



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

GRADO DE CUMPLIMIENTO Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA PRÁCTICA PARA LA REALIZACIÓN DE PUNCIÓN CON AGUJA FINA DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS DEL HOSPITAL LOZANO BLESA

LEVEL OF COMPLIANCE AND UPDATE OF THE LOZANO BLESA HOSPITAL FINE NEEDLE
ASPIRATION OF THYROID NODULES GUIDELINE

Autor

BORJA NAVAS DÍAZ

Director

MIGUEL ÁNGEL DE GREGORIO ARIZA

Facultad de Medicina
Curso 2015-2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	7
Muestreo	7
Análisis estadístico.....	8
Revisión bibliográfica.....	10
RESULTADOS	12
Grado de cumplimiento de la guía	12
Actualización de la guía	17
DISCUSIÓN	26
Grado de cumplimiento de la guía	26
Actualización de la guía	30
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

Objetivo: El nódulo tiroideo es un hallazgo sumamente frecuente. Dada la existencia de múltiples guías acerca de su manejo, se elaboró en 2009 una guía propia del Hospital Lozano Blesa. Desde 2011 no se ha revisado, por lo que se hace necesario actualizarla y comprobar su grado de cumplimiento.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo transversal, recogiendo una muestra de 100 pacientes. Se comparó el manejo en la práctica con lo teóricamente recomendado por la guía del hospital. Además, se determinó la significancia estadística con las pruebas T-student, U de Mann Whitney y X² para establecer los factores de riesgo de obtener una citología maligna en nuestra población y compararlos con los descritos en la guía.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, aplicando la escala de la American Thyroid Association (ATA) para evaluar el grado de recomendación.

Resultados. Se obtuvieron un 74% de punciones diagnósticas, porcentaje notablemente superior al esperado. Hay ciertos casos en los que se actúa de forma contraria a la guía: un 14% de pacientes no tienen medida la TSH, a un 18% de los pacientes con TSH baja no se les realizó gammagrafía, 4 gammagrafías fueron informadas como nódulos calientes pero se puncionaron, el 35% de los resultados Bethesda I no tienen una segunda punción. En el controvertido Bethesda III, se optó en todos los casos por cirugía. A un 87% de los pacientes se les realizaron dos ecografías, una para evaluar la idoneidad de punción y otra segunda justo antes de la punción, siendo las primeras informadas de forma mucho más completa. Únicamente la edad demostró ser un factor de malignidad significativo ($p < 0.05$). La ATA propone unos criterios ecográficos objetivos para tomar la decisión de puncionar, así como para su seguimiento. El sistema Bethesda ha demostrado su utilidad en cuanto a la actitud a seguir y a establecer una sistemática uniforme de informar las citologías.

Conclusión. Se identifican los puntos fuertes y débiles en el cumplimiento de la guía. Se propone la actualización de la misma teniendo en cuenta el grado de evidencia y viabilidad de las recomendaciones expuestas. Existen además una serie de aspectos

que no poseen todavía suficiente evidencia, pero podrían tenerla en un futuro próximo.

Palabras clave: nódulo tiroideo, punción, guía del Hospital Lozano Blesa, gammagrafía, TSH, Bethesda.

ABSTRACT

Background. Thyroid nodules are a very common clinical problem. Since there are many different guidelines for their management, Lozano Blesa Hospital made in 2009 a new one. It has not been reviewed since 2011, so it is necessary to update it and check the level of compliance.

Methods. A cross-sectional observational study was carried out. A sample of 100 patients was taken. The management in practice was compared with the hospital guideline recommendations. Moreover, the significance of risk factors for obtaining a malignant cytology was studied with T-student, Man-Whitney and X2 tests.

A systematic review was made, using the American Thyroid Association (ATA) grading of recommendation scale.

Results. 74% of the aspirations were successful, which is more than expected. There are certain cases in which the guideline is not followed: 14% of the patients did not have their TSH measured, 18% of patients with low TSH levels did not have a scintigraphy done, 4 scintigraphies were reported as hyperfunctioning nodules but an aspiration was performed, 35% of Bethesda I nodules were not aspirated again. Every time the controversial Bethesda III was obtained, the patient underwent surgery. 87% of the patient had two ecographies done, one to decide whether the nodule was eligible for aspiration and a second one just before the aspiration. First ecography reports were much more complete. Only age demonstrated to be a significant risk factor ($p > 0.05$). ATA proposes objective sonographic patterns which lead into both the decision of aspirating and control. Bethesda system has demonstrated to be useful in terms of managing nodules and setting a consistent way of reporting cytologies .

Conclusion. Strong and weak points were identified. A guideline update is recommended, taking into account the level of evidence and feasibility of these recommendations. There are also some items without enough evidence yet, but might have it in the foreseeable future.

Key words: thyroid nodule, fine needle aspiration, Lozano Blesa Hospital guideline, scintigraphy, TSH, Bethesda.

INTRODUCCIÓN

El término nódulo tiroideo hace referencia a cualquier crecimiento anormal de las células tiroideas que forman un tumor. La mayoría se corresponden con procesos benignos, pero una pequeña parte de ellos son verdaderos cánceres de tiroides.

El nódulo tiroideo es un hallazgo clínico muy frecuente, siendo su prevalencia del 5% en las mujeres y del 1% en el caso de los hombres (1, 2), en zonas con un aporte de yodo suficiente, como es mayoritariamente el caso de España.

Detrás de estos nódulos, se halla un cáncer en el 7-15% de los casos, aunque la probabilidad pre-test varía mucho dependiendo de la existencia o no de factores de riesgo (3, 4).

La incidencia de cáncer de tiroides en España se encuentra en 5/100000 para las mujeres y 1.9/100000 en hombres (5), correspondiéndose más del 90% de ellos con las formas menos agresivas: el papilar y el folicular (6). Estas variantes se dan más frecuentemente en mujeres, mientras que en las agresivas se observa una distribución por sexos similar (7).

Con estos datos, se puede apreciar que, pese a ser un hallazgo clínico sumamente frecuente, la probabilidad de que un nódulo esconda un cáncer no parece altamente alarmante. Sin embargo, la incidencia de cáncer de tiroides se ha casi triplicado en los últimos 35 años, pasando de 4.9/100000 en 1975 a 14.3/100000 en la actualidad y se prevé que continúe este aumento (8). No obstante, se debería considerar si la amplia difusión en los últimos años de la ecografía tiroidea hubiera podido contribuir a esto.

Muchos países han desarrollado a lo largo de los años sus propias guías y consensos, que sin embargo, difieren en ciertos aspectos importantes.

Para dar solución a este asunto y unificar criterios, se realiza en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en 2009 la “Guía práctica para la realización de punción con aguja fina de los nódulos tiroideos” a manos de la unidad de intervencionismo guiado por imagen y el servicio de endocrinología y nutrición (9). En ella se pretende dar respuesta a los supuestos en los que se debe puncionar un nódulo tiroideo y las pruebas de imagen que se deben emplear para su detección. Para ello, toma como principales referencias:

A) Guías:

- “Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer”. *Thyroid* 2009 ; 19 : 1167-1214
- “The American thyroid Association Guidelines Task-Force management for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer”. *Thyroid* 2006; 16:109-142

B) Documentos de Consenso de Sociedades Científicas :

- “European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium”. *Eur. J.Endocr* 2006; 154: 787-803
- “Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions ; a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration state of the Science Conference “ *Diag Cytopathol* 2008 ; 36 : 425-431

Esta guía establece que se debe llevar a cabo una revisión del protocolo cada dos años para actualizarla con la nueva evidencia científica del momento. De este modo, en 2011 se realizó la primera modificación y última hasta la fecha.

Es por esto que, 4 años después, se hace necesaria una nueva revisión, máxime cuando la American Thyroid Association, en cuya guía de 2009 se basaba principalmente la guía del hospital, ha publicado una nueva actualización este mismo año 2016.

Por lo tanto, en este trabajo de fin de grado se identifican dos objetivos:

- Comprobar el grado de cumplimiento de la guía del hospital.
- Actualizar con la evidencia científica actual las recomendaciones de dicha guía.

MATERIAL Y MÉTODOS

El abordaje de este trabajo se ha llevado a cabo en distintas etapas. La primera consistió en una lectura y análisis detallado del protocolo que propone la guía del hospital. Por otra parte, para evaluar el grado de cumplimiento de la misma, se consideró apropiada la realización de un estudio observacional de tipo transversal con pacientes del centro a los que se les hubiera realizado una punción de nódulo tiroideo.

MUESTREO

En un sentido estricto, habría que incluir en el estudio a todos los pacientes con una punción tiroidea desde el 2009 hasta la actualidad. Sin embargo, se ha decidido escoger un conglomerado de pacientes con punción tiroidea entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de junio de 2015 por varias razones. En primer lugar, acotando el tiempo se conseguía una simplificación del muestreo a efectos prácticos. Por otra parte, esta franja de tiempo es lo suficientemente actual como para ser representativa del modo de operar en el servicio hoy en día y a la vez no excesivamente reciente. Una cohorte de pacientes con punciones realizadas únicamente en los últimos meses nos hubiera privado de un dato tan importante como es el hecho de saber si ante una punción no diagnóstica se realizó una segunda punción.

La base de datos del hospital arrojaba 190 resultados para los criterios seleccionados. El objetivo del estudio es analizar una cohorte de 100 pacientes. Así pues, se procedió a seleccionarlos de entre los 190 con una técnica de muestreo aleatorio simple, por la que se numeraba a todos los pacientes del 1 al 190 y se escogía a aquellos con número impar, completando la lista hasta los 100 con los últimos pacientes de la lista. Se realizó sin reposición de elementos, ya que al ser una población no muy grande, las probabilidades de que varios individuos salieran elegidos más de una vez era demasiado alta.

Dentro de los 190 pacientes se excluyó del estudio a:

- Pacientes a los que se les había realizado más de una punción en dicho periodo de tiempo y ya habían sido seleccionados en la cohorte de 100 pacientes.
- Pacientes que, habiendo sido citados en el servicio de radiología intervencionista para la realización de la punción, ésta se desestimó en último momento al comprobar ecográficamente la ausencia de criterios sospechosos que la justificasen.
- Pacientes en los que se llevo a cabo únicamente una punción de adenopatía y no de nódulo tiroideo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez seleccionados los pacientes, se procedió a consultar la intranet del Hospital Clínico Lozano Blesa y el resto del Sector III para obtener la información relevante de cada paciente. Para la recogida de datos, se realiza una tabla Excel que informa de las siguientes variables:

- Sexo
- Edad
- Antecedentes personales o familiares
- TSH pre-punción, en caso de que se haya medido.
- T3 pre-punción, en caso de que se haya medido.
- T4 pre-punción, en caso de que se haya medido.
- Existencia o no de gammagrafía tiroidea previa punción y, en caso de existir, si fue realizada justificada por una TSH baja, por otro motivo que permitió descubrir el nódulo tiroideo en cuestión (incidentaloma), o ninguno de estos dos.
- Tamaño del lóbulo derecho. La mayoría de los ecografistas informa de las tres dimensiones del lóbulo siguiendo el orden: anteroposterior x trasverso x craneocaudal. Sin embargo, no todos lo hacen así, y en ocasiones es difícil interpretar a qué diámetro corresponde cada medida. Consecuentemente, se decide calcular el volumen de cada lóbulo tiroideo expresado en cm^3 , con el

objetivo de facilitar la interpretación de los resultados y el cálculo de parámetros estadísticos.

- Tamaño del lóbulo izquierdo
- Número de nódulos puncionados (no implica que sean los únicos existentes).
- Consistencia de los nódulos puncionados (variable cualitativa ordinal: no informado, solido, mixto de predominio solido, mixto, mixto de predominio quístico, quístico).
- Ecogenicidad de los nódulos puncionados (variable cualitativa ordinal: no informado, hipoecoico, isoecoico, hiperecoico)
- Morfología del nódulo
- Márgenes del nódulo irregulares (variable dicotómica: si o no).
- Calcificaciones en el nódulo, ya sean micro o macrocalcificaciones. (variable dicotómica: si o no)
- Vascularización del nódulo (variable dicotómica: si o no).
- Evolución del nódulo, en caso de que hubiera registros previos.
- Presencia de ganglios sospechosos (variable dicotómica: si o no).
- Clasificación TIRADS, en caso de que se informe siguiendo este método (variable cualitativa ordinal del 1 al 6).
- Informe anatomopatológico
- Categoría según el sistema Bethesda (variable cualitativa ordinal del 1 al 6)
- Futuras intervenciones: repetición de la punción, seguimiento o tiroidectomía
- Resultado anatomopatológico de la nueva punción o biopsia.
- Observaciones

En base a la tabla de datos recogida, se separaron los pacientes en dos grupos en función del resultado de la citología: benigno (Bethesda I y II) y maligno (Bethesda III, IV, V y VI). Se establecieron una serie de hipótesis alternativas para comprobar la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos. Se decide estudiar las variables: sexo, edad, TSH, gammagrafía previa a la punción, número de nódulos puncionados, longitud mayor del nódulo, consistencia del nódulo, ecogenicidad del nódulo, presencia de vascularización, calcificaciones y ganglios linfáticos afectos.

Se realizó un análisis descriptivo utilizando los datos cualitativos expresándose en proporciones y los datos cuantitativos en medias, desviación estándar y mediana. Para determinar significancia estadística se utilizó T-student para comparar medias si presentaban una distribución normal mediante Kolmorov-Smirnov y se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para aquellas variables que no presentaron una distribución normal. Las variables categóricas se aplicó una prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher para determinar significancia. Se determinó un valor de 0,05 para valorar si existiese significancia estadística.

Con los resultados, se procede a sacar conclusiones acerca del grado de cumplimiento de la guía en ésta muestra de pacientes y la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en alguna de las variables, para así comprobar si los factores de malignidad que se señalan en la guía del hospital son representativos de la realidad en nuestro hospital.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Una vez cumplido el primer objetivo del trabajo, se realiza una revisión bibliográfica acerca del manejo del nódulo tiroideo para poder ofrecer una **actualización** de la guía del servicio con la nueva evidencia científica disponible en el momento. Se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura usando como herramienta principal la base de datos Pubmed.

Dado que se manejan datos procedentes de artículos y estudios clínicos de muy distintas fuentes, es necesario dejar plasmado el grado de evidencia científica de cada una de las recomendaciones. Existen para esto multitud de clasificaciones, pero la American Thyroid Association elabora la suya propia en base a otras ya existentes (13–15). Para ello, diferencia entre aquellos estudios acerca de intervenciones terapéuticas de aquellos que estudian test diagnósticos. Puesto que no es objetivo de este trabajo todo lo que concierne al tratamiento del nódulo tiroideo, únicamente se expone a continuación una tabla que recoge los distintos grados de recomendación y evidencia científica de los test diagnósticos. A lo largo de los apartados de resultados y

discusión se utilizará esta sistemática para catalogar cada uno de los estudios a los que se haga referencia.

<i>Recomendación y grado de evidencia</i>	<i>Calidad metodológica</i>	<i>Interpretación</i>
---	-----------------------------	-----------------------

Recomendación fuerte

Evidencia de alta calidad	Evidencia proveniente de uno o más estudios bien diseñados de precisión diagnóstica (observacionales transversales) o revisiones sistemáticas/metaanálisis de dichos estudios (sin limitaciones de validez interna ni externa.	Implica que el test se puede ofrecer a la mayoría de pacientes en la mayoría de situaciones sin reservas.
Evidencia de calidad media	Evidencia proveniente de estudios transversales de precisión diagnóstica, con una o más posibles limitaciones menores de validez interna o externa.	Implica que el test se puede ofrecer a la mayoría de pacientes en la mayoría de situaciones sin reservas.
Evidencia de baja calidad	Evidencia proveniente de estudios de precisión diagnóstica con una o más limitaciones importantes de validez interna o externa.	Implica que el test se puede ofrecer a la mayoría de pacientes en la mayoría de situaciones, pero la utilización del test podría cambiar si apareciese evidencia de mejor calidad

Recomendación débil

Evidencia de alta calidad	Evidencia proveniente de uno o más estudios bien diseñados de precisión diagnóstica (observacionales transversales) o revisiones sistemáticas/metaanálisis de dichos estudios (sin limitaciones de validez interna ni externa.	El grado en el que el test diagnóstico es considerado puede variar dependiendo de los pacientes y circunstancias.
Evidencia de calidad media	Evidencia proveniente de estudios	El grado en el que el test

	transversales de precisión diagnóstica, con una o más posibles limitaciones menores de validez externa.	diagnóstico es considerado puede variar dependiendo de los pacientes individualmente y las circunstancias prácticas.
Evidencia de baja calidad	Evidencia proveniente de estudios de precisión diagnóstica con una o más limitaciones importantes de validez interna o externa.	Opciones alternativas pueden ser igualmente razonables.

Insuficiente	La evidencia podría ser de mala calidad, contradictoria, insuficiente o no generalizable externamente para la población diana, de forma que la verdadera repercusión del test es incierta y no permite hacer una conclusión razonable.	No existe suficiente evidencia a favor o en contra como para recomendar el test de forma rutinaria.
---------------------	--	---

Tabla 3. Grados de recomendación y evidencia (3)

RESULTADOS

Los resultados están de igual forma divididos en dos apartados. Por una parte el **Grado de cumplimiento de la guía del HCU Lozano Blesa**, teniendo en cuenta los resultados obtenidos tras el estudio de los 100 pacientes con punción de tiroides. Posteriormente, se analizan en el apartado **Actualización de la guía del HCU Lozano Blesa** los cambios surgidos desde su publicación, incluyéndose todos aquellos aspectos que han cambiado o que aportan algo novedoso.

GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA DEL HCU LOZANO BLESA

1. Punciones diagnósticas

Los resultados muestran un alto porcentaje de punciones diagnósticas. Si bien la guía del hospital afirma que se obtiene un porcentaje de estas ligeramente superior al 50%, los resultados confirman un 74%.

Una posible explicación a este número de punciones diagnosticas mayor del esperado podría ser la realización del 100% de ellas guiadas por ecografía, procedimiento que únicamente es obligatorio en ciertos supuestos según otras guías, pero que en el HCU Lozano Blesa se viene haciendo así durante años de forma rutinaria.

2. TSH y Gammagrafía

La TSH se debe medir ante el descubrimiento de un nódulo tiroideo. En el 86% de los pacientes esto fue así. Existen por lo tanto un 14% en los que se procede directamente sin tener una TSH, aunque es cierto que la guía ya contempla que “dada la baja frecuencia en la que los niveles de TSH son bajos, la decisión de puncionar no debe retrasarse si el paciente está siendo sometido a ecografía y no se dispone de los resultados”.

La guía recoge la necesidad de realizar un a gammagrafía tiroidea ante la existencia de un nódulo con TSH baja, dado que es bastante probable que sea debido a un nódulo hiperfuncionante, los cuales debido a su bajísima probabilidad de ser malignos no se deben puncionar. De los pacientes analizados, 11 presentaban cifras descendidas de TSH en el estudio inicial. A 9 de ellos se les realizo la correspondiente gammagrafía, pero en los otros 2 (18%) se obvió este paso y se procedió directamente con el estudio ecográfico y posterior punción. También se dan dos casos opuestos a este: dos pacientes sin cifras alteradas de TSH fueron sometidos a una gammagrafía, sin que por lo tanto estuviera indicada.

Una vez hecha la gammagrafía, no estará indicada la punción de aquellos tiroides con nódulos calientes por lo anteriormente explicado. 35 de los pacientes estudiados tenían realizada una gammagrafía. Como norma general, fueron los nódulos fríos los que acabaron siendo puncionados. Sin embargo, destacan 4 (11%) gammagrafías informadas como nódulos calientes o captación incrementada irregular sin presencia de nódulos que finalmente fueron puncionadas. Desconocemos el dato de cuantos pacientes con gammagrafías con resultado de nódulo caliente no fueron puncionados, ya que en el estudio solo están incluidos los pacientes a los que finalmente se les hizo punción. Por lo tanto, es difícil valorar cuánto suponen proporcionalmente estos 4 pacientes en los que no se actuó de acuerdo a la guía.

El 7% de los nódulos fueron incidentalomas detectados por gammagrafía (ninguno de ellos detectados por otras pruebas de imagen). Fueron puncionados de acuerdo a como establece la guía.

3. Ecografía

La guía del hospital ofrece una serie de criterios ecográficos ante los cuales se hace necesaria la punción del nódulo. Efectivamente, la totalidad de las punciones analizadas presentaba varios criterios de malignidad y por lo tanto fue adecuada la decisión de puncionar en términos de sospecha ecográfica.

Además, solo se viene haciendo en aquellos mayores de 1 cm, tal y como se recoge en la guía. Es importante el hecho de que solo se puncionan los nódulos que reúnen ciertas características, ya que la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) no está indicada como método de screening.

Se analizó también el número de parámetros de sospecha ecográfica que fueron valorados y posteriormente plasmados en el informe ecográfico. El porcentaje de pacientes en los que se informa de los siguientes parámetros fue: consistencia del nódulo 52%, ecogenicidad 65%, tamaño del nódulo 100%, tamaño de cada uno de los lóbulos de la glándula tiroides 100%. Otras características como calcificaciones, vascularización, calcificaciones, márgenes irregulares y ganglios son informadas con asiduidad en caso de presentarse y consideramos que en todos aquellos informes en los que no consta es debido a que no se aprecian en la ecografía.

A cada paciente se le realizan por norma general dos ecografías. La primera de ellas va encaminada a establecer qué nódulos tienen un patrón lo suficientemente sospechoso como para ser puncionado. En caso de ser así, se cita al paciente a una consulta en el servicio de radiología intervencionista para explicarle el procedimiento de la PAAF y obtener el consentimiento informado. En una tercera visita, se vuelve a realizar una segunda ecografía, a valorar los criterios de malignidad nuevamente y finalmente realizar la punción.

En el 87% de los pacientes se realizó esta ecografía en días previos a la PAAF. La no realización de esta ecografía previa podría conllevar una saturación del servicio de

radiología intervencionista, ya que de esta forma se garantiza que todos los pacientes a los que se les programa una PAAF cumplen realmente los requisitos ecográficos. Además, en los casos en los que no esté indicada la punción por ausencia de malignidad ecográfica, evita a médicos y pacientes la consulta informativa y el estrés psicológico de ser sometidos a una intervención. No obstante, por cuestiones de listas de espera para la primera ecografía, en el 13% de los casos los pacientes llegaron directamente a la realización de la ecografía y PAAF en el mismo día. Aparte de lo anteriormente expuesto, estos casos suponen la elaboración de informes ecográficos mucho más pobres que los que se realizan cuando la ecografía es hecha en días previos. Se pierde así la posibilidad de compararla con ecografías futuras para valorar la evolución del nódulo.

4. Seguimiento

La guía del hospital establece que se debe repetir la punción cuando el material sea no diagnóstico, quístico, benigno que haya crecido durante el seguimiento o lesión folicular.

Los resultados no diagnósticos o quísticos (el actual Bethesda I) supusieron el 26% de las punciones. De estas, en 17/26 (75%) se actuó de acuerdo a la guía y, o bien se repitió la punción (9), o bien ya existían muestras diagnósticas de otros nódulos puncionados (2), era la segunda punción no diagnóstica (3) o se vació un nódulo quístico en procedimiento terapéutico (2). Sin embargo, en 9/26 (35%) de los pacientes con resultado no diagnóstico no se llevó a cabo ningún procedimiento futuro. Es poco probable que sea debido a que esté programada la nueva punción ya que como mínimo han pasado 10 meses desde que se obtuviera este resultado.

En cuanto a la lesión folicular (actual Bethesda 3), a ninguno de los 6 que obtuvieron dicho resultado se les realizó una segunda punción. En su lugar, se procedió directamente a llevar a cabo una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total. Esto contradice fuertemente la recomendación de la guía, pero es compatible con las nuevas recomendaciones de la ATA, que da libertad en cada caso particular para llevar a cabo tanto repetición de la PAAF como intervención quirúrgica u otras formas de proceder (ver *Actualización de la guía*).

Se comprobó el correcto seguimiento mediante ecografías periódicas de los pacientes estudiados.

5. Valor predictivo positivo (VPP) de la citología

Se estudió el resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica en aquellos pacientes que fueron sometidos a hemitiroidectomía o tiroidectomía total, obteniéndose los siguientes resultados:

Resultado PAAF	Número de casos (total positivos)	Verdaderos positivos	Valor predictivo positivo
Bethesda III	6	2	33.33%
Bethesda IV, V, VI	4	1	25%
Total	10	3	30%

Tabla 1. Valor predictivo positivo

El VPP es el único parámetro de validez externa calculable. El gold estándar (diagnostico por cirugía) no se realiza en caso de ser negativa la citología, por lo existe la limitación de desconocer tanto los verdaderos como los falsos negativos.

Estos resultados evidencian un alto porcentaje de falsos positivos en el Hospital Lozano Blesa. Las consecuencias, una hemitiroidectomía o tiroidectomía, son suficientemente importantes como para seguir investigando en este campo.

No obstante, no son resultados sumamente alarmantes al ser comparados con otros estudios que analizan igualmente el VPP de esta prueba, otorgándoles un VPP menor del 60% (10) y 27%-50% para Bethesda III (11, 12). El tamaño muestral de nuestro estudio de solo 10 pacientes es un sesgo a tener en consideración.

6. Análisis estadístico

De todas las variables analizadas, únicamente fue la edad la que demostró un valor $p < 0.05$ y por lo tanto estadísticamente significativo, confirmándose así que a mayor edad, mayor es la probabilidad de malignidad.

El resto de variables no pudieron demostrar de forma significativa ninguna diferencia entre los dos grupos (benignidad y malignidad). Dado el pequeño tamaño muestral, especialmente del grupo de malignidad, no podemos considerar estos resultados de gran repercusión. Es por lo tanto prudente seguir considerando los factores de malignidad clásicos como aplicables a la población del Hospital Lozano Blesa.

	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo	P
Benigno	60.4	10.7	60.0	35.0	84.0	0.037
Maligno	68.1	7.5	68.0	59.0	79.0	

Tabla 2. Distribución por edad

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DEL HCU LOZANO BLESA

Para la elaboración de la primera guía del hospital y su posterior actualización en 2011 se utilizaron las guías, consensos y documentos de tres asociaciones: European Thyroid Association, National Cancer Institute y American Thyroid Association. Se revisó la fecha de sus últimas actualizaciones, encontrándose que, desde 2011, únicamente la American Thyroid Association había publicado una nueva guía que reemplazaba a la anterior de 2009 y que se había utilizado entonces como base para la guía del Hospital Lozano Blesa.

La **American Thyroid Association** es una organización sin ánimo de lucro encargada de fomentar la investigación y contribuir a la diseminación del conocimiento sobre las patologías de tiroides. Es de ámbito internacional, con más de 1700 miembros de 43 países diferentes y con 91 años de experiencia. Ha sido ampliamente galardonada a lo largo de su historia, siendo considerada una de las organizaciones más punteras en cuanto a enfermedades tiroideas. Es por esto que, consideramos la guía clínica que elaboran cada 3-5 años, con artículos de muy diversas fuentes y catalogando cada recomendación en función del grado de evidencia de forma objetiva, de suficiente prestigio como para utilizarla para la actualización de la guía del hospital.

Basándonos en ella y el resto de artículos que se indican en la bibliografía, se procede a comparar la guía del servicio con la nueva evidencia científica actual y valorar qué elementos de ella siguen estando vigentes y cuales se deberían modificar o eliminar.

1. TSH elevada

Niveles elevados de TSH se relacionan con aumento del riesgo de malignidad del nódulo tiroideo y con estadios más avanzados de cáncer (16, 17). En la guía no se hace referencia a este concepto. Sin embargo, sí está recogida la obligatoriedad de la medición de la TSH previa punción. A partir de ahora, además de para orientar acerca de la realización o no de una gammagrafía tiroidea previa punción, también habrá que fijarse en aquellos pacientes con niveles elevados de TSH para considerarlo como un factor de riesgo añadido.

2. Incidentaloma detectado por 18FDG-PET

En cuanto a los incidentalomas detectados mediante PET con 18FDG, la guía del hospital aboga por puncionarlos todos. Si bien es cierto que los incidentalomas detectados por esta técnica tienen un riesgo elevado de malignidad (18), las recomendaciones actuales no obligan a puncionarlos todos. Solamente aquellos > 1 cm deben ser puncionados (3). Aquellos < 1cm se manejarán a todos los efectos como nódulos de alto riesgo sin criterios de punción (Ver *Recomendación 7*).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad media)

3. Indicaciones punción nódulo

Según la guía, la decisión final de puncionar o no un nódulo tiroideo se acaba tomando por la presencia de un número suficiente de criterios de malignidad, tanto ecográficos como de antecedentes personales y familiares. Los criterios que propone la guía y que, tal y como se ha observado en el estudio, son los que efectivamente se utilizan en la practica clínica del hospital, siguen vigentes.

La ATA ha propuesto un algoritmo de decisión más concreto en el que se clasificaría cada nódulo tiroideo en una categoría atendiendo a su patrón ecográfico. Esta clasificación orienta en cuanto a qué tamaño de nódulos puncionar y el riesgo de malignidad de cada uno de ellos (3):

- **Sospecha de malignidad alta** (riesgo de malignidad estimado >70-90%):
nódulo solido hipoecoico o parcialmente quístico con una o más de las siguientes características: márgenes irregulares, microcalcificaciones, calcificaciones en cascara de huevo, nódulo más alto que ancho, extensión extra-tiroidea.
Se recomienda puncionar nódulos $\geq 1\text{ cm}$.
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad media)
- **Sospecha intermedia** (10-20%): nódulo solido hipoecoico con márgenes lisos, sin microcalcificaciones, ni más alto que ancho, ni extensión extra-tiroidea.
Se recomienda puncionar nódulos $\geq 1\text{ cm}$.
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja)
- **Sospecha baja** (5-10%): nódulo solido hipoecoico o isoecoico, o nódulo parcialmente quístico con áreas solidas periféricas, sin microcalcificaciones, ni más alto que ancho ni extensión extra-tiroidea.
Se recomienda puncionar nódulos $\geq 1.5\text{ cm}$.
(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)
- **Sospecha muy baja** (<3%): nódulos parcialmente quísticos o espongiiformes sin ninguna de las características ecográficas descritas anteriormente.
Considerar la punción en nódulos $\geq 2\text{ cm}$. La observación sin punción también es una opción razonable.
(Recomendación débil, evidencia de calidad media)
- **Benigno** (<1%): nódulos puramente císticos (sin componente solido).
No está indicada la punción con fines diagnósticos. Podría estar indicada una punción terapéutica en nódulos sintomáticos.
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad media)

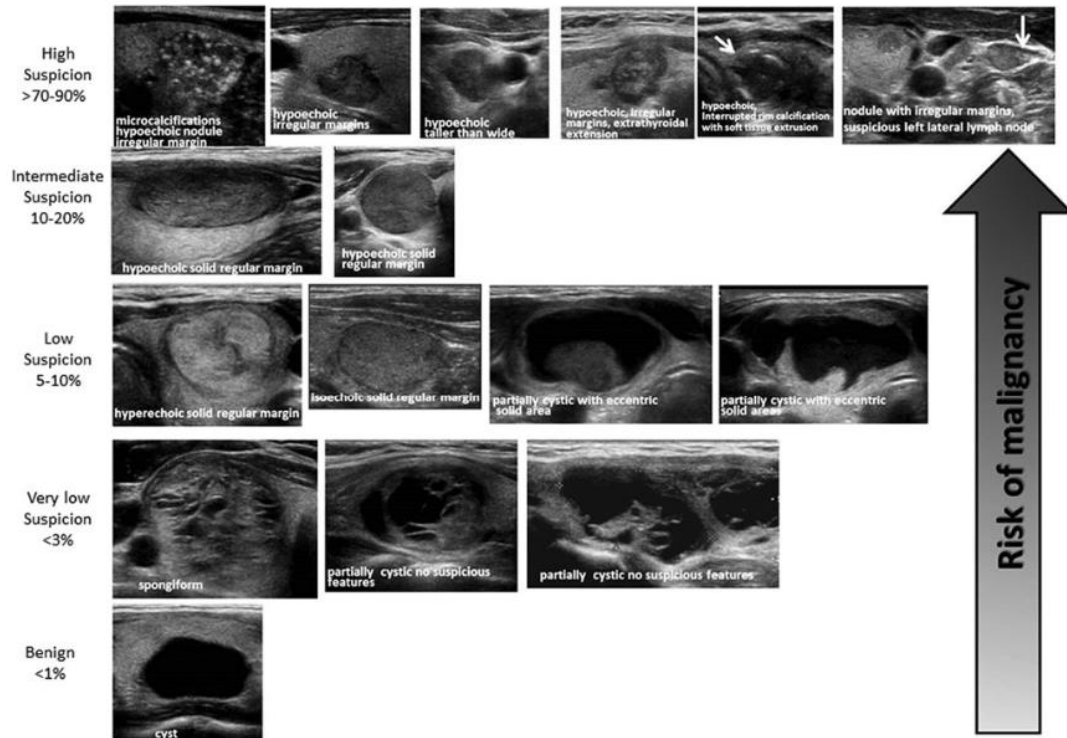


Figura 1. Patrones ecograficos y su riesgo de malignidad (8).

Si bien es verdad que estas características ecográficas predicen el riesgo de malignidad de los nódulos, no es lo único a tener en cuenta. Otros parámetros clínicos como el dolor, tos, cambios de voz, inmovilidad del nódulo al tragar, crecimiento, linfadenopatías, historia de radiación de cuello en la infancia y la existencia de familiares con cáncer de tiroides también deben ser tenidos en cuenta. Es por esto que se recomienda considerar la punción en nódulos más pequeños de lo que correspondería atendiendo únicamente a la ecografía si se aparece alguno de estos supuestos.

Existen además otros factores que podrían cambiar la decisión final de puncionar o no como son un riesgo quirúrgico alto o pacientes con una corta esperanza de vida.

Por lo tanto, aunque se recomiende emplear esta tabla, es finalmente decisión del médico la decisión de puncionar o no, tal y como ya se recoge en la guía del hospital.

4. Interpretación citológica de los resultados de la PAAF

El National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference propone la utilización del sistema Bethesda, que incluye seis categorías diagnósticas (19):

I:

- No diagnóstico o diagnóstico insatisfactorio
- Quístico puro
- Acelular
- Otros

II:

- Benigno
- Compatible con nódulo folicular benigno (incluyendo adenoma, nódulo coloidal, etc.).
- Compatible con tiroiditis linfocítica (hashimoto) en el contexto clínico adecuado
- Compatible con tiroiditis subaguda
- Otros

III:

- Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto.

IV:

- Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular (especificar si tipo células de Hurtle)

V:

- Sospechoso de malignidad.
- Sospechoso de carcinoma papilar
- Sospechoso de carcinoma medular
- Sospechoso de carcinoma metastásico
- Sospechoso de linfoma
- Otros

V:

- Maligno
- Carcinoma papilar
- Carcinoma pobremente diferenciado
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de patrón mixto
- Carcinoma metastásico
- Linfoma no-Hodking
- Otros

Numerosos estudios han probado la utilidad del sistema Bethesda para determinar el grado de malignidad. Permite establecer una sistemática de informar las citologías

por parte de los patólogos de forma uniforme y es útil en la toma de futuras decisiones terapéuticas o de seguimiento del paciente de forma objetiva (20-22). Se recomienda por tanto su uso en la práctica clínica rutinaria.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad media).

5. Manejo según el resultado de la citología

La principal utilidad del sistema Bethesda radica en la existencia de un protocolo de actuación en función del resultado obtenido.

Bethesda I:

- En un nódulo informado como no diagnóstico (Bethesda I), se debe repetir la PAAF con ecografía y si es posible evaluación in situ de la muestra por un anatomopatólogo (23-25) (Recomendación fuerte, evidencia de calidad media). La guía del hospital ya recoge la obligatoriedad de repetir la punción y habla de la posibilidad de incluir a un especialista en Anatomía Patológica.
- Un nódulo con repetidas citologías no diagnósticas requiere observación o excisión quirúrgica para confirmación histopatológica (Recomendación débil, evidencia de calidad baja).
- Se realizara una excisión quirúrgica si existe alta sospecha ecográfica, crecimiento de más del 20% en dos de los diámetros durante revisiones futuras o existen factores clínicos de riesgo (Recomendación débil, evidencia de calidad baja).

Estos dos últimos supuestos no vienen recogidos en la guía del hospital, aunque se debería valorar la inclusión o no de estos dos criterios dado que el grado de evidencia no es todo lo alto que sería deseable. Atendiendo a la muestra de pacientes estudiada, en el Hospital Lozano Blesa se opta por la observación.

Bethesda II:

No se requieren más estudios (Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta). No viene especificado este supuesto en la guía del hospital, aunque en la práctica se procede de esta manera.

Bethesda III:

Esta categoría engloba muestras con una arquitectura y/o atipia celular mayor de la esperada en una muestra benigna pero insuficiente como para incluirla en una categoría de riesgo superior. Se trata de una categoría controvertida en la que se ha demostrado una alta variabilidad entre observadores (26).

La guía del hospital, recomienda la repetición de la punción en caso de lesión folicular (equivalente a Bethesda III según la nueva clasificación). Sin embargo, la literatura actual no es tan concluyente y deja abierta varias posibilidades: repetición de la punción (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada), estudio de pruebas moleculares (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada), vigilancia (Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja) o cirugía diagnóstica (Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Pese a la recomendación de la guía del hospital, en la muestra estudiada se optó por la cirugía diagnóstica en todos los pacientes con este resultado.

La repetición de la PAAF conduce a una mayor probabilidad de obtener un diagnóstico citológico definitivo, aunque el 10%-30% de los nódulos volverán a ser categoría III (22, 27-34). Ni un nuevo resultado Bethesda III, ni un Bethesda II en esta segunda punción han demostrado un riesgo de malignidad distinto al ofrecido por un único resultado Bethesda III, haciendo posible pero no obligatoria la repetición de la PAAF (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada).

En cuanto a las pruebas moleculares, han ofrecido resultados prometedores el estudio del gen BRAF, que ha demostrado una alta especificidad para el cáncer en estos pacientes, pero baja sensibilidad. El estudio del panel BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR ofrece mejor sensibilidad (35, 36).

Bethesda IV, V y VI:

Las guías actuales abogan por la cirugía, pudiéndose valorar además otros factores de riesgo, así como pruebas moleculares para tomar una decisión final. No obstante, no es objetivo de este trabajo el manejo del cáncer de tiroides una vez diagnosticado.

6. Seguimiento de nódulos con citología benigna

La guía del hospital no hace referencia a este asunto más allá de indicar la repetición de la PAAF en nódulos con resultado benigno y en seguimiento ecográfico que

presentan un aumento de 20% de un diámetro y aumento mayor de 2-3 mm en dos diámetros. La ATA actualmente va más allá y añade algunas novedades.

La tasa de falsos negativos es baja, por lo que se puede realizar seguimiento ecográfico y puncionar nuevamente si persisten los criterios de malignidad anteriormente expuestos. El seguimiento es diferente según la clasificación ecográfica que tuvieron en la primera ecografía. Así pues:

- **Sospecha de malignidad alta:** se repetirá la ecografía y la punción guiada por ecografía antes de los 12 meses.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

- **Sospecha de malignidad media o baja:** se repetirá la ecografía en 12-24 meses. La decisión de puncionar estará condiciona a la presencia de:
 - o Crecimiento: incremento del 20% en al menos dos dimensiones con un incremento mínimo de 2 mm o más de un 50% de cambio de volumen
 - o Aparición de nuevos criterios de malignidad.

También podría ser aceptable la observación con nuevo control ecográfico en el futuro y punción si persiste el crecimiento.

(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)

- **Sospecha de malignidad muy baja:** la utilidad de la vigilancia ecográfica es limitada. Si se decidiera repetir la punción no debería ser en ningún caso antes de los 24 meses.

(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)

El riesgo de malignidad de una segunda punción con resultado benigno es prácticamente nulo (37-40), por lo que su seguimiento deja de estar indicado.

(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)

7. Seguimiento de nódulos que en el momento actual no cumplen criterios de PAAF

Éste escenario no está recogido en la guía del hospital. La ATA propone lo siguiente:

- **Sospecha de malignidad alta:** repetir ecografía en 6-12 meses.

Esta categoría incluye los incidentalomas < 1 cm y que por lo tanto no han sido puncionados.

(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)

- **Sospecha de malignidad intermedia o baja:** repetir ecografía en 12-24 meses.

(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)

- **Sospecha de malignidad muy baja:** la evidencia es insuficiente para aquellos > 1 cm. En caso de repetirse la ecografía, esta debería ser no antes de 24 meses. Nódulos ≤ 1 cm no requieren seguimiento.

(Recomendación débil, evidencia de calidad baja)

8. Embarazo

En una mujer embarazada a la que se le detecta un nódulo tiroideo y tiene la TSH baja a partir de la semana 16 de gestación, la punción se le debe retrasar hasta después del parto o incluso hasta el cese de la lactancia. En ese momento, se realizará una gammagrafía, tal y como indica el protocolo general.

Esta decisión es debido a que, en el caso de que se llevase a cabo una punción en esta segunda mitad del embarazo, un resultado maligno no obligaría a tratar quirúrgicamente el nódulo hasta que hubiera concluido el embarazo, por lo que resulta lógico diferir también la punción hasta después del parto (41). Además se ha demostrado que el embarazo no incrementa el riesgo de malignidad (42).

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Esta es la única novedad en cuanto al manejo de la embarazada, en donde en la anterior guía del hospital se recomendaba el manejo similar a la no embarazada, pero es conveniente añadir este nuevo matiz.

9. Niños (<18 años)

La guía del servicio afirma que el manejo es idéntico al del adulto. Sin embargo, la unidad de cáncer de tiroides pediátrico de la ATA hace algunas consideraciones.

- El tamaño del nódulo deja de ser un criterio relevante en el caso de los niños, ya que cambia conforme crece el niño y no ha demostrado estar relacionado con el potencial de malignidad (43, 44). Será el contexto clínico lo que cobre mayor fuerza en detrimento del tamaño.

- Todas las punciones en niños deben ser guiadas por ecógrafo. Si bien esto no está reflejado en la guía del hospital, el hecho de que todas las punciones – tanto de niños como de adultos- se realicen de esta forma en el servicio de radiología intervencionista del hospital, hace la inclusión de esta recomendación poco relevante.
- Los nódulos hiperfuncionantes no se deben puncionar, al igual que en el adulto. Este hecho no altera el algoritmo respecto al del adulto, sin embargo es conveniente tener en cuenta que el motivo por el que no se punciona es diferente. Mientras que en los adultos esta decisión es debida al bajo índice de malignidad de los nódulos hiperfuncionantes, en el niño la decisión viene dada por la indicación directa de cirugía en estos supuestos, haciendo innecesario ningún tipo de estudio preoperatorio (45)
- Un resultado citológico incierto (Bethesda III), obliga a realizar una lobectomía. De esta forma, el resto de posibilidades que se contemplan en el adulto, aquí quedan descartadas. (45)
- El carcinoma papilar en niños puede presentarse en forma de agrandamiento difuso de un lóbulo o de ambos. Es importante tener esto en cuenta, ya que en un tiroides de estas características, incluso sin ningún otro criterio ecográfico de malignidad, debe valorarse la punción.

DISCUSIÓN

CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA

Este estudio ha demostrado en general un buen cumplimiento de la guía, aun cuando se han visto casos puntuales en los que se ha alterado de una forma u otra el algoritmo esperado.

Cabe destacar, como dato muy positivo, la minimización de los casos de citologías no diagnosticas. Como ya se valoró en la anterior guía, la presencia de un anatomopatólogo in situ disminuiría aun más esta cifra. Por el momento, esta medida no se ha podido implementar por falta de medios.

El dato en el que se aprecia un mayor margen de mejora es en el seguimiento de los nódulos con resultado Bethesda I. Un 35% de los pacientes con dicho resultado no tuvieron una segunda punción tal y como se recomienda en la guía.

Otros aspectos mejorables son la realización de TSH en el servicio de endocrinología a todos los pacientes antes de continuar con el estudio del nódulo, así como una gammagrafía en todos aquellos con TSH baja. Bien es cierto que la gran mayoría de las veces se procedió de este modo.

Otro problema detectado es la falta de información ecográfica sobre nódulos que son directamente puncionados en el servicio de radiología intervencionista sin haberseles hecho una ecografía previamente. Informar detalladamente todos los nódulos en los casos en los que ya existe un informe previo no es necesario, pero sería conveniente que el radiólogo intervencionista detectara en qué casos el paciente está siendo sometido a una ecografía por primera vez, para así realizar un informe más detallado. La guía proponía en su primera versión un formulario con una serie de ítems que debían ser rellenados en todo paciente, pero que nunca se llegó a implementar por cuestiones organizativas. Sin embargo, los apartados que en él se recogían pueden servir de modelo para la realización de informes más completos.

El aspecto más discordante encontrado ha sido la actuación frente las citologías de lesión folicular (Bethesda III), en las que en lugar de repetir la punción se procede directamente con la cirugía. Este modo de operar no contradice las nuevas guías, pero se hace necesaria la actualización de este concepto en la guía del hospital.

Un 44% de las citologías fueron informadas utilizando el sistema Bethesda. Los últimos estudios muestran un grado de recomendación fuerte y evidencia de calidad media, por lo que se debería implementar de forma generalizada en todas las citologías de nódulos tiroideos.

Habiéndose revisado la evidencia científica actual, se debería valorar qué nuevas recomendaciones incluir o modificar en la actualización de la guía del hospital.

Por otra parte, la guía recomienda su actualización cada dos años, aunque desde 2011 no se ha realizado ninguna. Proponemos un objetivo más realista de 4 años, que además está en consonancia con la frecuencia de actualización de la guía de la ATA.

Se exponen a continuación otros aspectos no comentados en Resultados, por no disponer aún de suficiente evidencia. Aunque no deben incluirse en la actualización de la guía del hospital, sí deben ser tenidos en cuenta, ya que en un futuro próximo podrían aparecer nuevos estudios de mayor grado de evidencia que hicieran recomendable su inclusión.

1. Manejo del nódulo categoría Bethesda III

En la actualidad, la categoría Bethesda III se muestra como un resultado ambiguo y en el que las posibilidades terapéuticas o de seguimiento están muy abiertas. No existe ningún estudio que se decante claramente por ninguna de las opciones existentes. Posibles estudios futuros podrían demostrar mejores resultados en alguna de ellas.

2. El papel de la calcitonina y la elastonografía

Las mediciones rutinarias de **calcitonina** sérica han sido estudiadas como técnica de screening para detectar la hiperplasia de células C y el carcinoma medular en estadio precoz. Dos estudios retrospectivos mostraron una mejora en la supervivencia comparándola con controles históricos (46 y 47). Sin embargo, está limitada por el hecho de que engloba además del carcinoma medular, el microcarcinoma medular y la hiperplasia de células C, los cuales tienen un significado clínico incierto. Además, existen análisis de coste-efectividad inconcluyentes en Estados Unidos (48) así como la necesidad de realizar el test de estimulación con pentagastrina, que no se encuentra extendido ampliamente a día de hoy. Por todo esto, se considera que la evidencia existente es insuficiente (3) como para recomendarlo en la práctica clínica.

Se han realizado también estudios con el fin de considerar la **elastasonografía** como un criterio para valorar el riesgo de malignidad. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento son muy dispares y sugieren una variabilidad muy alta en función de la habilidad del ecografista (49-51). Por esto, la ATA considera la evidencia insuficiente y no debe modificar la decisión basada en el resto de características.

3. Parámetros ecográficos de malignidad

Dada la gran utilidad de la ecografía en la estratificación del riesgo del nódulo tiroideo, diversos estudios han analizado el grado de **especificidad** de los diferentes parámetros que son aceptados y recogidos por la mayoría de las guías. Así pues, los resultados que se obtuvieron indicaban que la mayor especificidad –mayor del 90% - se alcanzaba con la presencia de microcalcificaciones, los márgenes irregulares y la mayor altura que anchura del nódulo (52-54).

En cuanto a las **calcificaciones**, estudios ponen de manifiesto la importancia de diferenciar entre macrocalcificaciones y microcalcificaciones, ya que son estas últimas las que se han asociado con el riesgo de padecer cáncer sin que se haya podido demostrar en el caso de las macrocalcificaciones. También conviene valorar la presencia de calcificaciones periféricas rodeadas de tejido blando, que sí han demostrado gran riesgo de malignidad (55, 56).

Por el contrario, la **hipoecogenicidad** evidencia una pobre especificidad, apareciendo hasta en el 55% de los nódulos benignos. Además, los nódulos menores de 1 cm, que recordemos son altamente sugerentes de benignidad, aparecen como hipoecoicos en un mayor número de veces que los mayores de 1 cm (57).

Destaca en la clasificación del riesgo de malignidad atendiendo a criterios ecográficos de la ATA la ausencia de dos parámetros clásicamente incluidos como son la **vascularización** y la presencia de **márgenes lobulados**. Fueron excluidos debido a que hay estudios que no los consideran factores de riesgo tan determinantes como el resto (58, 59). Es especialmente controvertido el caso de la vascularización, dado que estudios con una alta proporción de cáncer papilar no demostró relación con la malignidad (60), mientras que otros con mayor proporción de carcinomas foliculares sí lo hicieron (61, 62). Cabría esperar que en los próximos años se realizasen nuevos estudios que concretasen con mayor fiabilidad estos resultados.

4. Sistema TIRADS

Con el objetivo de estandarizar la descripción en el examen ecográfico de las lesiones tiroideas, diversos autores han propuesto diferentes escalas para graduar su riesgo de malignidad .

De entre ellas, la que más aceptación ha tenido hasta el momento ha sido la elaborada por la American College of Radiology denominada TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), tomando como modelo el BI-RADS ampliamente empleado en mamografías.

Su uso podría ser beneficioso para determinar de una manera más objetiva y unificada qué nódulos deben ser puncionados para así maximizar los beneficios y disminuir el coste.

El sistema TIRADS ha demostrado ser coste efectivo y haber disminuido el número de PAAF innecesarias (63).

Ha demostrado una precisión diagnóstica del 90%, sensibilidad del 95% y especificidad del 68% (64). Más controvertida es la variabilidad interobservador, habiendo publicados tanto estudios que le otorgan una buena concordancia (coeficiente kappa de Cohen = 0.61 - 0.80) (65), como otros en los que no se ve tan clara esta correlación (coeficiente kappa de Cohen = 0.27) (66).

Otra posible limitación a su uso en la práctica clínica habitual es el elevado número de nódulos no clasificables en ninguna categoría de este sistema (67).

En la muestra de pacientes del estudio del hospital, únicamente en un 4% el informe ecográfico clasificaba el nódulo siguiendo el sistema TIRADS.

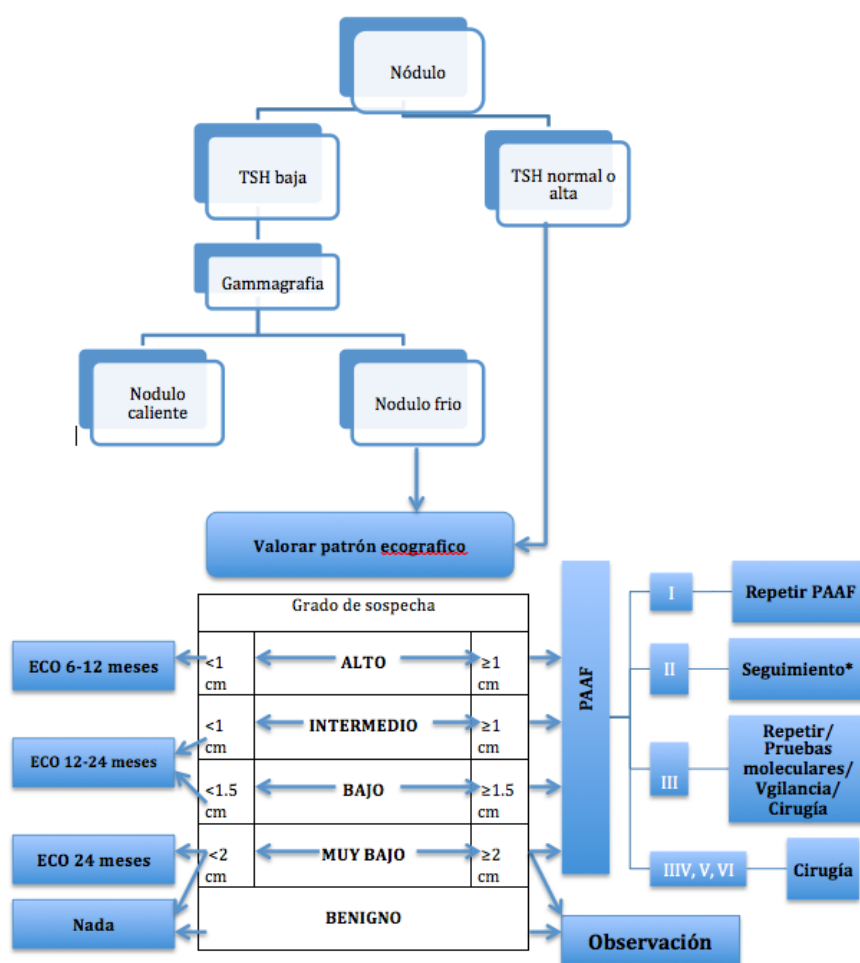
Se pone en evidencia la poca generalización en el uso de este sistema en el Hospital Lozano Blesa, abriéndose el debate de si se debería incluir sistemáticamente en todas las ecografías de lesiones tiroideas o bien esperar a que haya evidencia científica más concluyente acerca de sus beneficios.

GUÍA ACTUALIZADA

Se propone la actualización de la guía del hospital, en la que las secciones de radiología intervencionista, endocrinología y anatomía patológica deberían valorar las recomendaciones expuestas en este trabajo para añadirlas o modificar las anteriores,

siempre teniendo en cuenta la viabilidad de su implementación y que no todas ellas poseen el mismo grado de evidencia. Asimismo, propongo un algoritmo, incluíble en la nueva futura guía actualizada, que resume el manejo que se debería llevar a cabo ante el diagnóstico de un nódulo tiroideo por palpación (no incluye los incidentalomas), Fig. 2.

Asimismo, propongo un algoritmo, incluíble en la nueva futura guía actualizada, que resume el manejo que se debería llevar a cabo ante el diagnóstico de un nódulo tiroideo por palpación (no incluye los incidentalomas), Fig. 2.



*SEGUIMIENTO NODULO BETHESDA II - Según grado sospecha eco:
ALTO: Ecografía y PAAF en 12 meses
MEDIO o BAJO: Ecografía en 12-24 meses y PAAF si cambios
MUY BAJO: Ecografía en 24 meses o Nada

Figura 2. Algoritmo diagnóstico y de seguimiento del nódulo tiroideo

BIBLIOGRAFÍA

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 69:537–540.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481–493.
3. Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771.
4. Mandel SJ 2004 A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 292:2632–2642.
5. Trigo JM, Capdevila J, Grande E, Grau J, Lianes P. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. *Clinical & Translational Oncology*. 2014;16(12):1035-1042.
6. Sherman SI 2003 Thyroid carcinoma. *Lancet* 361:501–511.
7. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*. 2010;6:1771–1779.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
9. Gregorio MA, Bosch J, Sánchez M, Mainar A, Medrano J, Sancho MA, Aguillo E, Iscar E. Guía práctica para la realización de punción con aguja fina de los nódulos tiroideos.
10. Kulstad r. Do all thyroid nodules >4 cm need to be removed? an evaluation of thyroid fine needle aspiration biopsy in large thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2016 Feb 26.
11. Brister KJ, Singh RS, Wang HH. Reporting thyroid FNA before and after implementation of the Bethesda system-one institution's experience. *Diagn Cytopathol*. 2015 Jan;43(1):28-31.
12. McElroy MK, Mahooti S, Hasteh F. A single institution experience with the new bethesda system for reporting thyroid cytopathology: correlation with existing cytologic, clinical, and histological data. *Diagn Cytopathol*. 2014 Jul;42(7):564-9.
13. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH 2008 Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 336:1106–1110.
14. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, Helfand M, Ueffing E, Alonso-Coello P, Meerpohl J, Phillips B, Horvath AR, Bousquet J, Guyatt GH, Schunemann HJ 2009 Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: part 2 of 3. The GRADE

approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy* 64:1109–1116.

15. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC 2003 Towards complete and accurate re- porting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 138:40–44.

16. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA 2006 Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4295–4301.

17. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H 2008 Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 93:809–814.

18. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK 2011 Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 260:892–899.

19. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov;132(5):658-65.

20. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC 2009 The Bethesda thyroid fine-needle as- piration classification system: year 1 at an academic in- stitution. *Thyroid* 19:1215–1223.

21. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 56: 333–339.

22. Nayar R, Ivanovic M 2009 The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 117: 195–202.

23. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H 2001 Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4089–4091.

24. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferrri EL, Massoll NA 2006 The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 16:55–60.

25. Orija IB, Pineyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH 2007 Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract* 13:735–742.

26. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB, Mandel SJ, Sindy N, Steward DL, Zeiger MA, Haugen BR, Alexander EK 2013A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med* 159: 325–332.

27. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, Langer JE, Gupta PK 2003 Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 29:203–206.

28. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG 2007 Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 111:306–315.
29. Vanderlaan PA, Marqusee E, Krane JF 2011 Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol* 135:770–775.
30. Lastra RR, Pramick MR, Crammer CJ, LiVolsi VA, Baloch ZW 2014 Implications of a suspicious affirmative test result in thyroid fine-needle aspiration cytology: an institutional experience. *Cancer Cytopathol* 122:737–744.
31. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, Park SY, Choi SI, Choi SH, Lim S, Yi KH, Park do J, Jang HC, Park YJ 2014 The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80:735–742.
32. Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA 2013 Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step? *Ann Surg Oncol* 20:3083–3088.
33. Kim DW, Lee EJ, Jung SJ, Ryu JH, Kim YM 2011 Role of sonographic diagnosis in managing Bethesda class III nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:2136–2141.
34. Rosario PW 2014 Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid* 24:1115–1120.
35. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, Lim SD, Kim WS, Paik NS 2011 Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF(V600E) mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 96:658–664.
36. Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C 2011 BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta Cytol* 55:570–575.
37. Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD 2001 Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. *Endocr Pract* 7:237–243.
130. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H 2005 Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 15:274–278.
38. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K 2007 Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* 17:1061–1066.
39. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G 1998 Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 8:1087–1090.
40. Illouz F, Rodien P, Saint-Andre JP, Triau S, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Vielle B, Hamy A, Rohmer V 2007 Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 156:303–308.
41. Marley EF, Oertel YC 1997 Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum

women. *Diagn Cytopathol* 16:122–125.

42. Moosa M, Mazzaferri EL 1997 Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2862–2866.

43. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C 2005 Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology* 235:604–613.

44. McHenry CR, Huh ES, Machekano RN 2008 Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery* 144:1062–1068; discussion 1068–1069.

45. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59.

46. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S 2007 Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:450–455.

47. Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, Doumouchtsis K, Polymeris A, Thanou S, Papamichael K, Zerva C 2011 Changes in risk factors and Tumor Node Metastasis stage of sporadic medullary thyroid carcinoma over 41 years, before and after the routine measurements of serum calcitonin. *Metabolism* 60:604–608.

48. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA 2008 Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2173–2180.

49. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY 2012 Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 262: 1002–1013.

50. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C 2013 Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Thyroid* 23:734–740.

51. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P 2007 Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2917–2922.

52. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S 2008 Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 32:1948–1954.

53. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Tacogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Paccella CM 2002 Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1941–1946.

54. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, Ugras SN, Belenli OK, Cakir B 2009 Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and

histopathological findings. *Endocrine* 36:464–472.

55. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY 2012 Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 262: 1002–1013.

56. Kim DS, Kim JH, Na DG, Park SH, Kim E, Chang KH, Sohn CH, Choi YH 2009 Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med* 28:1685–1692.

57. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH 2008 Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 247:762–770.

58. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ 2009 Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid* 19: 341–346.

59. Kim DW, Lee EJ, In HS, Kim SJ 2010 Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1961–1966.

60. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK 2010 Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 255:260–269.

61. Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM 2014 The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1253–1263.

62. Nishimori H, Tabah R, Hickeys M, How J 2011 Incidental thyroid “PETomas”: clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. *Can J Surg* 54:83–88.

63. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M 2009 An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1748–1751.

64. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. [The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid]. *J Radiol.* 2011 Jul-Aug;92(7-8):701-13.

65. Chandramohan A, Khurana A, Pushpa BT, Manipadam MT, Naik D, Thomas N, Abraham D, Paul MJ. Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical practice? *Indian J Radiol Imaging.* 2016 Jan-Mar;26(1):145-52.

66. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One.* 2013 Oct 24;8(10):e77927.

67. Schenke S, Rink T, Zimny M. TIRADS for sonographic assessment of hypofunctioning and indifferent thyroid nodules. *Nuklearmedizin.* 2015;54(3):144-50.