Frates MC management of thyroid nodules) (6).				
Característica ECO	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
Micro-calcificaciones	26-59	86-95	24-71	42-94
Hipoecogenicidad	26-87	43-94	11-68	73-94
Márgenes irregulares	17-77	39-85	9-60	39-98
Sólido	69-75	52-56	15-27	88-92
Vascularizado	54-74	79-81	24-42	85-97
Más alto que ancho	33	92	67	75

Tabla 6.5. Recomendaciones ECO-PAAF del nódulo tiroideo. Modificado de la guía ATA (2009).		
Características clínicas o ecográficas	Umbral de medida	Recomendación
Historia de alto riesgo (a): - Nódulo CON características eco. sospechosas (b) - Nódulo SIN características eco. sospechosas (b)	> 5 mm > 5 mm	A I
Adenopatía cervical sospechosa	Todos	A
Nódulo con microcalcificaciones	>= 1cm	B
Nódulo sólido: - Si Hipoecoico - Si Iso o hiperecogénico	> 1 cm >=1-1,5 cm	B C
Nódulo mixto (sólido-quístico): - CON características eco. sospechosas (b) - SIN características eco. sospechosas (b)	>= 1,5-2 cm >= 2 cm	B C
Nódulo esponjiforme	>= 2 cm (c)	C
Nódulo quístico	No indicado (d)	E

a) Historia de alto riesgo: ver tabla 3.2
b) Características ecográficas sospechosas: ver tabla 3.3
c) Alternativa: seguimiento con ecografía
d) Alternativa: como modalidad terapéutica

Tabla 6.6. Recomendaciones ECO-PAAF basada en la guía KSTR (2011).		
Probablemente benignos	Sospechosos de malignidad	Indeterminados
Espongiforme Quístico Mixto (predominantemente quístico)	Marcadamente hipoecoico Margen irregular, espiculado Más alto que ancho Extensión extracapsular Micro o macrocalcificaciones	No clasificable en las categorías anteriores
Si < 1 cm - No seguimiento Si 1 - 2 cm - Seguimiento (eco) Si > 2 cm - PAAF	Si < 5 mm - valorar fact. riesgo Si > 5 mm - PAAF a todos Si citología benigna + signos ecográficos sospechosos - repetir PAAF	Si < 1 cm - Seguimiento Si > 1 cm - PAAF

Tabla 6.7. Resumen de la guía AACE/AME/ETA (2010) para indicar ECO-PAAF.
<ul style="list-style-type: none"> Nódulo sólido hipoecoico > 1 cm Nódulo en pacientes con historia de alto riesgo (a) cualquier tamaño Nódulo con signos ecográficos sospechosos (b) cualquier tamaño Nódulo con crecimiento extracapsular y/o adenopatías metastásicas cualquier tamaño Componente sólido de nódulos quísticos complejos Sugieren que los nódulos "calientes" en Gammagrafía no requieren punción
<p>a) Historia de alto riesgo: ver tabla 3.2 b) Características ecográficas sospechosas: ver tabla 3.3</p>

grado de recomendación A). Como variante de esta afirmación, la AACE recomienda realizar ecografía en pacientes con riesgo de malignidad, nódulo palpable o BMN y adenopatía sospechosa de malignidad (Nivel evidencia 3 / grado de recomendación B)

Por el contrario, no se recomienda como método de screening, en pacientes con palpación normal y bajo riesgo clínico de patología tiroidea. (AACE Nivel evidencia 3 / grado de recomendación C)

En el capítulo 3 sobre radiología, se describen las características ecográficas del nódulo tiroideo que orientan a malignidad (Tabla 3.3), aunque sólo presentan un nivel de evidencia 3 / grado de recomendación C según la AACE. A pesar de ello, no todas las características ecográficas de malignidad tienen la misma validez, como se resume en la tabla 6.4.

Con la excepción de las adenopatías cervicales sospechosas (poco sensibles y bastante específicas), no existe un rasgo ecográfico individual o combinación de rasgos que detecten todos los nódulos tiroideos malignos con la sensibilidad y especificidad adecuadas. Sin embargo, ciertas características y combinación de ellas tienen un alto valor predictivo para detectar malignidad. La ACE toma en consideración estos rasgos ecográficos con un nivel de evidencia 3 y un grado de recomendación C. Por tomar un ejemplo, las microcalcificaciones son poco sensibles (alrededor del 40%) y muy específicas (hasta un 95%), con un valor predictivo positivo alrededor del 70%. Por tanto es poco frecuente encontrar microcalcificaciones en estas ecografías, pero si aparecen, probablemente corresponda con un tumor tiroideo, concretamente de la variante papilar.

1. Indicaciones ecográficas para realizar PAAF:

En el capítulo de Radiología se establecen las indicaciones ecográficas de PAAF. Se resumen en las siguientes tablas (Tabla 6.5, 6.6 y 6.7)

La ATA y la AACE toman en cuenta para sus recomendaciones la existencia de factores de riesgo, la ATA también considera indicación la existencia de adenopatías cervicales sospechosas. Ante la presencia de adenopatía sospechosa acompañando al nódulo tiroideo, es preciso la PAAF de ambas, independientemente del tamaño y de las características del nódulo.

Todas las guías coinciden en realizar eco-PAAF cuando existan características ecográficas sospechosas de malignidad (Tabla 6.4). Y claramente podemos ver que no existe un punto de corte rígido con respecto al tamaño del nódulo. El comportamiento maligno no es menos frecuente en lesiones de menos de 10 mm, por lo que no se justifica establecer dicha medida como punto de corte para riesgo de cáncer y su posterior estudio. En efecto, lesiones sospechosas de menos de 10 mm deben estudiarse con PAAF. Aún así es raro que lesiones pequeñas presenten un comportamiento agresivo. Los nódulos puramente quísticos se consideran benignos y no precisan más estudios, mientras que los mixtos con predominio de contenido líquido suelen ser benignos, pero debe realizarse PAAF de la parte sólida, pues en ocasiones puede encontrarse un carcinoma. Una apariencia esponjiforme, tiene una especificidad de 99,7% de benignidad. En la tabla 6.5, la ATA detalla los grados de recomendación de realizar PAAF en cada uno de estos casos.

Existe un sistema de evaluación del nódulo tiroideo, como se menciona en el capítulo 3 de radiología, conocido como TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), en semejanza al sistema de la mama BI-RADS. Está basado en criterios ecográficos sospechosos de malignidad, asignando puntos según los criterios encontrados, pero su empleo actualmente en la práctica clínica es limitado (7).

OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN:

1. Tomografía Axial Computerizada (TAC) Y Resonancia Magnética (IRM)

Como comentamos en el capítulo 3, el TAC y la IRM

no están indicadas de rutina en valoración del nódulo tiroideo por su escasa utilidad en el diagnóstico de lesiones malignas (AACE grado de recomendación D). Aunque pueden ser útiles para completar estudio en casos avanzados (valorar tamaño, compresión de vía aérea y extensión intratorácica) (AACE nivel evidencia 3 / grado de recomendación C).

2. Elastografía y ecografía con contraste

La elastografía y la ecografía con contraste no son usadas actualmente de rutina (AACE nivel evidencia 3 / grado de recomendación C). La elastografía presenta una alta sensibilidad (82-97%) y especificidad (96-100%), independientemente del tamaño o localización.



Figura 6.2. Imagen quirúrgica del nódulo tiroideo de la foto anterior.

MEDICINA NUCLEAR:

1. Gammagrafía tiroidea

El único método para determinar nódulos con funcionamiento autónomo y el funcionamiento por áreas en la glándula tiroidea es la gammagrafía, clasificándolos en hiperfuncionantes o calientes, hipofuncionantes o fríos, e indeterminados.

Se han publicado críticas con respecto a la gammagrafía tiroidea, y a la falta de acuerdo entre las guías de la BTA, ATA y AACE (8), ya que la clasificación entre los nódulos fríos, calientes o indeterminados no es objetiva, además es difícil correlacionar los hallazgos de la gammagrafía con la ecografía y la palpación. Incluso en algunas guías como la British Thyroid Association (BTA), la gammagrafía no es un estudio recomendado.

2. PET-TC ¹⁸F-FDG

No se establece criterio a favor o en contra de recomendar PET-TC ¹⁸F-FDG para mejorar el diagnóstico de nódulos indeterminados (grado de

recomendación I ATA). Aunque como se menciona en el capítulo 5 de esta monografía, estudios recientes muestran cada vez más su importancia en el manejo del nódulo tiroideo.

PAAF

Según la guía ATA, la PAAF es el procedimiento de elección para la evaluación de nódulos tiroideos (grado de recomendación A).

La alta sensibilidad y especificidad de la PAAF, y su alto valor predictivo positivo, le hacen cobrar la importancia diagnóstica que tiene en la actualidad en nuestro medio, y ser clave en la toma de decisiones terapéuticas (Tabla 6.8).



Figura 6.3. Pieza quirúrgica del nódulo tiroideo del lóbulo izquierdo anteriormente descrito. Alcanza los 9 cm de diámetro máximo.

Tabla 6.8. Validez de la PAAF (adaptada de la guía AACE/AME/ETA).

Característica	Media	Rango
Sensibilidad	83	65-98
Especificidad	92	72-100
Valor Predictivo Positivo	75	50-96
Tasa falso negativo	5	1-11
Tasa falso positivo	5	0-7

Se ha demostrado que la clasificación de Bethesda es efectiva para guiar el manejo clínico de los pacientes con nódulos tiroideos de forma segura. El 98% de los pacientes clasificados como categoría 6 (malignidad) a los que se realizó seguimiento histológico tuvieron resultado maligno en la biopsia definitiva. El 75% de las sospechas de malignidad (categoría 5) resultaron malignas en la biopsia, así como el 26% de las PAAF con categoría 4. Los resultados definitivos en pacientes catalogados en categoría 3 fueron malignos en un 15%, mientras que la categoría 2 presentó malignidad cercana a un 4% (9).

Los resultados diagnósticos mejoran empleando la PAAF guiada por ecografía (AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación A). Con esta combinación, el diagnóstico citológico es más fiable, reduciéndose la tasa de resultados no diagnósticos (AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación B). Por ello, también la ATA recomienda repetir PAAF con resultado no diagnóstico usando eco-PAAF (grado recomendación A).

Como se resume en la tabla 3.4 del capítulo 3, la ATA recomienda emplear de entrada la eco-PAAF en nódulos no palpables, predominantemente quísticos o localizados posteriormente (grado recomendación B).

Para mejorar los resultados diagnósticos, siempre se recomienda que analice la biopsia un anatomopatólogo con experiencia en tiroides (AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación C). Además se recomienda que el informe del patólogo describa la lesión, y siempre que sea posible, dar una categoría diagnóstica (AACE nivel evidencia 4 / grado recomendación B). No se recomienda la biopsia con aguja gruesa (BAAG), para el tiroides debido a que es dolorosa y al riesgo de sangrado, sin aportar información adicional.

Si se presenta un nódulo tiroideo con adenopatía cervical sospechosa, siempre hay que hacer PAAF de ambas lesiones (AACE nivel evidencia 4 / grado recomendación B).

Tabla 6.9. Clasificación por resultados citológicos de la paaf (modificado de LA AACE/AME/ETA Guidelines).				
AACE-AME	ATA	BTA	NCI	Bethesda
No diagnóstico	No diagnóstico / Inadecuado	No diagnóstico	Insatisfactorio	No diagnóstico
Benigno	No neoplasia	Benigno	Benigno	Benigno
Lesión Folicular	Indeterminado	Lesión Folicular	Lesión Folicular	Atipia / lesión folicular de significado incierto
			Neoplasia Folicular	Neoplasia Folicular / sospecha de neoplasia folicular
Sospechoso		Sospechoso	Sospechoso	Sospecha de malignidad
Maligno	Maligno	Maligno	Maligno	Malignidad

Existen varias clasificaciones para los resultados de la PAAF en nódulos tiroideos, para el diagnóstico nosotros utilizamos la clasificación de Bethesda, en la siguiente tabla (Tabla 6.9) se pueden comparar las más conocidas.

Podemos ver en la tabla que en la clasificación de Bethesda se establece diferencia entre la atipia folicular de significado incierto, con la sospecha de neoplasia folicular, por lo que en el resto de las clasificaciones, excepto la NCI, tienen 4 ó 5 grados mientras que en Bethesda son 6. Es complicado establecer la correlación en cuanto a los grados de una clasificación con otra, y en ciertos casos no hay equivalencia, al incluir en el apartado de lesión folicular o indeterminado a un gran número de resultados con pronósticos diferentes.

El manejo de las lesiones dependerá en principio del resultado de la PAAF, y se detalla en el capítulo 8.

CASOS ESPECIALES

1. Nódulos tiroideos múltiples:

La prevalencia de cáncer de tiroides es similar en nódulos múltiples o únicos. En el 50% de los pacientes con nódulos tiroideos solitarios a la palpación, se encuentran otros más pequeños en la ecografía.

Si aplicamos los criterios radiológicos de selección de nódulos para realizar PAAF, no es necesario biopsiar

mas de dos de éstos (AACE grado recomendación D). Es decir, en primer lugar se realiza PAAF al más sospechoso en la ecografía (ATA grado recomendación B; AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación B), y si no hay diferencia radiológica, se punza el más grande de ellos y se debe observar el resto con ecografías periódicas (ATA grado recomendación C).

En los bocios multinodulares hiperfuncionantes, nos puede ser útil la gammagrafía para identificar zonas calientes y frías simultáneamente, y así dirigir la PAAF a estas últimas, por el mayor riesgo de malignidad. (AACE nivel evidencia 4 / grado recomendación B).



Figura 6.4. Pieza quirúrgica de un bocio multinodular con PAAF sospechosa.

2. Nódulos complejos (Mixtos):

En estos nódulos se recomienda tomar PAAF de la zona sólida, con control ecográfico, aunque también sea útil tomar muestra del componente quístico (AACE nivel evidencia 4/ grado recomendación B).

3. Incidentalomas

Se define como un nódulo hallado en un estudio de imagen de forma casual y que no fue previamente detectado ni sospechado clínicamente. Se detectan en un 20-67% de las ecografías, en aproximadamente un 20% de TAC y IRM y en 1-2% de los PET-TC 18F-FDG. Sin embargo, la tasa de malignidad varía significativamente según el estudio: por TAC e IRM oscila entre 0-11% y por PET-TC 18F-FDG llega hasta el 35%.

El TAC es menos sensible que la ecografía para detectar nódulos tiroideos (solo diagnostica el 50% de los nódulos descubiertos por ecografía). Además ni el TAC ni la IRM presentan características capaces de diferenciar nódulos tiroideos benignos de malignos, al contrario que la ecografía (10).

El incidentaloma, en general, debe manejarse igual que el resto de los nódulos tiroideos (AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación C). Por tanto, si se detecta por TAC o IRM se debe evaluar con ecografía y según sus características, practicar la PAAF (AACE nivel evidencia 3 / grado recomendación C). En cambio si el incidentaloma se detecta por PET-TC 18F-FDG, debe realizarse directamente eco-PAAF, pues presentan mayor riesgo de malignidad, como ya se comentó en el capítulo correspondiente (AACE nivel evidencia 3, grado recomendación C).

BIBLIOGRAFÍA

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
- Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines). *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12(12):1671-1791.
- Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). *Korean J Radiol*. 2011;12:1-14.
- Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27(1):15-20.
- Frates MC et al. Management of Thyroid Nodules: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2005; 237:794-800.
- 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*. 2014; 78(3):138-148.
- Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrad GE et al. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81(Su pp11):1-122.
- Hershman JM. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Is Effective for Clinical Management of Thyroid Nodules. *Clin Thyroidol*. 2013; 25:16-17.
- Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, Wu CC, Hammers LW, Cronan JJ, et al. Managing Incidental Thyroid Nodules Detected on Imaging: White Paper of the ACR Incidental. *J Am Coll Radiol*. 2015; 12:143-150.

7. Valoración diagnóstica del nódulo tiroideo. Algoritmo

Asgharpour Talat E; Cabrera Morín P; Herrero Fernández C.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

Basándonos en las conclusiones extraídas de las diferentes guías del manejo del nódulo tiroideo presentadas en el capítulo anterior, expondremos de modo práctico la valoración del nódulo tiroideo que realizamos en nuestro medio. Al final de este tema, presentamos un algoritmo diagnóstico.

Cuando nos enfrentamos al estudio de un nódulo tiroideo, siempre debemos tener en cuenta dos objetivos: ante la sospecha de un nódulo tiroideo confirmar su existencia y establecer unos criterios claros para diferenciar su carácter benigno o maligno.

Ante la sospecha de un nódulo tiroideo, se recomienda realizar el estudio de la siguiente forma:

1. El primer paso consiste en realizar una evaluación clínica minuciosa, sobre todo en la **anamnesis**, valorando los antecedentes personales y familiares (1) para descartar factores de riesgo sugestivos de malignidad (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Criterios de alto riesgo para nódulos de categoría 4 (Modificado de ATA y NCCN).

- Historia de cáncer de tiroides en uno o más familiares de primer grado
- Historia de carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC) (a) asociado a mutación del protooncogen RET, Calcitonina > 100 pg/mL/ MEN2 (b)
- Historia de exposición a radiaciones ionizantes
- Hemitiroidectomía previa con diagnóstico de cáncer de tiroideo
- Nódulo tiroideo con captación de PET-TC ¹⁸F-FDG

a) FMTC: Carcinoma Medular de Tiroides Familiar
b) MEN2: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2
c) PET-TC ¹⁸F-FDG: Fluordesoxiglucosa en Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía computerizada

El siguiente paso es la **exploración física**: la habilidad y la experiencia del médico es muy importante para describir las características de un nódulo tiroideo o la presencia de adenopatías cervicales (Tabla 7.2).

Tabla 7.2. Sospecha de malignidad del nódulo tiroideo por la exploración física.

- Nódulo duro
- Nódulo fijo a las estructuras adyacentes
- Crecimiento del nódulo durante el tratamiento supresor con la TSH (2)
- Adenopatía cervical
- Parálisis de la cuerda vocal

2. En todos los pacientes en los que se detecta un nódulo tiroideo, las dos pruebas diagnósticas fundamentales que siempre se deben realizar son: una determinación en sangre de la TSH (Thyroid Stimulating Hormon) y una ecografía de tiroides.



Figura 7.1. Paciente en posición quirúrgica en donde se resalta el relieve del nódulo tiroideo.

- 2.1 Según el resultado de la **TSH**, nos orienta a una actitud diagnóstica:

Si la TSH esta disminuida, casi todas las guías recomiendan practicar una **gammagrafía tiroidea**. Pueden ocurrir dos situaciones:

- Nódulo “caliente” o hiperfuncionante: corresponden normalmente a nódulos benignos, por lo que no sería necesario practicar una PAAF (punción - aspiración con aguja fina). Pero habría que medir la T3 y T4 para valorar si es un hipertiroidismo clínico (T4 o T3 elevadas) o subclínico (T4 y T3 normales) y tratarlo si fuera preciso.
- Nódulo “frío” o hipofuncionante y “templado” o isofuncionante: implican un riesgo de malignidad, por lo que son candidatos a realizar la PAAF.

Tabla 7.3 Rasgos ecográficos de los nódulos tiroideos.

PROBABLEMENTE MALIGNO	PROBABLEMENTE BENIGNO
Sólido	Nódulo quístico o esponjiforme Iso o hiperecogénico Presencia de halo
Hipoecoico	
Ausencia de halo	
Márgenes irregulares-infiltrantes	
Más alto que ancho	
Aumento de vascularización	
Microcalcificaciones	

Tabla 7.4. Recomendaciones ECO-PAAF del nódulo tiroideo. Modificado de la guía ATA (2009).

Características clínicas o ecográficas	Umbral de medida	Recomendación
Historia de alto riesgo (a):		
- Nódulo CON características eco. sospechosas (b)	> 5 mm	A
- Nódulo SIN características eco. sospechosas (b)	> 5 mm	I
Adenopatía cervical sospechosa	Todos	A
Nódulo con microcalcificaciones	>= 1cm	B
Nódulo sólido:		
- Si Hipoecoico	> 1 cm	B
- Si Iso o hiperecogénico	>=1-1,5 cm	C
Nódulo mixto (sólido-quístico):		
- CON características eco. sospechosas (b)	>= 1,5-2 cm	B
- SIN características eco. sospechosas (b)	>= 2 cm	C
Nódulo esponjiforme	>= 2 cm (c)	C
Nódulo quístico	No indicado (d)	E

a) Historia de alto riesgo: ver tabla 3.2
b) Características ecográficas sospechosas: ver tabla 3.3
c) Alternativa: seguimiento con ecografía
d) Alternativa: como modalidad terapéutica



Aunque la gammagrafía la recomiendan en todas las guías de práctica clínica, su empleo ha disminuido en los últimos años, pues la ecografía seguida o no de PAAF nos permite un diagnóstico más preciso en caso de lesiones malignas.

Si la TSH se encuentra aumentada o dentro de los límites de la normalidad, una vez que se haya descartado hipotiroidismo, se valorará la realización de una PAAF, pues se ha visto que se asocia con un mayor riesgo de malignidad.

2.2 La ecografía inicialmente nos informará si la lesión palpable en la exploración física corresponde a un nódulo tiroideo o no y al mismo tiempo detectará nódulos no palpables. La ecografía nos aporta datos sobre la localización y la naturaleza de la lesión e

identifica adenopatías cervicales sospechosas de malignidad (Tabla 7.3) y además es la herramienta principal para guiar la toma de la citología para la realización de una PAAF (Eco-PAAF). Aquellos nódulos que cumplan las características clínicas-ecográficas de malignidad son candidatos para la realización de PAAF (Tabla 7.4).

Una vez que se haya descartado sospecha de malignidad con los antecedentes personales, familiares, la exploración física, la TSH y la ecografía tiroidea, la actitud ante un nódulo benigno sería seguimiento.

3. Un nódulo tiroideo también puede ser detectado casualmente mediante pruebas de imagen realizadas con otro objetivo (**incidentalomas**). Los incidentalomas detectados por pruebas clásicas de imagen (ecografía, tomografía axial computerizada o resonancia magnética) se comportan igual que el resto de nódulos tiroideos,



Figura 7.3. Pieza tras la hemitiroidectomía izquierda diagnóstica del paciente de la anterior fotografía.

por lo que su diagnóstico es similar en ellos. En cambio, los incidentalomas detectados en PET-TC 18F- FDG (Tomografía por Emisión de Positrones con Fluordesoxiglucosa - Tomografía Computerizada) presentan alto riesgo de malignidad y mayor agresividad, por lo que directamente se recomienda punción bajo control ecográfico.

4. Por tanto, se realizará PAAF del nódulo tiroideo en los siguientes casos:

- Nódulos fríos o templados en la gammagrafía tiroidea.
- Nódulos con la TSH aumentada o normal.
- Incidentalomas detectados en la PET-TC 18F- FDG (3,4).
- Aquellos nódulos por sospecha de malignidad en la exploración física (Tabla 7.2) y por las características clínicas - ecográficas (Tabla 7.4).

5. A continuación se exponen las pautas de manejo de un nódulo tiroideo según los resultados de la PAAF (modificado del consenso de Bethesda 2007):



Figura 7.2. Hemitiroidectomía izquierda diagnóstica en paciente con ecografía compatible con nódulo mixto y con PAAF informada como categoría 1 de Bethesda (no diagnóstica).

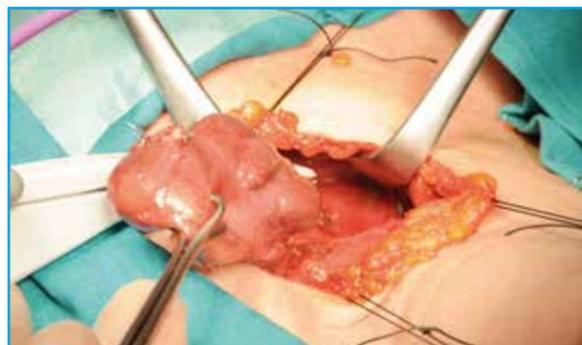


Figura 7.4. Hemitiroidectomía izquierda diagnóstica en paciente con PAAF informada como categoría 4 de Bethesda (sospecha de neoplasia folicular).

5.1. No diagnóstica: en estos casos estaría indicado repetir la PAAF bajo control ecográfico. Si el resultado sigue siendo no concluyente, la actitud para llegar a un diagnóstico sería la valoración de las características ecográficas de la lesión. Si la lesión es quística, se recomienda seguimiento clínico (5), pero en caso de nódulos sólidos o mixtos mayores de 3 cm, realizamos la extirpación quirúrgica diagnóstica (6).

5. 2. Benigno: la actitud ante un nódulo benigno es el seguimiento (ver capítulo correspondiente).

5. 3. ACUS (atipia celular de significado indeterminado) o FLUS (lesión folicular de significado indeterminado): esta categoría incluye aquellas citologías con atipia nuclear moderada y lesiones macro y microfoliculares mixtas. En caso de muestras con lesiones foliculares, siendo más de 50% macrofoliculares se puede realizar un seguimiento, mientras no presenten factores de riesgo para malignidad. En el resto de los casos, se recomienda repetir la PAAF bajo control ecográfico en 2-3 meses (7). Si los resultados siguen siendo indeterminados, realizamos cirugía diagnóstica, no obstante existen otras alternativas orientativas para detectar malignidad como el estudio molecular, el estudio inmunohistoquímico y la PET-TC 18F-FDG. Los marcadores moleculares tiroideos corresponden a mutaciones genéticas que se originan en las células tiroideas malignas, reconocibles por técnicas de biología molecular (8). Las anomalías genéticas más comunes presentes en el carcinoma papilar de tiroides son las mutaciones en los genes BRAF, RAS y RET/CPT. En el carcinoma folicular de tiroides se encuentran predominantemente fusiones genéticas PAX8/PPAR gamma, y mutaciones en RAS y en el carcinoma medular, es RET. Los marcadores histoquímicos para el diagnóstico diferencial de las lesiones tiroideas son HBME-1 (Human Bone Marrow Endothelial Cell), galectina 3, telomerasa, citoqueratina 19, citoqueratina de alto peso molecular y ciclina D1. La PET-TC 18F- FDG, con valores de sensibilidad de 89 a 95% (9, 10, 11, 12) y con un valor predictivo negativo hasta 96% (13) ha demostrado ser otra alternativa a la cirugía diagnóstica en los nódulos tiroideos como indeterminados en la PAAF. Si el estudio molecular, immuno-

histoquímico y la PET-TC 18F- FDG sugieren malignidad, la actitud será quirúrgica para el diagnóstico de certeza de dicha lesión.

Dado que en nuestro centro hospitalario no disponemos de estudio molecular ni inmunohistoquímico, tendemos a realizar la cirugía diagnóstica.

5. 4. Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular: 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 una vez que se haya valorado la invasión capsular y la invasión vascular del nódulo extirpado, por lo que realizamos cirugía diagnóstica. También se podrán valorar otras alternativas (estudio de la biología molecular, inmunohistoquímico y la PET-TC 18F- FDG) como en la categoría 3.

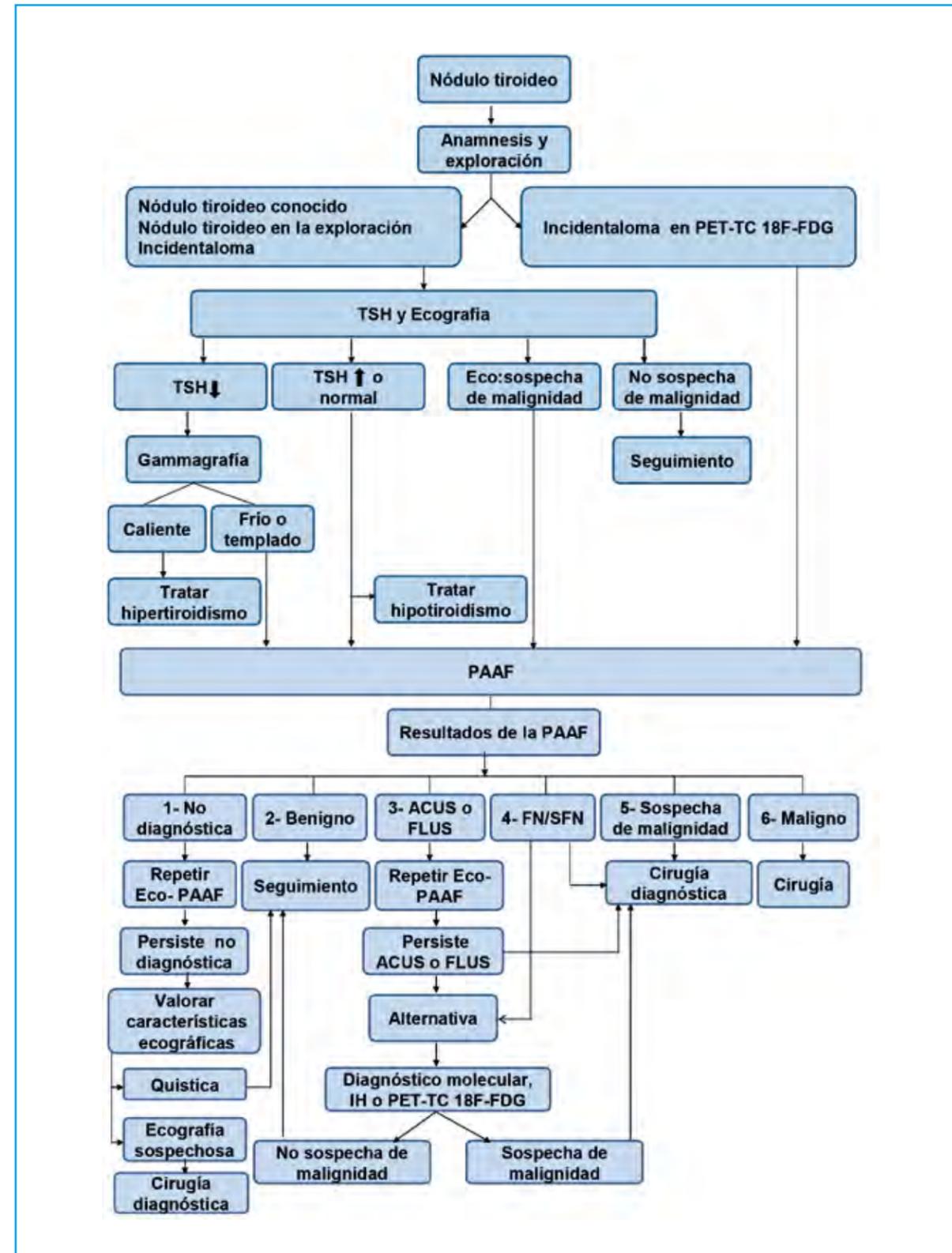
5. 5. Sospecha de malignidad: este tipo de citología incluye lesiones con datos citológicos altamente sospechosos de malignidad (50-75%) pero no suficientes para concluir un diagnóstico. Por lo tanto se recomienda cirugía diagnóstica.

5. 6. Maligno: esta categoría incluye casos con características citológicas concluyentes de malignidad. La actitud ante un nódulo maligno es cirugía (ver capítulo sobre tratamiento).

ALGORITMO VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DEL NÓDULO TIROIDEO

ACUS; atipia celular de significado indeterminado, FLUS; lesión folicular de significado indeterminado, FN; neoplasia folicular, PAAF; punción-aspiración aguja fina, PET-TC 18F- FDG; Fluordesoxiglucosa

en Tomografía por Emisión de Positrones- Tomografía Computerizada, SFN; sospecha de neoplasia folicular, TSH; hormona estimulante de tiroides.



BIBLIOGRAFÍA

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1168-1214.
- Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012; 96 (2):329-349.
- Kwak JY, Kim EK, Yun M, et al. Thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET: sonographic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191:598-603.
- Choi JS, Choi Y, kim EK, et al. A risk – adapted approach usin US features and FNA results in the management of thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET. *Ultraschall Med*. 2014; 35:51-8.
- Turttle RM, Ball DW, Paxton Dickson DB, Duh QY, Ehya H. Thyroid Carcinoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version*. 2013; (2):1-105.
- Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. NIH Public Access. Author Manuscript 2013. Feb 19.
- Baloch ZW, Livolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the Nacional Cancer Institute Thyroid Fine-needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36:425.
- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importante, assesment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 36:707-35, 2007.
- Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, et al. 18 FDG-positron emission tomography /computed tomography (PET/CT) scanning in thyroid nodules with non diagnostic cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74(5):644-8.
- Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emisión tomography in preoperative assesment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4485-8.
- De Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med*. 2006; 47(5):770-5.
- Kresnik E, Galowitsch HJ, Mikosch P, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assesment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery*. 2003; 133(3):294-9.
- Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT, Smit JW, de Wilt JH, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep; 99(9):3263-74.

8. Tratamiento del nódulo tiroideo. Medicina basada en la evidencia

García Triguero D; Herrero Fernández C; Cabrera Morín PR.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

El nódulo tiroideo es una patología muy común cuya incidencia ha aumentado de forma importante en los últimos años, debido fundamentalmente a la mejora de las técnicas de diagnóstico. Tal y como se comentó en el capítulo inicial de esta monografía, la necesidad de discriminar entre malignidad y benignidad en los nódulos tiroideos conlleva unos esfuerzos diagnósticos y terapéuticos que en ocasiones podrían resultar excesivos, considerando

Hemos constatado los intentos de sistematizar el manejo del problema del nódulo tiroideo, si bien aún existen muchas controversias en determinados temas. Nuestro objetivo será poner de manifiesto la actuación de los distintos autores y guías, reseñando el grado de evidencia en cada situación. En el capítulo posterior se realizará un algoritmo de tratamiento del nódulo tiroideo.

Categoría diagnóstica	% Frecuencia	Riesgo de Malignidad (%)
1) No diagnóstica/ Insatisfactoria	10-15%	1-4%
2) Benigno	60-80%	0-3%
3) Atipia / lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)	10-15%	5-15%
4) Neoplasia folicular / proliferación sospechosa de neoplasia folicular (FN/SFN)	2-4%	15-30%
5) Sospechoso de malignidad	5%	60-75%
6) Maligno	10-15%	97-99%

que no han mejorado la supervivencia en los últimos años (1). La necesidad de encontrar el punto de equilibrio a este respecto ha llevado a diferentes sociedades científicas y organizaciones sanitarias a publicar guías y revisiones sistemáticas con idea de mejorar la selección de pacientes candidatos a cirugía y disminuir el número de intervenciones que finalmente se demuestran innecesarias.

Como ya hemos comentado en otras ocasiones, no es objetivo de esta monografía abordar el tratamiento del cáncer de tiroides, por lo que no vamos a profundizar en las posibilidades quirúrgicas, ni en el manejo de las adenopatías, ni en otros tratamientos complementarios (radioiodo, radioterapia convencional, quimioterapia, etc.).

El manejo terapéutico de los nódulos tiroideos, además de basarse en los datos clínicos, debe

realizarse fundamentalmente según los hallazgos de la ecografía y de la PAAF. Tomando como referencia el Consenso de Bethesda 2007, se diferencian 6 categorías diagnósticas (2) (Tabla 8.1).

Analizando los porcentajes de frecuencia de estas categorías, la suma de lesiones benignas (categoría 2) y malignas (categoría 6) está en torno a un 70-80% de los casos. En estas situaciones el manejo es bastante homogéneo en la bibliografía consultada, lógicamente con matices y preferencias que pueden variar. Es en el 20-30% restante (resto de categorías de Bethesda) en el que es más complejo unificar las pautas de manejo a seguir, con recomendaciones en ocasiones contrarias según las fuentes consultadas.

En lo sucesivo utilizaremos siempre que sea posible, niveles de evidencia y recomendaciones con los grados indicados en cada caso. Como se apuntó en el capítulo 6, no todas las guías utilizan terminología común ni adaptada a la de la medicina basada en la evidencia habitual. Nos remitimos a las tablas ya incluidas en ese capítulo, que detallan este extremo.

CATEGORÍA 1. NO DIAGNÓSTICA O INSATISFACTORIA

Se incluyen en esta categoría diagnóstica los casos en los que la muestra tomada por punción es inadecuada (problemas de procesado) o es insuficiente para el diagnóstico.

Se estima que entre un 1 y un 4% de este grupo finalmente, termina demostrándose como maligno (2), por lo que el manejo inicial es conservador.

En estas situaciones el primer paso es realizar una nueva punción, guiada esta vez mediante ecografía. Esto se recomienda en la guía ATA (American Thyroid Association) con un grado de recomendación A (3) y en la guía AACE/AME/ETA (American Association of Clinical Endocrinologists / Associazione Medici Endocrinologi, / European Thyroid Association) con un nivel de evidencia 3, grado de recomendación B (4). Proporciona un diagnóstico en el 75% de los nódulos sólidos y en el 50% de los quísticos. Algún autor recomienda demorar tres meses esta segunda punción para evitar falsos positivos debidos a procesos inflamatorios o reparativos (2), si bien no es un dato reflejado en las guías consultadas.

En los casos en los que la nueva punción no es diagnóstica, se considera que el aspecto ecográfico deberá ser el que guíe el manejo posterior. Se han

propuesto varias características ecográficas que orientarían hacia un probable origen maligno o benigno, si bien ninguna de ellas por separado ha demostrado una suficiente validez (Tabla 8.2):

PROBABLEMENTE MALIGNO	PROBABLEMENTE BENIGNO
<ul style="list-style-type: none"> • Sólido • Hipoecoico • Ausencia de halo • Márgenes irregulares-infiltrantes • Más alto que ancho • Aumento de vascularización • Microcalcificaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulo quístico o esponjiforme • Iso o hiperecogénico • Presencia de halo

• En los nódulos **sólidos**, forma de presentación más frecuente en tumores malignos, la tendencia mayoritaria es a considerar la extirpación quirúrgica diagnóstica (grado de recomendación B, ATA (3); nivel de evidencia 4, grado de recomendación C, AACE (4)), sin que se especifique en ninguna guía cuál es el procedimiento quirúrgico indicado. Sin embargo, pueden encontrarse en la literatura autores que recomiendan seguimiento en casos seleccionados con hallazgos clínicos y ecográficos favorables (5, 6).

• En nódulos tiroideos de componente **mixto (sólido y quístico)** no existe tampoco un consenso, pudiendo realizarse seguimiento o tratamiento quirúrgico (7). En aquellos mayores de 3 cm, sí se recomienda la cirugía diagnóstica como primera opción, dada la alta tasa de falsos negativos de la PAAF en estas lesiones (7). De nuevo no encontramos especificado cuál es el procedimiento quirúrgico más adecuado.

• Los nódulos puramente **quísticos**, poco frecuentes, se consideran de baja probabilidad de malignidad. Para ellos la recomendación más extendida es realizar seguimiento clínico y ecográfico (4, 8).

CATEGORÍA 2. BENIGNO

Se agrupan en este apartado las lesiones con bajo riesgo de neoplasia tiroidea (0-3% de riesgo de malignidad). Al ser tan baja la probabilidad de ser finalmente malignas, se recomienda inicialmente el seguimiento clínico con ecografía.

Si, durante este seguimiento, se observa un crecimiento significativo del nódulo y/o aparecen cambios ecográficos sugerentes de malignidad, se recomienda repetir la PAAF guiada por ecografía (grado de recomendación A, ATA(3)). En caso de que ésta siga ofreciendo un resultado de benignidad puede plantearse, a pesar de ello, tratamiento quirúrgico en los siguientes casos:

- Si persisten hallazgos ecográficos sugerentes de malignidad (grado de recomendación A, ATA (3)).
- Si aparecen síntomas compresivos locales por su tamaño: presión cervical, disfagia, sensación de atragantamiento o ahogo, disnea en posición supino o dolor.
- Si hay nódulos tóxicos (único o múltiples) que no se controlen con tratamiento médico.

La técnica quirúrgica dependerá de la extensión de las lesiones: si es nódulo único se indicará hemitiroidectomía con istmectomía, y si es multinodular se realizará tiroidectomía total (grado de recomendación B, ATA (3)).

En situaciones en las que la cirugía esté contraindicada y/o sea rechazada por el paciente, se han propuesto varios procedimientos para evitar el crecimiento a largo plazo o reducir el volumen de estos nódulos benignos:

Terapia de supresión de TSH con levotiroxina

Esta terapia ha demostrado respuestas variables, con reducciones significativas del tamaño del nódulo de hasta el 50% del volumen entre el 18 y el 36% de los pacientes (4).

Factores predictivos de buena respuesta al tratamiento son nódulos de pequeño tamaño y aspecto coloide en la PAAF (7).

La supresión a largo plazo de TSH puede prevenir el aumento de los nódulos tiroideos, pero al cesar el tratamiento desaparece ese efecto.

Es una terapia que no está exenta de riesgos, ya que produce un hipertiroidismo subclínico, el cual



Figura 8.1. Tiroidectomía total por bocio multinodular en paciente con síntomas compresivos.

puede estar asociado a osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, y a un aumento de fibrilación auricular en pacientes ancianos.

Actualmente no se recomienda de rutina en zonas en las que la ingesta de yodo es adecuada (grado de recomendación F, ATA(3)).

Se contraindica el uso de levotiroxina en pacientes con nódulos tiroideos de gran tamaño, en pacientes con niveles de TSH normales o bajos, en mujeres postmenopáusicas, hombres mayores de 60 años, pacientes con osteoporosis, enfermedades cardiovasculares o enfermedades sistémicas (4).

Aspiración del contenido del nódulo

Puede realizarse para nódulos quísticos únicos, pero presenta altas tasas de recidiva (60-90%), especialmente si son quistes de gran volumen (7).

Inyección percutánea de etanol

Esta técnica tiene mejores resultados que la aspiración simple en nódulos quísticos únicos, con menores tasas de recidivas (7-38%) (3). Tiene más dificultades en nódulos sólidos, quistes grandes, múltiples o hiperfuncionantes, donde pueden necesitarse varias inyecciones para disminuir el volumen y los síntomas locales de presión.

Suelen ser necesarias, de media, dos sesiones de inyección percutánea de etanol para conseguir resultados satisfactorios con una reducción del volumen del 85% (7).

Es una terapia bastante segura con pocos efectos secundarios descritos: dolor local, disfonía, mareo y excepcionalmente lesión del nervio laríngeo recurrente (7).

Si la técnica fracasa, la cirugía suele ser la opción final de tratamiento (4).

Ablación térmica

Puede realizarse con radiofrecuencia o con láser.

- La ablación térmica por radiofrecuencia de los nódulos tiroideos benignos no es una técnica recomendada de rutina por la falta de estudios randomizados que avalen sus resultados. Esta técnica se basa en la inserción percutánea de una aguja con electrodos de radiofrecuencia en el nódulo tiroideo para la reducción de su tamaño.
- La ablación térmica con láser percutáneo guiada por ecografía, también se ha descrito para disminuir el tamaño de nódulos benignos. Se utilizan varias agujas de menor tamaño que en la radiofrecuencia, siendo un procedimiento mínimamente invasivo. En la mayoría de los pacientes son necesarias 3 sesiones, con una disminución significativa del volumen del nódulo y de los síntomas compresivos. Existen estudios randomizados que confirman la eficacia y seguridad de esta técnica (7). Al ser bastante novedosa, hacen falta estudios a largo plazo que demuestren los resultados finales.

Yodo radiactivo

El uso del Yodo radiactivo (I-131) está indicado para el tratamiento del hipertiroidismo debido a nódulos hiperfuncionantes o al BMN tóxico, ya que produce una ablación del tejido tiroideo que tiene un funcionamiento excesivo y autónomo, reduciendo además el volumen del nódulo y de la glándula tiroidea (4).

El tratamiento con yodo radiactivo normaliza la función tiroidea en el 85-100% de los casos, con una reducción significativa del tamaño del volumen tiroideo del 35% a los 3 meses, y del 45% a los 2 años después del tratamiento. Es una técnica efectiva y segura. Algunos autores indican que puede producirse un aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y de cáncer, aunque otros estudios epidemiológicos a largo plazo lo desmienten (4).

Después del tratamiento la mayoría de los pacientes pasan a estar eutiroideos, ya que el tejido residual tiroideo tiene una función normal. En algunos casos, dependiendo de la dosis de radioyodo utilizada, es posible la aparición de tiroiditis autoinmune, con hipotiroidismo post-tratamiento hasta en el 60% de los pacientes después de 20 años.

Es una alternativa útil en bocios leves o moderados, en casos de cirugía previa, contraindicación

quirúrgica por comorbilidad o por rechazo de ésta por parte del paciente.

Sus únicas contraindicaciones absolutas son el embarazo y la lactancia. No hay consenso sobre el límite de edad para su uso (4,7).

CATEGORÍA 3. ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO (AUS) O LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (FLUS)

Bajo este término se agrupan las lesiones en las que, a pesar de haberse realizado una muestra adecuada, no puede excluirse en base a los datos citológicos la presencia de una neoplasia.

Como paso inicial ante una punción encuadrada en esta categoría, podría parecer razonable seguir el mismo procedimiento que en la categoría 1 (resultado no diagnóstico) y realizar un nuevo intento mediante PAAF guiada por ecografía. Encontramos esta recomendación en alguna publicación (9), pero no está indicada sin embargo en la mayor parte de las guías consultadas. Se ha propuesto el análisis de la cantidad de fragmentos macrofoliculares encontrados en la PAAF para decidir la necesidad o no de nuevas punciones. Si aparecen más del 50% de fragmentos macrofoliculares se indicaría simplemente el seguimiento. Si el porcentaje fuera menor del 50% o predominaran microfoliculos o atipias podrían reaspirarse en varias ocasiones antes de tomar una decisión (9).

En las situaciones en las que posteriores punciones siguen mostrando un resultado incluíble en este grupo 3, el manejo es muy controvertido.

La estimación del porcentaje de lesiones en esta categoría que finalmente se demuestran malignas es variable en la literatura consultada. En un extremo podemos encontrar valores del 5-10% de malignidad (2, 3), por lo que la postura recomendada es la de seguimiento, sin justificarse inicialmente la cirugía (2, 10). En otras fuentes se estima malignidad entre el 10 y el 40% de las lesiones, recomendándose la cirugía diagnóstica (7). Si tomamos esta dirección quirúrgica, podría realizarse hemitiroidectomía o tiroidectomía total, sin que hayamos podido encontrar criterios que orienten a uno u otro manejo en la literatura revisada.

Incluso considerando como cierta la mayor cifra de las encontradas sobre la posibilidad de malignidad

en estas lesiones (40%), más de un 60% de cirugías finalmente terminan demostrándose innecesarias (resultado benigno), con sus riesgos y costes asociados (7). La evaluación del material citológico mediante marcadores genéticos (BRAF, RAS...), así como marcadores inmunohistoquímicos (galectina 3, mRNA...), pueden mejorar el diagnóstico preoperatorio y ayudar a seleccionar los casos quirúrgicos (grado de recomendación C, ATA (3); grado de recomendación 2B, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(8)). Desgraciadamente su uso no está generalizado en nuestro medio.

Otra herramienta diagnóstica que podría ser útil para seleccionar los casos de mayor posibilidad de malignidad es la PET-TC ¹⁸F-FDG. Como ya se indicó en el capítulo 5 con más amplitud, en los últimos años aparecen trabajos que indican una alta sensibilidad de esta prueba (>89%), siendo un resultado negativo casi diagnóstico de benignidad. Su especificidad es sin embargo baja, en torno al 50%, por lo que un resultado positivo no discrimina entre benigno y maligno (11). Por el momento, no es una prueba que se utilice de forma rutinaria para la valoración preoperatoria y no se encuentran en las guías recomendaciones a favor o en contra (grado de recomendación I, ATA (3)).

CATEGORÍA 4. LESIONES SOSPECHOSAS DE NEOPLASIA FOLICULAR / NEOPLASIA FOLICULAR

En esta categoría se incluyen lesiones con patrón folicular en las que no puede hacerse un diagnóstico citológico definitivo de malignidad. El diagnóstico de certeza precisa analizar la cápsula y los canales vasculares, por lo que el diagnóstico de carcinoma folicular necesitará la extirpación quirúrgica del nódulo y no podrá realizarse mediante PAAF. Todas las lesiones sospechosas con patrón folicular estarán por tanto incluidas en este grupo.

Tradicionalmente se indica la realización de gammagrafía en estos casos, sobre todo si los niveles de TSH están en un rango normal o bajo (grado de recomendación C, ATA (3, 9)). Un resultado de nódulo “caliente” orientaría a benignidad, mientras que un nódulo “templado” o “frío” nos haría sospechar un origen maligno. Sin embargo, tal y como se comentó más ampliamente en el capítulo 5 de esta monografía, la baja especificidad en los nódulos fríos y la pobre resolución de esta prueba en nódulos menores de 1 cm, hace que cada vez sea menos utilizada.

Entre el 15 y el 30% de las lesiones sospechosas de neoplasia folicular finalmente se demuestran malignas (2). La postura más extendida en la revisión de la literatura es la recomendación de realizar una cirugía diagnóstica (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B, AACE (4); grado de recomendación 2A, NCCN (8)):

- Si decidimos elegir cirugía, el procedimiento quirúrgico inicial debe ser una hemitiroidectomía (British Thyroid Association (BTA) (10); grado de recomendación 2A NCCN (8)).
- Existen algunas circunstancias, que podemos considerar de alto riesgo de malignidad, en las que puede valorarse de inicio la tiroidectomía total (Tabla 8.3)
- En casos muy seleccionados con hallazgos clínicos, citológicos y ecográficos favorables podría considerarse seguimiento sin cirugía diagnóstica inmediata (grado de recomendación D, AACE (4)).

Al igual que lo indicado en los casos de atipia de significado indeterminado (categoría 3), los marcadores genéticos e inmunohistoquímicos podrían ayudar a seleccionar los casos en los que es necesaria la cirugía, si bien no se recomiendan de rutina (grado de recomendación D, nivel de evidencia 3, AACE (4)). Asimismo, y tal y como se comentó en el grupo previo, la PET-TC ¹⁸F-FDG también podría tener un papel importante en el diagnóstico de estos nódulos tiroideos.

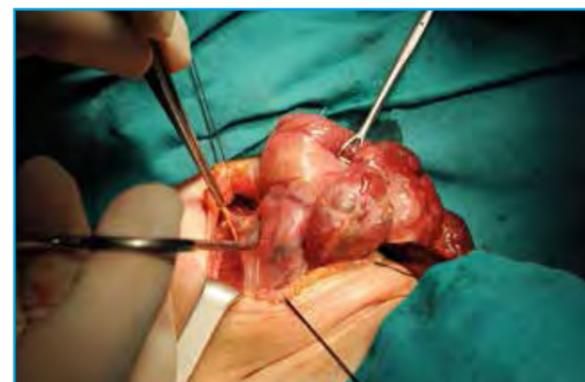


Figura 8.2. Tiroidectomía total en paciente con enfermedad nodular bilateral y PAAF informada como categoría 4 de Bethesda (sospecha de neoplasia folicular).

CATEGORÍA 5. NÓDULOS SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD

En esta categoría se incluyen lesiones con características citológicas que sugieren malignidad,

Tabla 8.3. Criterios de alto riesgo para nódulos de categoría 4 (Modificado de ATA y NCCN).

- Nódulo mayor de 4 cm (a)(c)
- Enfermedad nodular bilateral (b)(c)
- Tumor invasivo (c)
- Enfermedad metastásica (c)
- Exposición previa a radioterapia (a)
- Antecedentes familiares de carcinoma tiroideo (a)
- Preferencia del paciente (a)(c)

a) Grado de recomendación A, ATA
b) Grado de recomendación C, ATA
c) Grado de recomendación 2A, NCCN

pero que no cumplen los criterios de un diagnóstico definitivo; también se incluyen lesiones con celularidad dudosa pero con características citológicas que sugieren considerablemente malignidad. Las proliferaciones o neoplasias foliculares deben ser excluidas de este apartado y encuadradas en la categoría 4.

La malignidad en esta categoría se demuestra finalmente en el 60-75% de los casos (2), por lo que se descarta seguimiento y se recomienda extirpación quirúrgica diagnóstica (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B, AACE (4, 7)). En el caso de que la sospecha sea de carcinoma papilar, la ATA indica la cirugía, sin especificar el procedimiento quirúrgico (grado de recomendación A) (3). Dicha guía es, a este respecto, poco clara y puede interpretarse que se realiza tiroidectomía total en todos los casos o solo en aquellos que cumplen los criterios de alto riesgo de malignidad de la categoría 4 (Tabla 8.3). En cambio, la BTA indica claramente una hemitiroidectomía diagnóstica para esta categoría 5.

CATEGORÍA 6. NÓDULOS MALIGNOS

Bajo este término se agrupan las lesiones que pueden ser diagnosticadas de malignas con citología. Las neoplasias foliculares deben ser de nuevo excluidas de este apartado y encuadradas en la categoría 4.

No es el objetivo de esta guía el tratamiento de las enfermedades residuales, recurrencias y metástasis. Por ello nos ceñiremos al manejo de carcinomas tiroideos diagnosticados por PAAF.

En la mayoría de los casos, el informe de la PAAF que diagnostica la malignidad indica también la extirpe de dicha lesión maligna. Si los resultados citológicos

son compatibles con un carcinoma tiroideo primario, en general es necesaria la intervención quirúrgica. Si el nódulo maligno es debida a metástasis de un tumor de otra localización, se deberían dirigir los esfuerzos a buscar la lesión primaria, que frecuentemente descarta procedimiento quirúrgico tiroideo (4).

Los principales tipos histológicos del carcinoma primario tiroideo se incluyen en la tabla 8.4 con su frecuencia y su tasa de supervivencia a 10 años.

Carcinoma Papilar

Derivado de las células foliculares normales de la glándula tiroidea, mantiene su similitud con las células originales, por lo que se encuadra dentro de los carcinomas diferenciados de tiroides. Es el tipo más común, constituyendo el 80% de todos los cánceres de tiroides. Es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, siendo el pico de incidencia entre 30 y 50 años y la edad media del diagnóstico entre los 40 y 45 años. Es, además, el más frecuente tras la exposición a radiación.

Presenta un crecimiento lento y pese a que tiende a propagarse por el sistema linfático cervical, mantiene un pronóstico excelente, causando raramente metástasis a distancia. De hecho, es el que mejor pronóstico presenta, siendo su tasa de supervivencia relativa general a 20 años superior al 90%.

La práctica totalidad de la literatura consultada es partidaria de realizar tratamiento quirúrgico, si se llega a un diagnóstico de carcinoma papilar mediante PAAF (nivel de evidencia 3, grado de recomendación A, AACE (4); grado de recomendación A, ATA (3); (8)). Podemos encontrar algún autor que, en casos de microcarcinomas sin signos clínicos ni citológicos de alto riesgo, propone seguimiento activo como primera



Tabla 8.4. Estirpes celulares más frecuentes del carcinoma tiroideo.		
Estirpe celular	Frecuencia (%)	Supervivencia a 10 años (%)
Papilar	80	93
Folicular	11	85
Hürthle	3	76
Medular	4	75
Anaplásico	2	<1

opción (con ecografía 1-2 veces al año) (12).

Si decidimos tratamiento quirúrgico, algunas guías indican distinto procedimiento en casos de alto y bajo riesgo, sin que los criterios sean comunes (Tabla 8.5):

Se considera grupo de alto riesgo si se cumplen cualquiera de los criterios expuestos, recomendándose tiroidectomía total (grado de recomendación A, ATA (3); grado de recomendación 2A, NCCN (8)). En los casos de bajo riesgo, la ATA propone como cirugía la hemitiroidectomía ipsilateral, mientras que la NCCN en su última actualización da el mismo grado de recomendación (2B) para la tiroidectomía total y la hemitiroidectomía ampliada a istmo en este grupo. A favor de una tiroidectomía total se indica una menor tasa de recurrencia local, cervical y metástasis

a distancia, solo demostradas en algunas series, y la posibilidad de realizar un seguimiento más sencillo con determinaciones de tiroglobulina sérica y rastreos de I-131 en ausencia de tejido tiroideo residual significativo. A favor de hemitiroidectomía en los ya indicados casos de bajo riesgo, se argumenta una menor mortalidad de este grupo y una menor tasa de complicaciones, al ser una cirugía menos extensa.

Carcinoma Folicular

Representa entre el 10% y 15% del total de los cánceres de tiroides. Tiende a darse en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar, siendo la edad media del diagnóstico de 48 a 53 años.

Histológicamente, destaca su similitud con la ar-

Tabla 8.5 Grupos de alto riesgo en carcinoma papilar de tiroides encontrado en PAAF (modificado de ATA/NCCN).	
ATA	NCCN
> 1 cm	> 4 cm
Nódulos contralaterales	Enfermedad nodular bilateral
Metástasis locales o a distancia	Metástasis en ganglios cervicales o a distancia
	Extensión extratiroidea
Antecedentes de exposición a radiación en cabeza y cuello	Antecedentes de exposición a radiación
Antecedentes familiares de carcinoma tiroideo diferenciado	
> 45 años (relativo)	
	Pobrementemente diferenciado

quitectura folicular de la célula normal y por la formación de una cápsula. En un 90% de los casos es solitario en lugar de multicéntrico. El diagnóstico de malignidad depende de la infiltración del espesor completo de la capsula y, sobre todo, de la invasión vascular.

Los carcinomas foliculares solo pueden ser diagnosticados después del análisis de la cápsula y de los canales vasculares, por lo que el diagnóstico de certeza no podrá realizarse mediante PAAF, sino que precisará la extirpación quirúrgica del nódulo. Por esa razón, este tipo de tumores se incluyen en la categoría 4 de Bethesda y nos remitimos a lo indicado en aquel capítulo.

Neoplasia de células de Hürthle

Se asume habitualmente que este tumor es una variante del carcinoma folicular (6) con un pronóstico algo peor.

El manejo del carcinoma de células de Hürthle es igual al indicado para el folicular en el apartado correspondiente.

Carcinomas Medulares

El carcinoma medular de tiroides es una variedad poco frecuente de cáncer de tiroides, que representa menos del 5% del total. Surge cuando las células productoras de calcitonina llamadas células-C o parafoliculares se malignizan. Los síntomas iniciales son un crecimiento anormal de células-C y una superproducción de calcitonina.

La variante esporádica de este tumor representa en torno al 80% de los casos, siendo el resto parte de síndromes tumorales (MEN 2A, MEN 2B, carcinoma medular tiroideo familiar).

En todos los casos en los que se diagnostique un carcinoma medular de tiroides, el tratamiento de elección es la tiroidectomía total (grado de recomendación 2A, NCCN (8)).

Carcinomas Anaplásicos

Dentro de los carcinomas no diferenciados de tiroides, el carcinoma anaplásico es el más indiferenciado. Es una lesión altamente maligna y, en contraste con los carcinomas diferenciados, invade rápidamente las estructuras adyacentes y metastatiza a distancia. Afortunadamente, representa solo el 2-5% del total de los cánceres de tiroides y suele presentarse en edades avanzadas, con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años, especialmente mujeres.

En el momento del diagnóstico el carcinoma anaplásico alcanza habitualmente una invasión local extensa y se demuestran metástasis a distancia en el 15-50% de los casos. En las poco frecuentes situaciones en las que sea localmente resecable y no se demuestre enfermedad a distancia, se recomienda tiroidectomía total con resección selectiva de estructuras o niveles ganglionares afectos. En el resto de los casos el tratamiento será paliativo (grado de recomendación 2A, NCCN (8)).



BIBLIOGRAFÍA

1. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013; 154(6):1420-1427.
2. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definition, criteria and explanatory notes. Syed Z Ali, Edmund S Cibas (Eds.) 2010, XIV, 174p. ISBN 978-0-387-87665-8.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
4. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
5. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36:707-735.
6. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol*. 2009; 19:1923-1931.
7. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. NIH Public Access. Author Manuscript 2013 Feb.19.
8. National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma, version 2.2014. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf. Accessed Ene 2015.
9. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules. Accessed Nov.2014.
10. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clinical endocrinology* Jul 2014, Vol 81 (suppl 1).
11. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt G, Netea-Maier R, Oyen WJG, Fee de Geus-Oei L. The role of [18F]-2-fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography in Thyroid Nodules with indeterminate Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Cancer*. 2011; 15:4582-94.
12. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27(1):15-20.

9.

Tratamiento del nódulo tiroideo. Algoritmo

Herrero Fernández C; García Triguero D; Pasamontes Pingarrón JA.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

En el capítulo anterior se realizó una revisión detallada de publicaciones internacionales para confeccionar una guía de manejo del nódulo tiroideo lo más ajustada posible a las tendencias actuales. Intentaremos a continuación, resumir en un texto sencillo y un algoritmo las recomendaciones previas siguiendo la misma sistemática. En aquellos casos en los que no haya un consenso en la literatura, indicaremos qué procedimientos seguimos según nuestra experiencia y la disponibilidad de recursos en nuestro medio.

Seguiremos la misma clasificación de resultado citológico según PAAF del consenso de Bethesda 2007 (1) que nos sirvió de referencia en el pasado capítulo (Tabla 8.1).

CATEGORÍA 1. NO DIAGNÓSTICA O INSATISFACTORIA

Ante un resultado incluido en esta categoría, el primer paso es realizar una nueva punción, guiada siempre por ecografía (2, 3). Si el resultado persiste, serán los hallazgos ecográficos los que nos ayuden a establecer la pauta de tratamiento:

- Nódulo sólido: Hemitiroidectomía diagnóstica (2, 3).
- Nódulo mixto (sólido + quístico) (4):
 - > 3 cm: Hemitiroidectomía + istmectomía diagnóstica.
 - < 3 cm: Seguimiento clínico y ecográfico.
- Nódulo quístico: Seguimiento clínico y ecográfico (3, 5).

CATEGORÍA 2. BENIGNO

La recomendación en este caso es realizar un seguimiento clínico y ecográfico. Ante el crecimiento del nódulo o cambios ecográficos sugerentes de



Figura 9.1. Paciente con nódulo mixto mayor de 4 cm, con PAAF informada como categoría 1 de Bethesda (no diagnóstica) que precisa hemitiroidectomía derecha diagnóstica, dado que la PAAF presenta una baja sensibilidad en este tipo de lesiones.

malignidad debemos repetir la PAAF, guiada siempre por ecografía (2).

Si a pesar de mantenerse el resultado benigno, persisten cambios ecográficos que orienten a malignidad, aparecen síntomas compresivos o el nódulo tiene características tóxicas no controlables, será necesario recurrir al tratamiento quirúrgico (2). Indicaremos hemitiroidectomía + istmectomía si el nódulo es único o están restringidos a un lóbulo, y practicaremos tiroidectomía total en caso de tiroides multinodular.

En caso de contraindicación de la cirugía o rechazo de la misma por parte del paciente, hay descritos una serie de procedimientos (aspiración del contenido del nódulo, inyección de etanol, ablación térmica) sobre los que carecemos de experiencia (2, 3, 4).



Figura 9.2. Hemitiroidectomía derecha en paciente con dos nódulos en lóbulo tiroideo derecho, con PAAF informada como categoría 2 de Bethesda (benigno) pero que en el seguimiento han experimentado aumento de volumen.

CATEGORÍA 3. ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO (AUS) O LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (FLUS)

Realizaremos una nueva punción, como siempre guiada mediante ecografía. En las situaciones en las que una segunda punción sigue dando un resultado compatible con esta categoría 3, nuestra elección es efectuar una hemitiroidectomía + istmectomía diagnóstica. Como alternativa y en determinadas situaciones, podemos solicitar PET-TC ¹⁸F-FDG. Los marcadores genéticos e inmunohistoquímicos a los cuales se hacen referencia en las diferentes guías, no se hacen en nuestro centro de forma rutinaria.

CATEGORÍA 4. LESIONES SOSPECHOSAS DE NEOPLASIA FOLICULAR / NEOPLASIA FOLICULAR

En esta categoría diagnóstica no se realiza una nueva punción dada la ya indicada incapacidad de la PAAF para ofrecer un diagnóstico de malignidad en este caso.

Nuestra pauta de manejo habitual, recurrimos al tratamiento quirúrgico como método diagnóstico. Si creemos que el paciente tiene un alto riesgo de malignidad porque cumple alguno de los criterios comentados previamente (Tabla 8.3), realizaremos una tiroidectomía total. En el resto de los casos, indicaremos hemitiroidectomía + istmectomía y procederemos según resultado.

Como hemos apuntado en la categoría anterior, el PET-TC ¹⁸F-FDG lo usamos como alternativa y de modo ocasional, mientras que no tenemos acceso de rutina a marcadores genéticos e inmunohistoquímicos.



Figura 9.3. Pieza quirúrgica de la hemitiroidectomía derecha del paciente de la anterior fotografía. Se aprecia uno de los nódulos que, debido a su gran tamaño, ha sufrido una rotura capsular durante la exéresis, y el otro nódulo presenta un tamaño mayor de 4 cm.

CATEGORÍA 5. NÓDULOS SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD

Se recomienda recurrir directamente a la extirpación quirúrgica como método diagnóstico (3, 5). Si bien el texto de la guía ATA (American Thyroid Association) a este respecto se presta a confusión, nos parece razonable establecer un manejo similar a la categoría 4. Consistirá en hemitiroidectomía + istmectomía como cirugía diagnóstica de entrada, reservando tiroidectomía total en los casos de alto riesgo (Tabla 8.3).

CATEGORÍA 6. NÓDULOS MALIGNOS Carcinoma Papilar

La indicación en este tipo de tumor es el tratamiento quirúrgico en todos los casos. Distinguiremos, al igual que en otras categorías, dos posibilidades. Habitualmente el tratamiento de elección es la tiroidectomía total, pudiendo ser más conservador (hemitiroidectomía ampliada a istmo), en los grupos considerados de bajo riesgo, como se indica en la tabla 8.5. Para esta decisión quirúrgica, nos basamos principalmente en la guía ATA y no en la guía NCCN (National Comprehensive Cancer Network), dado que está más extendido en la literatura el valor de 1 cm, como límite a partir del cual realizar tiroidectomía total (6).

Carcinoma Folicular

Esta variante histológica ya está explicada en la categoría 4.

Neoplasia de células de Hurthle

En principio, como norma general, se realiza el mismo manejo que en el carcinoma folicular.

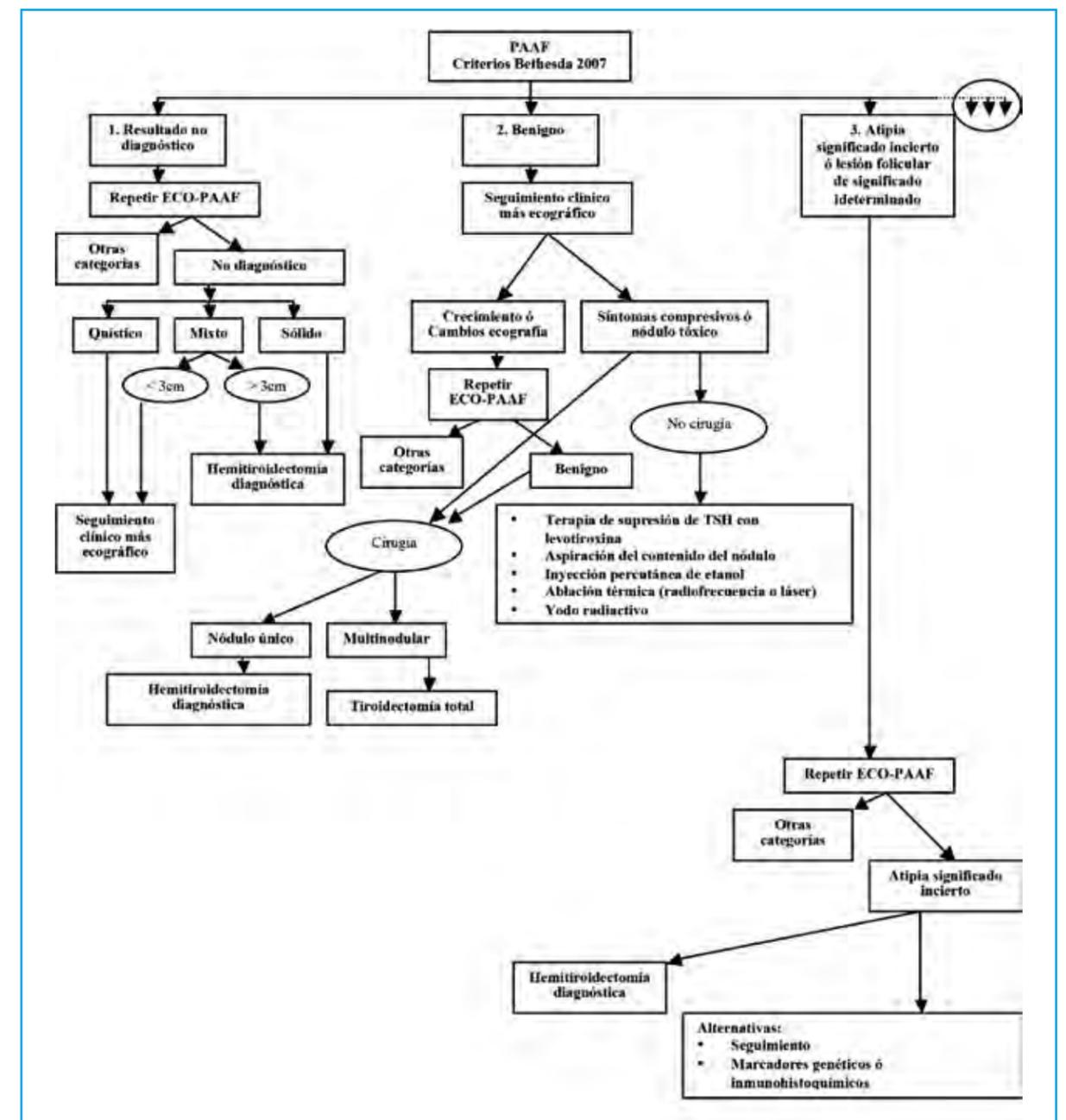
Carcinoma Medular

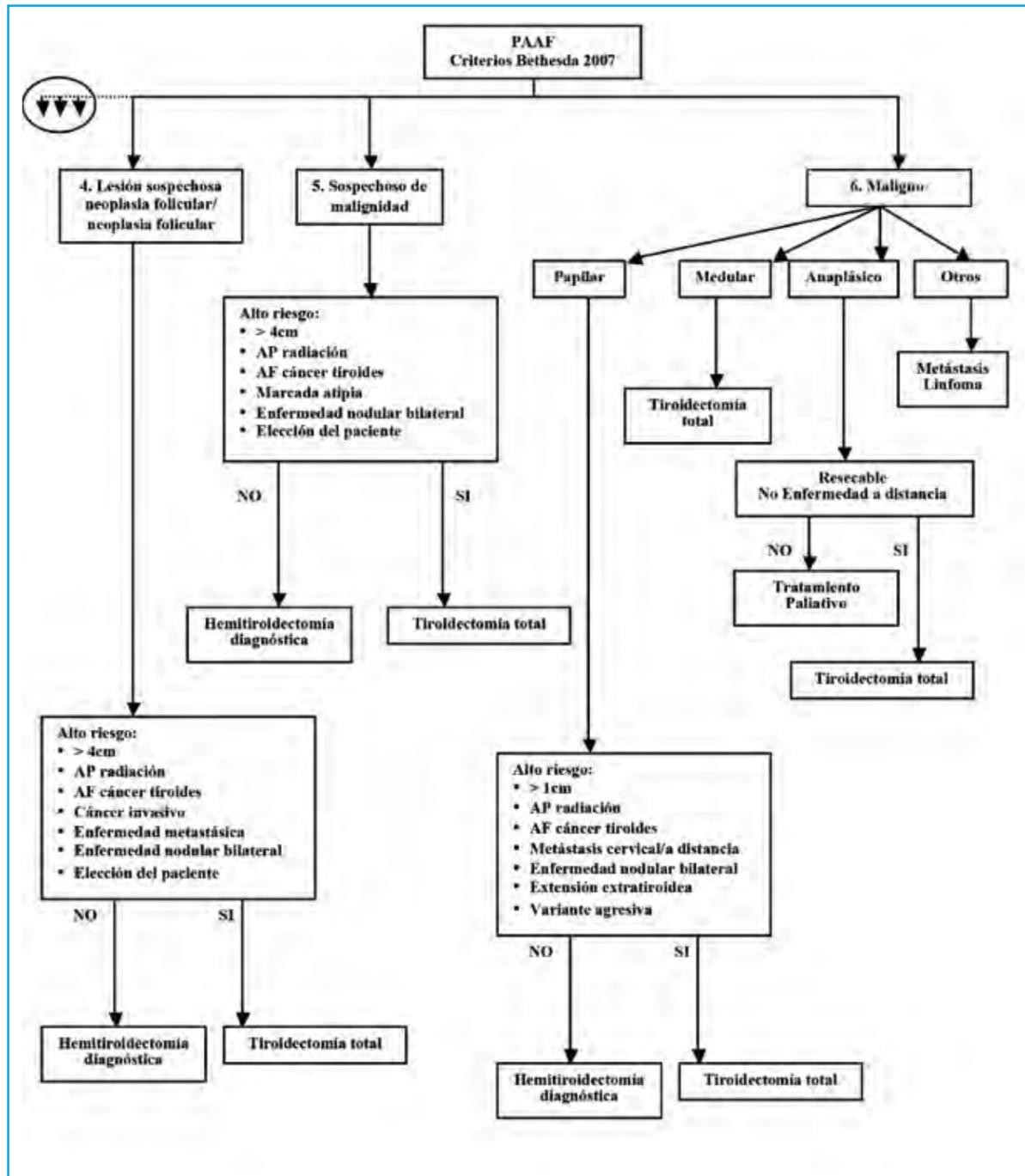
En todos los casos en los que se diagnostique un carcinoma medular de tiroides, el tratamiento de elección es la tiroidectomía total (5).

Carcinoma Anaplásico

En las infrecuentes situaciones en las que sea localmente resecable y no se demuestre enfermedad a distancia, se recomienda tiroidectomía total con resección selectiva de estructuras o niveles ganglionares afectados. En el resto de los casos el tratamiento será paliativo.

ALGORITMO TRATAMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO





BIBLIOGRAFÍA

1. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definition, criteria and explanatory notes. Syed Z Ali, Edmund S Cibas (Eds.) 2010, XIV, 174p. ISBN 978-0-387-87665-8.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
4. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):329-349.
5. National Comprehensive Cancer Network. 2009 Thyroid Carcinoma. www.nccn.org/professionals/physical_gls/PDF/thyroid.pdf. Accessed Nov 2014.
6. Huang TW et al. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMJ Medicine* 2013; 11:191.

10.

Seguimiento del nódulo tiroideo.

Medicina basada en la evidencia

Barrutieta Baztán G; Pasamontes Pingarón JA; Martínez Salazar JM.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El propósito fundamental del estudio del nódulo tiroideo consiste en descartar su malignidad. La razón por la que se plantea el seguimiento de una lesión diagnosticada como benigna es porque existe un riesgo cierto de presentar una lesión maligna que con los medios actuales de diagnóstico ha podido pasar desapercibida. Por ejemplo, de las punciones con aspiración realizadas con aguja fina (PAAF) sobre la glándula tiroides, se estiman unas tasas de falsos negativos variables (1, 2), según el resultado citológico obtenido: entre 0-3% en los casos diagnosticados como benignos (categoría Bethesda 2); entre 1-4% cuando el resultado no es diagnóstico (categoría 1); y entre un 5-30% para todas las lesiones foliculares (categoría 3-4).

En general, para el correcto seguimiento del nódulo tiroideo, disponemos fundamentalmente de tres herramientas:

- La historia clínica: principalmente los antecedentes personales y familiares, la clínica y la exploración.
- La ecografía.
- La PAAF: cambios en los dos primeros, nos invitan a repetir la PAAF. Se recomienda realizarla con guía ecográfica, ya que presenta una significativa reducción de la tasa de falsos negativos, situándola entorno al 0,6% (1, 3).

Por tanto los dos factores que más van a influir en el seguimiento del nódulo tiroideo son el aumento de tamaño y los cambios en la apariencia de la ecografía:

- Aumento de tamaño: aunque no se ha demostrado una correlación *per se*, entre el tamaño de los nódulos y el riesgo de malignidad (3, 4, 5, 6), algunos autores sí sugieren más riesgo (7) y sí se

observa una mayor tasa de metástasis en los casos de lesiones malignas de mayor tamaño (5). Aunque el crecimiento de los nódulos tiroideos no es patognomónico de malignidad, sí que es indicación de nueva ECO-PAAF (1, 3, 6, 8). De acuerdo con la guía ATA (grado de recomendación B), se considera crecimiento ecográfico susceptible de nueva PAAF, cuando aumenta un 50% su volumen o existe un crecimiento diametral del 20% del nódulo (1, 3, 4, 9) o de la parte sólida en caso de un nódulo mixto. Existen tablas y herramientas en la dirección electrónica de la ATA que facilitan su medición (1, 10).

- Cambios en la apariencia de la ecografía: entre la realizada al diagnóstico inicial y la que le hacemos en el seguimiento, que nos orienten a realizar una ECO-PAAF. Estos rasgos ya se explicaron en el capítulo 3 de esta monografía, y los podemos resumir en la tabla 10.1.

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO TRAS LA ECO-PAAF DIAGNÓSTICA

No existe actualmente un consenso a la hora de recomendar intervalo de seguimiento clínico y ecográfico del nódulo tiroideo (3, 4). Por tanto, vamos a describir las recomendaciones sobre el seguimiento que hacen las diferentes guías consultadas, y a continuación describiremos que actitud tomamos según el mayor grado de evidencia o consenso encontrado, nuestra experiencia y de los recursos que tengamos a nuestro alcance. Vamos a describir la necesidad o no de seguimiento tras el ECO-PAAF diagnóstico, según las categorías de Bethesda, ya descritas en capítulo 4.

PROBABLEMENTE MALIGNO	PROBABLEMENTE BENIGNO
<ul style="list-style-type: none"> • Sólido • Hipoecoico • Ausencia de halo • Márgenes irregulares-infiltrantes • Más alto que ancho • Aumento de vascularización • Microcalcificaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulo quístico o esponjiforme • Iso o hiperecogénico • Presencia de halo

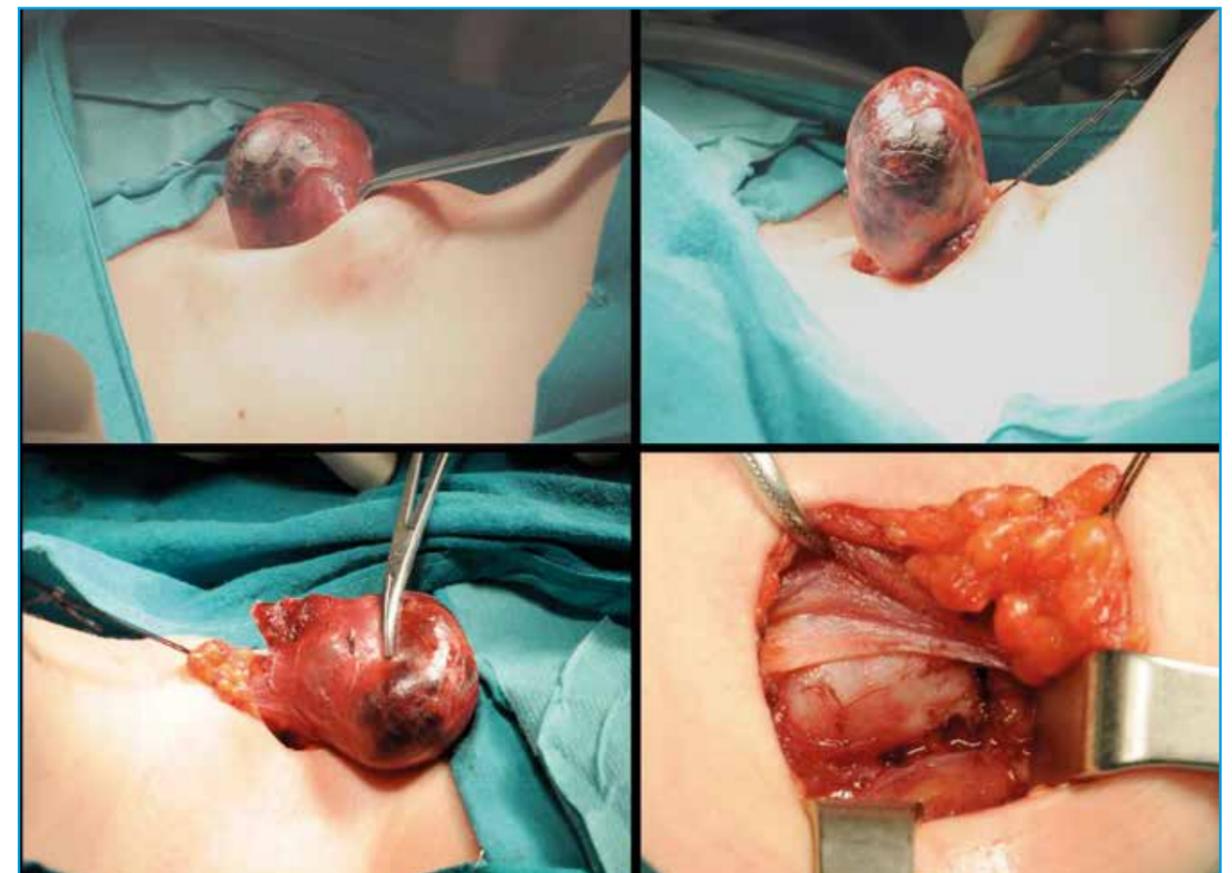


Figura 10.1. Hemitiroidectomía izquierda en paciente con nódulo tiroideo. Se aprecia el gran tamaño del mismo. Tras la exéresis, se puede ver el trayecto del nervio recurrente izquierdo en el surco traqueo – esofágico.

CATEGORÍA 1. NO DIAGNÓSTICA O INSATISFACTORIA

Hay consenso en todas las guías en repetir la ECO-PAAF (ATA grado recomendación A / AACE nivel de evidencia 3, grado recomendación B). Pero si en esta segunda punción persiste el resultado no diagnóstico, en las guías hay discrepancias, como se detalla en la tabla 10.2.

Como no hay consenso en la literatura, nosotros decidimos seguir las guías que presentan mayor nivel de evidencia en sus recomendaciones: la guía ATA (American Thyroid Association) (3), la guía AACE/AME/ETA (American Association of Clinical Endocrinologists / Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association) (4) y la guía NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (11). Como ya hemos comentado,

Tabla 10.2. Seguimiento del nódulo tiroideo no diagnóstico (categoría 1).		
	Intervalo de revisión / Procedimiento	Grado de recomendación
ATA (3)	- Si quístico: seguimiento (clínica + eco) - Si sólido: cirugía diagnóstica	B
AACE/ AME/ ETA (4)	- Si quístico: seguimiento - Si sólido: cirugía diagnóstica (si eco favorable, de forma excepcional, seguimiento)	C
NCCN (11)	- Si quístico: seguimiento (clínica + eco) - Si sólido: cirugía diagnóstica	2A
BTA (6)	- Si clínica/eco favorable: seguimiento - Si clínica/eco desfavorable: repetir de nuevo eco-PAAF	B
KSThR (9)	- Si clínica/eco favorable: repetir de nuevo eco-PAAF 6-12 meses - Si clínica/eco desfavorable: repetir de nuevo eco-PAAF 3-6 meses	-
IKNL (12)	- Repetir eco-PAAF máximo 2 veces - Si dudas: cirugía diagnóstica	-

NOTA: para hacer más comprensible la tabla, las siglas de estas guías aparecen explicadas en la referencia bibliográfica correspondiente.

en primer lugar se debe repetir la ECO-PAAF y si persiste el resultado no diagnóstico, se valoran las características clínicas y ecográficas. Si la lesión es quística, realizamos seguimiento clínico y ecográfico. Si la lesión es sólida, realizamos una cirugía diagnóstica (hemitiroidectomía).

CATEGORÍA 2. BENIGNO

Casi la totalidad de los autores están de acuerdo que en esta categoría diagnóstica hay que realizar seguimiento, para evitar la tasa de falsos negativos ya comentada. Esto simplifica las cosas, pues ocupa aproximadamente el 70% de todas las citologías del nódulo tiroideo. Pero en lo que no hay consenso es en el intervalo de seguimiento, ni en qué procedimientos hay que emplear. Resumimos los seguimientos propuestos por las diferentes guías en la tabla 10.3.

Como no hay consenso en la literatura, nosotros decidimos seguir las recomendaciones de la guía ATA (3). Seguimiento cada 6-18 meses con ecografía. Si permanece estable, se plantea un seguimiento variable cada 3-5 años (grado de recomendación C).

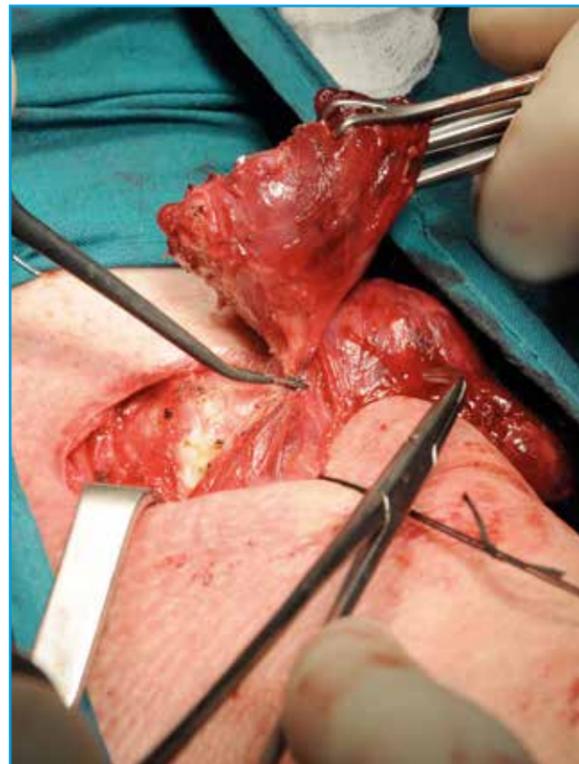


Figura 10.2. Tiroidectomía total en paciente con nódulos tiroideos bilaterales.

Tabla 10.3. Seguimiento del nódulo tiroideo benigno (categoría 2).			
	Intervalo de revisión	Procedimiento	Grado de recomendación
ATA (3)	- 6-18 meses. - Si estable, revisión cada 3-5 años	Clínica + Eco	C
AACE/ AME/ ETA (4)	- 6-18 meses	Clínica + Eco + TSH + considerar PAAF de rutina	C
NCCN (11)	- 6-12 meses durante 1-2 años - Si estable, revisión cada 3-5 años	Clínica + Eco	2A
BTA (6)	- No recomienda seguimiento - Correlacionar con clínica y eco	-	C
KSThR (9)	- < 1 cm: no seguimiento - > 1 cm: a los 2 años (si estable, revisión cada 3-5 años) - Si > 2 cm: repiten siempre PAAF	Clínica + Eco + PAAF (si > 2 cm)	-
IKNL (12)	- 6 meses	Clínica	-

NOTA: para hacer más comprensible la tabla, las siglas de estas guías aparecen explicadas en la referencia bibliográfica correspondiente.

CATEGORÍA 3 (ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO O LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO) Y CATEGORÍA 4 (LESIONES SOSPECHOSAS DE NEOPLASIA FOLICULAR / NEOPLASIA FOLICULAR)

El problema que hemos encontrado en las guías, es que en muchas de ellas (ATA, AACE, BTA) incluyen la categoría 3 y 4 de la clasificación de Bethesda en la misma categoría citológica. Por tanto, la interpretación y las conclusiones que se pueden extraer, nos pueden inducir a error. Vamos a tratar de resumirlas en la tabla 10.4. La mayoría de los autores recomiendan, en primer lugar, repetir la ECO-PAAF.

Aunque los niveles de evidencia y los grados de recomendación no son muy buenos, decidimos seguir las recomendaciones de la guía ATA (3) y de la AACE (4). Por tanto ante citología de categoría 3 y 4, nos decantamos, tras repetir la ECO-PAAF, por realizar una cirugía diagnóstica. Como alternativa y en casos seleccionados, se puede hacer seguimiento, marcadores moleculares / inmunohistoquímicos (que en nuestro medio no son posibles) o empleo de PET-TC ¹⁸F-FDG (descrito en capítulo 5).

CATEGORÍA 5 (NÓDULOS SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD) Y CATEGORÍA 6 (NÓDULOS MALIGNOS)

En estas categorías no es necesario el seguimiento, pues todas las guías coinciden en que es preciso la cirugía, con altos grados de recomendación (ATA grado recomendación A / AACE nivel de evidencia 3 y grado de recomendación A).

Actualmente algunos autores recomiendan alternativas a este tratamiento quirúrgico, en casos muy seleccionados. El incremento del número de pacientes en proceso diagnóstico mediante PAAF ha llevado a un aumento notable del número de casos que acaban en cirugía y que al analizar la pieza quirúrgica son diagnosticados de microcarcinomas papilares (13). Por otro lado, las consecuencias reales que sobre la supervivencia acarrearán el diagnóstico y tratamiento de los microcarcinomas sigue siendo un asunto controvertido y sin consenso claro. Algunos autores propugnan tratarlos con técnicas parciales (13, 14) dependiendo de factores asociados (15), o incluso la observación y seguimiento de estos pacientes sin cirugía (16).

Tabla 10.4. Seguimiento del nódulo tiroideo de categoría 3 y 4.		
	Intervalo de revisión / Procedimiento	Grado de recomendación
ATA (3)	- Categoría 3: cirugía diagnóstica	C
	- Categoría 4: cirugía diagnóstica	C
	- Alternativa: marcadores moleculares / inmunohistoquímicos	C
	- Alternativa: PET-TC 18F-FDG	I
AACE/ AME/ ETA (4)	- Categoría 3: cirugía diagnóstica	B
	- Categoría 4: cirugía diagnóstica	B
	- Alternativa: seguimiento si clínica/eco favorables	D
	- Alternativa: marcadores moleculares / inmunohistoquímicos	D
NCCN (11)	- Alta sospecha malignidad (3 y 4): cirugía diagnóstica	2A
	- Baja sospecha malignidad (3 y 4): seguimiento o empleo de los marcadores moleculares / inmunohistoquímicos	2B
BTA (6)	- Thy3a (atipia) : seguimiento (eco +/- PAAF)	C
	- Thy3f (neoplasia folicular): cirugía diagnóstica	C
	- Alternativa: decisión por equipo multidisciplinar	C
	- Alternativa: marcadores moleculares / inmunohistoquímicos	D
KSThR (9)	- Categoría 3, >1 cm y eco favorable: eco-PAAF/1-1,5 años	-
	- Categoría 3, >1 cm y eco sospechosa: eco-PAAF/6-12 meses	-
	- Categoría 4: cirugía diagnóstica	-
IKNL (12)	- Si categoría 3: repetir PAAF 2 veces máximo. Si dudas, cirugía diagnóstica	-
	- Si categoría 4: cirugía diagnóstica	-
GAES (20)	- Si categoría 3: cirugía diagnóstica	-
	- Si categoría 4: cirugía diagnóstica	-

NOTA: para hacer más comprensible la tabla, las siglas de estas guías aparecen explicadas en la referencia bibliográfica correspondiente.

OTRAS SITUACIONES

Nódulos tiroideos que no han sido puncionados

Como ya se explicó en el capítulo 6 de esta monografía, las guías hacen unas recomendaciones de indicación de ECO-PAAF, basadas en características clínicas y ecográficas de los nódulos tiroideos. En los casos que presentan rasgos de benignidad y que no han

precisado PAAF, las guías los consideran nódulos benignos y hacen las mismas recomendaciones en el seguimiento que para la categoría 2.

Nódulos tiroideos de gran tamaño

En los nódulos de mayor tamaño (más de 3-4 cm de diámetro), algunos autores aconsejan cirugía diagnóstica (3, 7, 8, 11, 17) en vez de seguimiento, a pesar de que el resultado de la PAAF haya sido

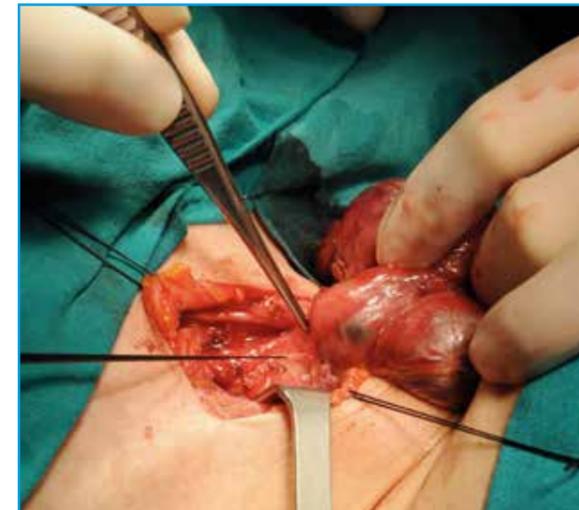


Figura 10.3. Tiroidectomía total en paciente con nódulos tiroideos bilaterales. El neuroestimulador señala el trayecto del nervio recurrente izquierdo.

benigno, debido a que en estos casos, la tasa de falsos negativos observada es notablemente mayor.

Nódulos quísticos aspirados

Los pacientes con nódulos quísticos cuyo componente ha sido aspirado, pueden requerir nuevas aspiraciones que en muchos casos son terapéuticas. Si los nódulos son hemorrágicos, es recomendable esperar 4 semanas antes de una nueva PAAF para que el contenido hemático pueda reabsorberse (17, 18, 19). En los casos recurrentes (las guías no especifican el número de aspiraciones), puede ser recomendable plantearse la cirugía (ATA grado de recomendación B) (3) (NCCN grado de recomendación 2A) (11), teniendo presente otras alternativas con eficacia variables y no disponibles en todos los centros (inyección percutánea de etanol (3), ablación térmica guiada por ECO y la fotocoagulación intersticial por láser (4)).



Figura 10.4. Pieza quirúrgica de una tiroidectomía total en paciente con nódulos tiroideos bilaterales.

Nódulos múltiples

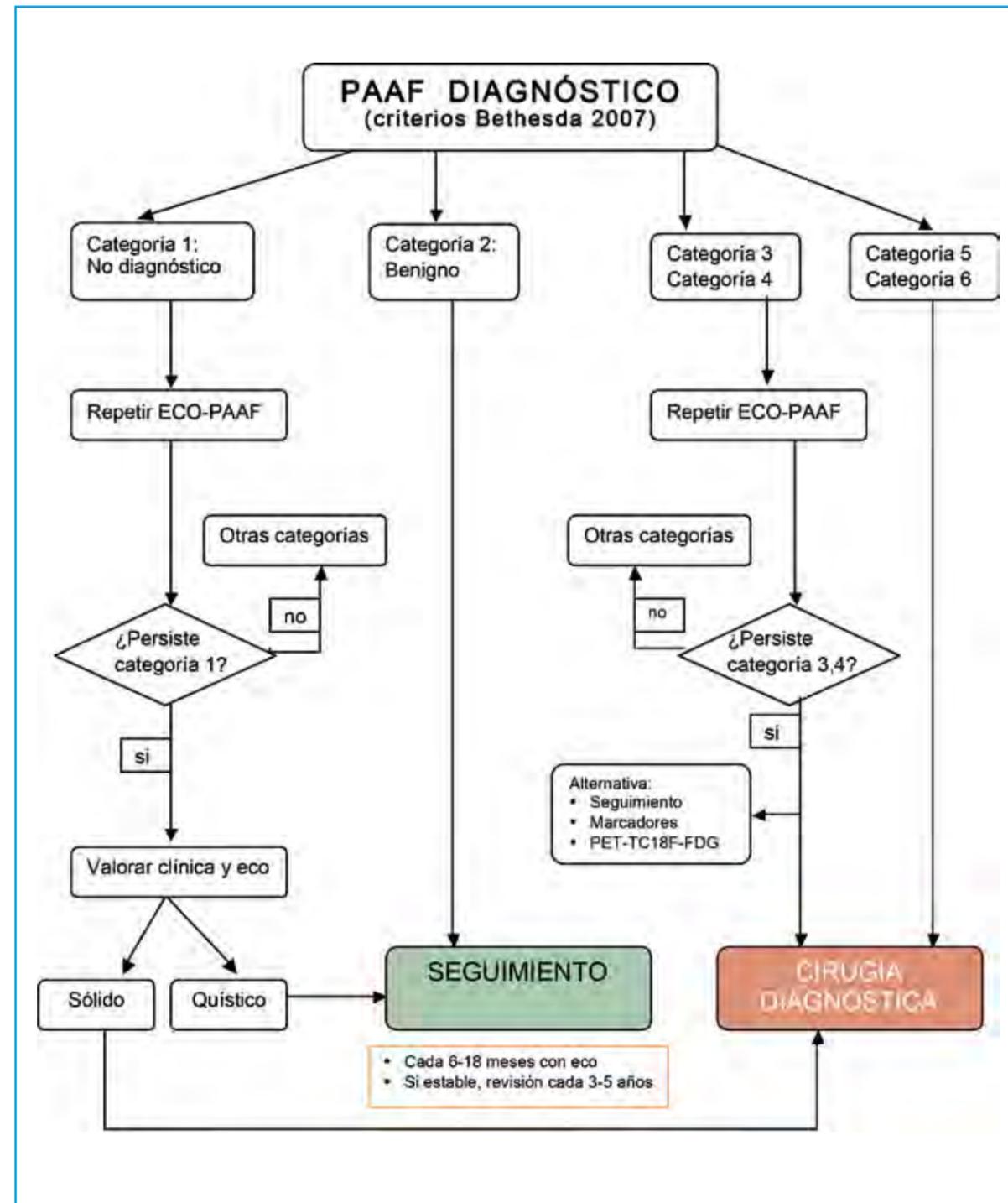
Los pacientes con nódulos múltiples presentan el mismo riesgo de malignidad que los nódulos simples (1, 3, 9). Por otro lado, otros estudios indican que la probabilidad de malignidad del bocio multinodular disminuye conforme aumenta el número de nódulos (1, 3). En términos generales, nos fijaremos para el seguimiento de estos casos en los mismos criterios establecidos para los nódulos simples.

Terapia supresora de TSH

En general es poco recomendada (3, 4) incluso la guía ATA tiene un grado de recomendación F (fuertemente en contra). Solo es útil en casos específicos de regiones con muy baja ingesta de yodo. Pero los resultados discretos (<25% de eficacia para la reducción de un 50%) y sobre todo los riesgos de la terapia a nivel cardíaco y óseo, aconsejan poco su uso.

ALGORITMO DE SEGUIMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO

En el siguiente algoritmo presentamos una propuesta de seguimiento de los pacientes con nódulos tiroideos tras su diagnóstico inicial:



BIBLIOGRAFÍA

1. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):329-349.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-665.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11):1167-1214.
4. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
5. Levine R. Current Guidelines for the Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2012; 18(4):596-599.
6. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrad GE et al. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81(Suppl1):1-122.
7. Wharry LI et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer?. *World J Surg*; 38:614-621.
8. McCoy KL et al. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4cm in size. *Surgery*. 2007; 142:837-844.
9. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. (Korean Society of Thyroid Radiology [KSThR]; Korean Society of Radiology). *Korean J Radiol*. 2011; 12:1-14.
10. <http://www.thyroid.org/thyroid-physicians-professionals/calculators/thyroid-with-nodules/>.
11. National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma, version 2.2014. www.nccn.org/professionals/physical_gls/PDF/thyroid.pdf. Accessed Ene 2015.
12. Integraal Kankercentrum Nederland. Thyroid Carcinoma. Nation-wide guideline, Version 1.0 (2007) Working group Thyroid carcinoma.
13. Ito Y. et al. Long-term Follow-up for Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Treated as Benign Nodules. *Anticancer Res*. 2007; 27:1039-1044.
14. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008; 144(6):980-988.
15. Yu XM, et al. Should All Papillary Thyroid Microcarcinomas Be Aggressively Treated? An Analysis of 18,445 Cases. *Ann Surg*. 2011; 254(4):653-660.
16. Ito Y, et al. An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients. *W J Surg* 2010; 34(1):28-35.
17. Huang T, Lai J, Wu M, Chen S, Wu C, Tam K. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC Medicine*. 2013; 11:91.
18. Menendez E et al. Value of repeated fine needle aspiration cytology in patients with nodular goiter. *Act Cytol*. 2007; 51:850-852.
19. Ross DS, Cooper DS. Cystic thyroid nodules. 2014. www.uptodate.com.
20. Musholt TJ, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for surgical treatment of benign thyroid disease. *Langebecks Arch Surg* (2011) 396: 639-649.

11.

Nódulo tiroideo en el embarazo y la infancia

Alonso Poza A; Diéguez Fernández B; Ramos G^a-Serrano FJ.
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Sureste.
Arganda del Rey. Madrid.

NÓDULO TIROIDEO Y EMBARAZO

Las peculiaridades propias de la gestación están en relación con cambios en la prevalencia de los nódulos, su tamaño y crecimiento, así como las indicaciones de tratamiento, especialmente el quirúrgico.

Epidemiología

Está descrito que durante el embarazo es frecuente la aparición de nuevos nódulos tiroideos, hasta en el 20% de las pacientes. También es frecuente que aumente el volumen de los ya existentes (hasta un 50% su tamaño) (1). Este riesgo también se ve favorecido tanto por la edad como por el incremento del número de gestaciones. No obstante, generalmente los nódulos vuelven al tamaño basal tras el parto (2).

Datos epidemiológicos sugieren que el bajo consumo de yodo predispone al desarrollo de nódulos en el tiroides. Por ello es muy aconsejable tomar suplementos de yoduro potásico durante toda la gestación. Adicionalmente, con esta medida se protege contra la aparición de hipotiroidismo en la madre y en el feto, además de proporcionar al feto el yodo necesario para que sintetice sus hormonas tiroideas.

Diagnóstico clínico del nódulo tiroideo durante la gestación

Cada vez existen un mayor número de evidencias que apoyan la conveniencia de llevar a cabo un cribado de función tiroidea y un examen físico cervical tan pronto como la mujer conozca la noticia de su embarazo (3). El beneficio que supone corregir disfunciones tiroideas detectadas durante el primer trimestre de gestación supera ampliamente el coste de su cribado (4).

Si se detecta un nódulo tiroideo durante el embarazo, su manejo será similar al de los nódulos tiroideos en no embarazadas, ya mencionado en los capítulos correspondientes de esta monografía, con alguna

excepción que comentaremos posteriormente. La guía AACE lo aconseja con un nivel de evidencia 3 y un grado de recomendación C (5).

El descubrimiento de un nódulo tiroideo durante el embarazo aconseja llevar a cabo una detallada historia clínica. Habrá que descartar antecedentes familiares de patologías tiroideas, antecedentes personales (especialmente el consumo de yodo, radiación previa, etc.). También es primordial realizar una exploración cervical completa.

La recomendación general de determinar la función tiroidea en todo paciente con nódulos en el tiroides también rige para la embarazada (6). Por ello, ante una mujer gestante con un nódulo tiroideo, se debe realizar un estudio funcional mediante la determinación de TSH y T4 libre. El resto de determinaciones analíticas (tiroglobulina, calcitonina, anticuerpos antitiroideos, etc.) tampoco se recomiendan de rutina.

En el caso de confirmar las alteraciones morfológicas en la exploración, se deberá llevar a cabo una ecografía tiroidea. Los rasgos ecográficos que orientan a malignidad son los mismos que los ya descritos para no embarazadas en el capítulo 3 de esta monografía. Si fuese preciso, se puede completar el estudio con una PAAF (Punción-Aspiración con Aguja Fina), que puede llevarse a cabo en cualquier momento de la gestación. Actualmente, la clasificación citológica más extendida es la recomendada por el sistema de Bethesda (7), ya descrito en el capítulo 4.

La gammagrafía lógicamente está contraindicada durante el embarazo (AACE con un nivel de evidencia 2 y grado de recomendación A) (5). Sin embargo, la información disponible señala que la realización involuntaria de una gammagrafía antes de la semana 12 de gestación no parece que lesione el tiroides del feto (1). La guía ATA recomienda realizar PAAF en nódulos tiroideos de embarazadas eutiroideas e hipotiroideas. En cambio, para embarazadas con TSH suprimido tras el

primer trimestre, puede diferirse la PAAF hasta después del parto, cuando se pueda realizar una gammagrafía (grado de recomendación C) (6).

El estudio del nódulo tiroideo durante el embarazo, será similar al de los nódulos tiroideos en no embarazadas, excepto la prohibición del uso de la gammagrafía.

Tratamiento del nódulo tiroideo durante la gestación

El tratamiento del nódulo tiroideo durante el embarazo será similar al explicado en no embarazadas, que ya hemos descrito en profundidad en los capítulos 8 y 9, con alguna peculiaridad que comentamos a continuación. Como breve resumen, una vez establecido el diagnóstico (clínico, ecográfico o citológico) del nódulo tiroideo, se procederá a su seguimiento o tratamiento dependiendo de las características encontradas:

- Resultado no diagnóstico (categoría Bethesda 1): repetir ECO-PAAF.
- Nódulo tiroideo benigno (categoría Bethesda 2): en principio no precisan tratamiento ni especial seguimiento durante el embarazo, solo el habitual del nódulo tiroideo (exploración y ecografía de control). Si durante este seguimiento se observa un crecimiento significativo del nódulo y/o cambios ecográficos sugerentes de malignidad, se deberá repetir la PAAF guiada por ecografía. (AACE con un nivel de evidencia 3 y grado de recomendación C) (5). Por tanto, ante características ecográficas o citológicas sugerentes de malignidad o en caso que el nódulo provoque síntomas compresivos, será necesaria la intervención quirúrgica. Recordar que durante el embarazo no está recomendado tratar el bocio nodular con dosis suprafisiológicas de levotiroxina, (AACE con un nivel de evidencia 3 y grado de recomendación C) (5), ya que la supresión de la secreción de TSH podría generar efectos adversos no buscados tanto en la madre como en el feto (8).
- Nódulos con PAAF indeterminada (categorías 3, 4 y 5 de Bethesda) o maligna (categoría 6): en principio requieren intervención quirúrgica, en unos casos diagnóstica y en otros como tratamiento.

El problema se plantea en la elección del momento de la tiroidectomía. Se debe tener en cuenta que casi siempre existe un conflicto o dilema ético entre

el tratamiento óptimo de la madre y el bienestar fetal. La decisión de cuál es la mejor opción terapéutica conviene tomarla en el seno de un equipo multidisciplinar que incluya endocrinólogo, cirujano, obstetra y neonatólogo.

Si el tratamiento del nódulo tiroideo durante el embarazo presenta indicación quirúrgica, normalmente se puede posponer la intervención al postparto. Si es imprescindible la tiroidectomía, se recomienda practicarla en el segundo trimestre del embarazo.

Cabría esperar que el embarazo favoreciera la aparición y crecimiento de nódulos malignos dado el déficit de yodo relativo que experimenta la madre, el incremento de factores de crecimiento, la aparición de hormonas con actividad estimuladora similar a la de la TSH y los niveles altos de estrógenos. A pesar de estas circunstancias, la mayoría de los estudios, incluida la guía ATA, indican que el embarazo no empeora el pronóstico de las mujeres diagnosticadas de cáncer diferenciado de tiroides (6, 9, 10, 11, 12). Solo en uno de los 7 estudios publicados que han abordado esta cuestión, se ha detectado mayor riesgo de persistencia/recurrencia de enfermedad en las mujeres diagnosticadas durante el embarazo o durante el año tras el parto (13). Este hallazgo se relacionó con la presencia de altos niveles de expresión del receptor de estrógenos en las células tumorales tiroideas. No obstante, el número de pacientes del estudio fue pequeño y poco representativo.

Por tanto, y como recomendación general, la tiroidectomía se puede posponer en la mayoría de las pacientes embarazadas hasta el postparto, sin que empeore el pronóstico del cáncer (ATA con grado recomendación C / AACE nivel de evidencia 3 y grado de recomendación C) (1, 5, 6). En estos casos se recomienda iniciar tratamiento supresor con levotiroxina buscando unas concentraciones de TSH en el límite inferior de la normalidad (ATA con grado recomendación C) (6). En el seguimiento se deben determinar las concentraciones circulantes de TSH y T4 libre cada mes y realizar una ecografía y análisis de tiroglobulina trimestralmente. Debido a esta demora en el tratamiento y a la ansiedad que puede provocar en la paciente, algunos autores argumentan que no sería imprescindible realizar PAAF en nódulo tiroideos de embarazadas, a no ser que se presentaran rasgos clínicos o ecográficos muy desfavorables.



Tabla 11.1. Indicación quirúrgica del nódulo tiroideo en el embarazo.

- Histología agresiva (carcinoma anaplásico, pobremente diferenciado, etc.)
- Enfermedad localmente avanzada
- Metástasis ganglionares cervicales o metástasis a distancia
- Crecimiento significativo del nódulo (>50% de volumen o >20% diámetro)
- Síntomas compresivos graves

Solo en ciertas circunstancias, se recomienda la tiroidectomía durante el embarazo, como se resume en la tabla 11.1. Otra opción es no esperar, asumiendo el riesgo de interrupción del embarazo.

La cirugía siempre se aconseja practicar, en la medida de lo posible, en el segundo trimestre pues comporta un menor riesgo para la madre y para el feto (14). La cirugía en el primer trimestre implica un riesgo inasumible de aborto espontáneo y alteración de la organogénesis y por otro lado, la intervención realizada durante el tercer trimestre supone un mayor riesgo de nacimiento pretérmino. No obstante, si finalmente se interviene durante el embarazo, debe tenerse en cuenta que las tasas de complicaciones postquirúrgicas en embarazadas son mayores que en no embarazadas.

No comentaremos el manejo del cáncer de tiroides durante el embarazo, pues no es objeto de esta monografía.

NÓDULO TIROIDEO EN LA INFANCIA

Los nódulos tiroideos palpables en niños son menos frecuentes que en adultos, y clásicamente se ha pensado que la prevalencia de malignidad es mayor. Quizá pueda ser debido, entre otros factores, a la mayor sensibilidad de la glándula tiroides de los niños a los efectos carcinógenos de la radiación, a la presencia de los síndromes genéticos ya explicados en el capítulo 2 de esta monografía (MEN2 o Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2, síndrome de Gardner, Cowden, Carney, Werner, etc.). También se pueden ver en niños con quistes del conducto tirogloso (15), y en niños con bocio congénito (16), debido a la estimulación crónica de la TSH.

Epidemiología

Los nódulos tiroideos palpables en niños son dos o tres veces menos frecuentes que en adultos (aproximadamente un 2%) (17). En estudios de seguimiento a 20 años, los nódulos tiroideos estaban presentes en un 0,45% de los mismos sujetos, mostrando que dichos nódulos desaparecían en el 75% de los niños (18).

Muchos estudios han encontrado una prevalencia de malignidad dos o tres veces mayor que en el adulto (entre un 10-50%) (19, 20, 21). En cambio, otras series, como el informe del registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) que incorporan un total de 1753 pacientes pediátricos con cáncer de tiroides desde 1973 hasta 2004, encuentran una frecuencia de malignidad similar o menor que la de los adultos (22). Lo que si confirma este último estudio, es una incidencia creciente de cáncer de tiroides en niños (aumenta un 1% por año en las nuevas generaciones) (23).

Diagnóstico clínico del nódulo tiroideo durante la infancia

El nódulo tiroideo en la infancia suele presentarse como una masa asintomática y su diagnóstico e indicaciones de PAAF son similares a las realizadas en los adultos (ATA grado recomendación A, AACE nivel evidencia 3 y grado de recomendación C) (5, 6). Aunque en niños deberemos estar más atentos a rasgos clínicos y pruebas de laboratorio orientadas a descartar los síndromes genéticos ya mencionados. Además, la mayoría de los niños con nódulos tienen una función tiroidea normal.

Tratamiento del nódulo tiroideo durante la infancia

Hace unos años, debido a la idea de que muchos nódulos tiroideos en niños son cánceres de tiroides, se tenía mayor tendencia a la resección quirúrgica. Sin embargo, a medida que crece la experiencia con la PAAF, se están empezando a manejar de una forma similar a los adultos (ATA grado de recomendación A) (6).

Lo que si que está demostrado es que los niños con cáncer de tiroides tienden a presentarse con enfermedad avanzada al diagnóstico en comparación con los adultos (24, 25). Presentan mayor proporción de metástasis linfáticas (71-90%) y a distancia (10-30%), mayor tendencia a extensión extracapsular con invasión de tejidos cercanos (20-60%), así como mayor tasa de recurrencia en las primeras

décadas después del diagnóstico. A pesar de estas características, los niños con cáncer de tiroides tienen buen pronóstico, con tasas de supervivencia mayores que en el adulto (91% en seguimientos a 30 años).

Aunque el cáncer de tiroides no es objeto de esta monografía, simplemente apuntar que la proporción del tipo histológico es similar a la del adulto, como afirma el registro SEER con los 1753 casos de cáncer de tiroides infantil (23). El más frecuente es el carcinoma papilar (83%), que en niños tiende a ser multifocal. Por ello, la tiroidectomía total es el tratamiento de elección (26). Un análisis reciente de 1199 pacientes encontró que las complicaciones quirúrgicas fueron más altas en niños que en adultos (27), por lo que es importante que la cirugía en niños sea realizada por un cirujano experimentado de tiroides (28).

En el carcinoma medular de tiroides, el tratamiento de elección es la tiroidectomía. Incluso en pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar este carcinoma, debido a mutaciones del protooncogén RET, se recomienda tiroidectomía total “profiláctica” en la primera infancia y la niñez temprana (29).

Cuando es necesario practicar una tiroidectomía en niños con nódulos tiroideos, suelen presentar mayores tasas de complicaciones quirúrgicas que en adultos, por lo que es importante que la cirugía en niños sea realizada por un cirujano experimentado de tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum Thyroid. 2011; 2110:1081–1125.
2. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC. Low The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 873:1010–1014.
3. Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston area medical center. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 969:E1452–E1456.
4. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab. 2012;975;1536–1546.
5. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract. 2010; 16 (Suppl 1):1-43.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, *et al.* Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167-1214.
7. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond Acta Cytol. 2011; 551;4–12.
8. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA. 1990; 26411:1422–1425.
9. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994; 12011:1191–1193.
10. Yasmeeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, Danielsen B, *et al.* Thyroid cancer in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 911:15–20.
11. Nam KH, Yoon JH, Chang HS, Park CS. Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. J Surg Oncol. 2005; 913:199–203.
12. Monroy-Lozano BE, Hurtado-Lopez LM, Zaldivar-Ramirez FR, Basurto-Kuba E. Clinical behavior of thyroid papillary cancer in pregnancy: Optimal time for its treatment. Ginecol Obstet Mex. 2001; 69: 359–362.
13. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, Colombo C, Vicentini L, Dazzi D, *et al.* Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Eur J Endocrinol. 2010; 1621:145–151.
14. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995; 241:41–71.
15. Pellegriti G, Lumera G, Malandrino P, *et al.* Thyroid cancer in thyroglossal duct cysts requires a specific approach due to its unpredictable extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:458.
16. Alzahrani AS, Baitei EY, Zou M, Shi Y. Clinical case seminar: metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:740.
17. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, *et al.* Thyroid nodularity in children. JAMA. 1975; 233:1069.
18. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, *et al.* Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am J Med. 1991; 91:363.
19. Kirkland RT, Kirkland JL, Rosenberg HS, *et al.* Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. Pediatrics. 1973; 51:85.
20. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. a 35-years experience. Horm Res. 1999; 52:15.
21. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, *et al.* A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3238.
22. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. Endocr Relat. Cancer. 2006; 13:427.
23. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, *et al.* Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res. 2009; 156:167.
24. Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. J Pediatr. 2009; 154:708.
25. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children--a review. J Pediatr Endocrinol Metab. 1997; 10:561.
26. Rachmiel M, Charron M, Gupta A, *et al.* Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19:1377.
27. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, *et al.* Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:3058.
28. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, *et al.* The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. Endocr Rev. 2011; 32:798.
29. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19:565.



