



Concordancia entre hallazgos ecográficos y citopatológicos en la evaluación de nódulos tiroideos en un centro de imágenes diagnósticas en Cartagena durante el año 2019

Concordance between ultrasound and cytopathological findings in the evaluation of thyroid nodules in a diagnostic imaging center in Cartagena during 2019

Antonella de Jesús Arrieta Rojano

Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en Radiología

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Radiología
Medellín, Antioquia, Colombia

2021

Cita	Arrieta Rojano (1)
Referencia	(1) Arrieta Rojano A. Concordancia entre hallazgos ecográficos y citopatológicos en la evaluación de nódulos tiroideos en un centro de imágenes diagnósticas en Cartagena durante el año 2019 [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2021.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Radiología, Cohorte Seleccione cohorte posgrado.



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda

Decano/Director: Carlos Alberto Palacio Acosta

Jefe departamento: Milena Alcázar Paternina

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos

Tabla de contenidos

	Pág.
1. Plantamiento del problema.	7
2. Justificación	10
3. Objetivos	13
3.1 Objetivo general.....	13
4. Marco teórico y estado del arte	14
4.1 Referente teórico	14
4.1.1 Generalidades de la glándula tiroides	14
4.1.2 Nódulo tiroideo (NT)	14
4.1.3 Imagneología	16
4.1.4 Características ecográficas predictoras de malignidad	17
4.1.4.1 Calcificaciones.....	17
4.1.4.2 Invasión tumoral directa del tejido blando adyacente y metástasis a los ganglios linfáticos	18
4.1.4.3 Forma, contorno y márgenes.....	18
4.1.5 Clasificación tirads.....	20
4.1.6 Técnica de la PAAF bajo guía ecográfica.....	22
4.2 Estado del arte.....	23
5. Metodología	27
5.1 Tipo de estudio	27

5.2 Población y muestra	27
5.2.1 Población de referencia	27
5.2.2 Población accesible	27
5.2.3 Población elegible.....	27
5.3 Recolección, procesamiento y análisis de la información	28
5.4 Consideraciones éticas.....	29
5.5 Operacionalización de variables.....	30
5.6 Cronograma de actividades.....	30
5.7 Presupuesto.....	31
6.Resultados.....	32
7.Discusión	40
8. Conclusiones y recomendaciones.....	42
Referencias bibliográficas.....	43

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Puntaje de tirads.....	21
Tabla 2. Interpretación de puntaje TIRADS.....	21
Tabla 3. Clasificación bethesda.....	23
Tabla 4. Relación entre resultados de tirads y bethesda.....	29
Tabla 5. Variables del estudio	30
Tabla 6. Diagrama de GANTT	30
Tabla 7. Presupuesto general.....	31
Tabla 8. Características sociodemográficas de los participantes.....	32
Tabla 8. Características ecográficas de los nódulos tiroideos.....	33
Tabla 9. Concordancia entre los resultados de las clasificaciones tirads (ecográfica) y bethesda (citopatológica), de manera general.....	34
Tabla 11. Concordancia entre los resultados de las clasificaciones tirads (ecográfica) y bethesda (citopatológica), por sexo	36
Tabla 12. Concordancia entre los resultados de las clasificaciones tirads (ecográfica) y bethesda (citohistopatológica), por edad	37
Tabla 13. Características operativas de tirads frente a bethesda	39

LISTA DE GRÁFICAS

	pág.
Gráfico 1. Resultados obtenidos por las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (citohistopatológica)	34
Gráfico 2. Porcentaje de concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (citohistopatológica), de manera general	35
Gráfico 3. porcentaje de concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (citohistopatológica), según sexo	36
Gráfico 4. porcentaje de concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (citohistopatológica), según edad	38

1. Plantamiento del problema

Los Nódulos Tiroideos (NT) no palpables son escenarios de presentación comunes para los médicos. Definidos como lesiones radiológicamente distintas del parénquima circundante y que pueden ser discretas o no palpables,¹ estos se encuentran con frecuencia en estudios de imágenes anatómicas realizados por razones distintas a la evaluación planificada de la enfermedad tiroidea con estudios de imágenes que identifican hasta 10 veces más módulos, la mayoría de los cuales son benignos.²

Los NT palpables ocurren en aproximadamente 4 a 7% de la población, pero solo alrededor del 8 al 16% de los nódulos tiroideos albergan cáncer de tiroides.³ La ecografía de la tiroides es más sensible que la palpación y detecta nódulos tiroideos en 19 a 67% de la población entre personas sin sospecha de enfermedad tiroidea.⁴

Los estudios de autopsia estiman que los nódulos tiroideos pueden estar presentes en hasta un 50% a 60% de todos los adultos.⁵ Las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres (4: 1), y la prevalencia de nódulos tiroideos aumenta con la edad, llegando a un 50% en mujeres mayores de 70 años.⁶

Por otro lado, conforme la tecnología médica ha evolucionado y la demanda social de imágenes,⁷ la incidencia de NT también ha aumentado,⁸ lo que hace que la estratificación del riesgo de pacientes con NT y la identificación de aquellos que necesitan más evaluación, biopsia e intervención quirúrgica sean elementos esenciales.

La detección del NT es esencial para diferenciar las lesiones malignas de las enfermedades benignas. La tasa de incidencia ajustada x 100.000 de las lesiones malignas en mujeres es de 10,2 y de 3,1 en hombres;⁹ en Colombia esta tasa de incidencia es de 14,5 en mujeres y 3,1 en hombres.¹⁰ Estudios poblacionales estiman que el riesgo de malignidad es del 1,6% entre los pacientes con NT,¹¹ mientras que los estudios de pacientes sometidos a biopsia han estimado que el riesgo es del 12%,¹² pero estos estudios podrían estar influenciados por el sesgo de selección.

El proceso de diagnóstico de cáncer de tiroides usualmente empieza con la detección de NTs que se encuentran de manera incidental en sujetos con motivos de consulta diferentes o con patologías tiroideas que requieren ecografía tiroidea.¹³ De acuerdo con determinadas características ecográficas de los NTs, estos requieren estudio histopatológico complementario,¹⁴ lo cual indicará o no la necesidad de intervención quirúrgica.

En Colombia, la ecografía, tiene una sensibilidad y especificidad diferente, dependiendo del criterio evaluado, por ejemplo, para el criterio de hipoecogenicidad: sensibilidad 27% a 87%, especificidad 43% a 94%,¹⁵ mientras que la biopsia por aspiración con aguja fina se considera la mejor herramienta de aproximación diagnóstica para el estudio del NT, con una sensibilidad de 93% y una especificidad del 96%.¹⁶ Esto podría llevar a un incremento del número de biopsias y tiroidectomías y con esta la frecuencia de hipoparatiroidismo e hipotiroidismo post quirúrgicos,¹⁷ evidenciando que no en todos los casos los pacientes que han sido llevados a intervención quirúrgica realmente tienen patologías malignas.

De la misma forma aquellos sujetos que son llevados a intervención quirúrgica pueden tener varias complicaciones como hipoparatiroidismo post quirúrgico, hipocalcemia post quirúrgica transitoria y permanente. Del total de aquellos que desarrollan hipoparatiroidismo 70% recuperan los niveles de PTH al año de seguimiento, pero una gran parte requiere suplencia de calcio permanente.¹⁸ Esto implica un aumento en la morbilidad y en los costos, tanto para los pacientes como para las EPS e IPS, debido a que genera tratamientos usualmente permanentes para el paciente, lo que afecta la oferta general de medicina especializada y la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos diez años han surgido varias características benignas y malignas de ultrasonido en escala de grises y Doppler que pueden utilizarse de diferentes formas para asignar probabilidades, junto con un método basado en el Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), proponiendo el TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) Para la estratificación del riesgo de nódulos tiroideos.¹⁹

Los nódulos generalmente se dividen en diferentes categorías basadas en TIRADS y luego se derivan para biopsia por Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) o seguimiento, según el riesgo variable de malignidad. La terminología de TIRADS fue utilizada por primera vez por Horvath y cols.,²⁰ quienes describieron 10 patrones ecográficos de nódulos tiroideos y relacionaron la tasa de malignidad según el patrón. El propósito inicial de TIRADS fue mejorar el manejo del paciente y la rentabilidad evitando PAAF innecesarias en pacientes con NTs, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión de 88, 49, 49, 88 y 94%, respectivamente. Sin embargo, su uso clínico es todavía muy limitado y se cuestiona su aplicación práctica en la práctica clínica. Además, la PAAF es el método más preciso para determinar la malignidad y es una parte fundamental de la evaluación actual de los nódulos tiroideos.

El sistema Bethesda para informar la citopatología tiroidea es un sistema de informe estandarizado para clasificar los resultados de la PAAF de tiroides que comprende seis categorías de diagnóstico con riesgos únicos de malignidad y recomendaciones para el manejo clínico. Desde su inicio, el sistema Bethesda ha sido ampliamente adoptado, cada categoría conlleva un riesgo de malignidad y los siguientes pasos recomendados, aunque no está claro si cada categoría también predice el tipo y la extensión de la malignidad. La validez del sistema de informes Bethesda ha mostrado 97% de sensibilidad, 50,7% de especificidad y 68,8% de precisión diagnóstica, con valores predictivos negativos y positivos de 96,3% y 55,9%, respectivamente.^{21,22}

A pesar de que tanto la ecografía como la biopsia PAAF son procedimientos ampliamente recomendados para estudiar pacientes con NTs, no se han encontrado estudios en el país que establezcan el valor de la concordancia existente entre los dos métodos, por lo que, teniendo en cuenta que teniendo en cuenta la accesibilidad a la información (con este propósito) de una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) (Centro de imágenes diagnósticas) de Cartagena de Indias, surgió la siguiente pregunta:

¿Cuál es la concordancia entre hallazgos ecográficos y citopatológicos en la evaluación de NTs en un centro de imágenes diagnósticas en Cartagena durante septiembre de 2018 a septiembre de 2019?

2. Justificación

La prevalencia de NT en la población general es alta (hasta un 60%, según lo documentado por ecografía de alta resolución), pero muy pocas de estas lesiones resultan finalmente malignas (alrededor del 5%).²³ Aunque los estudios epidemiológicos sugieren un aumento pequeño pero real en la incidencia de cáncer de tiroides, probablemente debido a la exposición a factores de riesgo ambientales,²⁴ el número creciente de diagnósticos de cáncer de tiroides se debe en gran medida al uso cada vez más generalizado de la tecnología de diagnóstico por imágenes y la vigilancia médica junto con un mejor acceso a la atención médica en general, todo lo cual favorece el descubrimiento de pequeños nódulos tiroideos subclínicos y pequeños cánceres de tiroides papilares.

Estas consideraciones han generado preocupación sobre los costos y la morbilidad potencial asociados con el manejo a corto y largo plazo de pacientes con NT que incluye visitas periódicas a pacientes ambulatorios y exámenes de ultrasonido, PAAF, pruebas genómicas y en algunos casos indeterminados, lobectomía tiroidea diagnóstica.

La piedra angular en la evaluación de los nódulos tiroideos es una ecografía seguida por la PAAF de aquellos con características ecográficas preocupantes²⁵ y de allí se establece una clasificación de acuerdo con las pautas establecidas por el Sistema Bethesda para Informe de citopatología tiroidea que utiliza categorías de diagnóstico para estratificar el riesgo de malignidad.²⁶

La mayoría de los pacientes con nódulos de Bethesda de categoría IV se someten a una lobectomía diagnóstica para asegurar un diagnóstico,²⁷ pero debido a que el riesgo de malignidad estimado para los nódulos de Bethesda categoría IV es de 10-40%, la cirugía puede ser innecesaria para muchos de estos pacientes.²⁸

Aunque han surgido marcadores moleculares como valioso complemento de la citología estándar para pacientes con NTs Bethesda IV, pero su valor para los gastos de atención médica se ha cuestionado debido a su gasto.^{29,30}

Por ello, la ecografía tiroidea con sistemas de puntuación de ultrasonido sigue siendo una herramienta poderosa para evaluar a los pacientes con NTs, pero para ayudar a los médicos a determinar qué NTs son sospechosos de malignidad deben someterse a una PAAF.³¹

En general, se percibe claramente la necesidad de un enfoque más refinado, personalizado y cuidadoso para el tratamiento de estas lesiones de alta prevalencia. Consideraciones similares pueden extenderse a la cantidad de nódulos que se ha demostrado que son malignos, pero tienen un fenotipo de bajo riesgo y pueden tratarse de manera segura mediante una cirugía más conservadora o incluso programas de vigilancia activa.^{32,33}

La tasa de identificación y la tasa subsiguiente de malignidad de los NT dependen tanto de la modalidad de imagen inicial como del número de pacientes en los que se realiza una evaluación adicional, así como de las características clínicas de la población estudiada. Los NT incidentales se encuentran en el 20% al 67% de los exámenes de ultrasonido en Estados Unidos, hasta el 25% de las tomografías computarizadas (TC) torácicas con contraste, el 16% al 18% de las imágenes de resonancia magnética (MRI) y 1% a 2,3% de las tomografías por emisión de positrones (PET).^{34,35}

En Cartagena, Colombia, Herrera y cols.,³⁶ encontraron una incidencia de 13,1% y un riesgo de transformación maligna de 14,3% para la categoría Bethesda IV, con la cual se caracterizan las citologías muy sugestivas de neoplasia folicular que amerita abordaje quirúrgico. Estos mismos autores,³⁷ en el año 2015, publicaron un estudio en el que se comparó el diagnóstico citológico con el estudio anatomopatológico, encontrando los siguientes valores: 54,5% de sensibilidad, 92,9% de especificidad, 57,1% de valor predictivo positivo, 92,2% de valor predictivo negativo, 6,9% de falsos negativos y 6,1% de falsos positivos.

Cuando se utilizan registros quirúrgicos o se identifica a los pacientes en función de la derivación para ecografía o aspiración con aguja fina (PAAF), es probable que se

subestime el número real de pacientes con NT, ya que no todos los pacientes se someten a estudios adicionales, con porcentajes que oscilan entre el 8% y el 44%.³⁸

Sin lugar a duda, tanto el TIRADS como el sistema BETHESDA proporcionan riesgos de malignidad dirigidos al triage de NTs para un seguimiento compatible. Sin embargo, dado que muchos factores juegan un papel en la patogénesis de las enfermedades de la tiroides, es posible que el riesgo de malignidad tenga características especiales en determinadas regiones, por ejemplo, según los niveles de Yodo en la población. En este sentido, Maia y cols., examinaron una combinación de TIRADS, que fue adaptada de Russ y cols.,³⁹ concluyeron que la combinación de ambos sistemas resultó en una mejor estratificación del riesgo de cáncer en NTs. Por otro lado, Pandya y cols.,⁴⁰ compararon las clasificaciones TIRADS y de la American Thyroid Association (ATA), encontrando que ambos sistemas tenían una precisión diagnóstica y un acuerdo interobservador similares.

Teniendo en cuenta lo anterior: las implicaciones a futuro en el diagnóstico del cáncer de tiroides, los costos relacionados con la detección, el impacto en el paciente y su familia y la evidencia científica que en general se obtendrá, dada la carencia de estudios similares en el país, se justifica la realización del presente estudio.

3. Objetivos

3.1 objetivo general

Determinar la concordancia entre hallazgos ecográficos y citopatológicos en la evaluación de NTs en un centro de imágenes diagnósticas en Cartagena durante septiembre de 2018 a septiembre de 2019.

3.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los participantes: edad y sexo y procedencia.
- Describir las características ecográficas de los NTs: composición, ecogenicidad, forma, márgenes y focos ecogénicos.
- Describir los resultados obtenidos por las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citohistopatológica).
- Establecer la concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citohitopatológica), de manera general y según edad y sexo.
- Determinar las características operativas (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de la clasificación TIRADS frente a la Bethesda.

4. Marco teórico y estado del arte

4.1 Referente teórico

4.1.1 Generalidades de la glándula tiroides

La tiroides es una glándula ubicada en la cara anterior del cuello sobre la pared anterior de la tráquea, limitada en su borde superior al borde inferior del cartílago tiroides y caudalmente al sexto anillo de la tráquea.⁴¹ Sus medidas usuales son: 7 cm de ancho, 3 cm de alto y 18 mm de grosor, pesa entre 25 y 30 gramos en una persona adulta y está compuesta por dos lóbulos ubicados a ambos lados de la tráquea, conectados por un istmo.⁴²

La glándula tiroides secreta dos hormonas: triyodotironina (T3) y tiroxina (T4 respectivamente), ambas sintetizadas a partir de la absorción y oxidación del ion yoduro circulante obtenido mediante la ingestión. y su secreción está controlada por la TSH (tirotropina) secretada por la adenohipófisis.⁴³

T3 y T4, al ser liberadas a la circulación viajan unidas a proteínas producidas en el hígado. Casi 3/4 de la T4 se unen a la globulina transportadora de tiroxina (TBG), un 15% a la transtiretina (TTR) y el resto se une a la albúmina. La T3 se une principalmente a la TBG (80%).⁴³

Variaciones en la síntesis y degradación, así como en alteraciones de su estructura, producen cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas; sin embargo, a través del eje hipotálamo- hipófisis- tiroides se produce su regulación.⁴⁴

4.1.2 Nódulo Tiroideo (NT)

Es una lesión o crecimiento anormal de las células tiroideas, siendo la presentación clínica de enfermedad tiroidea más frecuente; puede provocar problemas clínicos al ser hiperfuncional, así como síntomas de compresión local o alteraciones estéticas. Puede ser principalmente benigna y en un 5% al 10% maligna.⁴⁵ Se encuentran NTs palpables en aproximadamente 6% de las mujeres y en 2% de los hombres, pero su

prevalencia varía dependiendo la región geográfica.⁴⁶

Los NTs son más frecuentes en regiones con deficiencia de yodo, sexo femenino, edad avanzada y consumidores de cigarrillo. La mayoría de los nódulos que son palpables al examen físico son mayores a un centímetro de diámetro, pero cuando se utiliza el ultrasonido la frecuencia de detección llega hasta un 50%, pero la capacidad de detección de un nódulo depende de su localización en la glándula (superficial o profunda), las características anatómicas del cuello del paciente, y muy importante la experiencia del examinador.⁴⁶

En autopsias de pacientes sin enfermedad tiroidea previa o conocida, se ha encontrado hasta en el 50% de los casos. Se ha hallado incidentalmente un NT mediante TAC en 16,8% de los pacientes y un 2% en pacientes que se realizan tomografía por emisión de positrones.⁴⁷

En la mayoría de los pacientes que presentan NT, las pruebas de función tiroidea son normales. En estudios a gran escala las PAAF han encontrado los siguientes hallazgos: 70% benignas, 10% malignas o sospechosas de malignidad y 20% no diagnosticadas o material insuficiente para el diagnóstico.⁴⁸

La evaluación clínica consta principalmente en una buena anamnesis, para identificar antecedentes personales que incrementan el riesgo de padecer nódulo tiroideo, como lo son: desnutrición y deficiencia de yodo, irradiación del cuello, antecedentes familiares de cáncer tiroideo, etc.⁴⁹

Cuando el NT no es palpable, se necesita de exámenes complementarios, en este punto la ecografía juega un papel importante en el diagnóstico debido a su inmediatez, bajo costo y no invasividad, permitiendo detectar NTs de 3 milímetros y líquidos de 1 milímetro de diámetro. Adicionalmente, apoya en procedimientos diagnósticos y terapéuticos como toma PAAF.⁵⁰

Posteriormente para establecer el diagnóstico específico hay que realizar pruebas especializadas como una gammagrafía tiroidea, la cual es un estudio de la funcionalidad tiroidea a través de la administración de un radioisótopo de yodo (I131,

l123), en cantidades pequeñas que no alteran la funcionalidad.⁵¹

4.1.3 Imagneología

La ecografía es la modalidad de imágenes preferida para las afecciones tiroideas, porque otras modalidades de imágenes son menos sensibles para diagnosticar las neoplasias. El TAC es útil para evaluar la invasión de las estructuras circundantes o la extensión de un bocio subesternal, pero a menudo subestima el tamaño de los nódulos tiroideos; además, la presencia de microcalcificaciones en las tomografías computarizadas a diferencia de las ecografías, no se correlaciona con el riesgo de malignidad, aunque algunos investigadores sugieren que los valores de ADC en la resonancia magnética pueden predecir la malignidad con tasas altas de sensibilidad, especificidad y precisión (98%, 92% y 99%, respectivamente).⁵²

Aunque la resolución de los nódulos en la PET es menor que la del TAC o la RM, el radiotrazador utilizado para la PET es específico para el tejido metabólicamente activo, lo que conduce a una mayor tasa de malignidad dentro de las anomalías detectadas. Esto se debe en parte a las características de la población de pacientes (la mayoría de los pacientes sometidos a PET tienen una neoplasia maligna no tiroidea actual o previa y tienen más probabilidades que la población general de haber estado expuestos a radiación) y en parte a las características metabólicas específicas de la PET. El patrón del valor de captación estandarizado (SUV) en la PET es importante: la captación difusa del trazador dentro de la glándula tiroidea generalmente representa una enfermedad benigna, mientras que la captación focal se asocia con malignidad en 30 a 50% de los casos. estar asociado con un mayor riesgo de malignidad, pero no se ha definido un límite de SUV específico para determinar si es benigno o maligno. Las características clínicas, como la edad, el sexo y el tamaño del tumor, no se han asociado con el riesgo de malignidad en los nódulos identificados en el PET.⁵³

En pacientes con hipertiroidismo, las gammagrafías tiroideas con radionucleidos pueden demostrar las características del módulo en cuestión en comparación con parénquima tiroideo circundante. En general, se acepta que los nódulos hiperfuncionantes rara vez son malignos, ya sea de observación con tratamiento

médico (como en el caso de captación difusa a través de la glándula) o tratamiento quirúrgico (como en el caso de un adenoma hiperfuncionante solitario) puede perseguirse con seguridad.¹⁸

Independientemente de la modalidad de imagen inicial, todos los pacientes con sospecha de NTs deben someterse a una ecografía que abarque la tiroides, así como los compartimentos central y lateral del cuello. Así mismo, los ganglios linfáticos que son ecográficamente anormales (pérdida de hilio graso, microcalcificaciones, forma redonda o necrosis pueden aumentar el nivel de sospecha.³⁵

4.1.4 Características ecográficas predictoras de malignidad

4.1.4.1 Calcificaciones

Pueden ocurrir tanto en patología benigna y maligna. Estas pueden ser clasificadas como microcalcificaciones, calcificaciones gruesas, o calcificación periférica. Las microcalcificaciones tiroideas son los cuerpos psammoma, los cuales son depósitos redondos laminares cristalinos calcificados de 10-100 μ . Se trata de una de las características más específicas de malignidad tiroidea, con una especificidad de 85,8 % -95 % y un valor predictivo positivo de 41,8% -94,2 %.⁵⁴

Las microcalcificaciones se encuentran en el 29% -59 % del total de los carcinomas tiroideos primarios más comúnmente en carcinoma papilar de tiroides.⁵⁵

También se ha descrito este hallazgo en el carcinoma folicular y anaplásico de tiroides, así como en condiciones benignas tales como adenoma folicular y tiroiditis de Hashimoto. En la ultrasonografía, las microcalcificaciones aparecen como focos puntiformes hiperecoicos sin sombra acústica.

Las calcificaciones grandes distróficas de forma irregular también se pueden encontrar y son secundarias a la necrosis de los tejidos. Pueden aparecer como espículas y placas fragmentadas o depósitos granulares dentro de los septos en la glándula tiroides. Están comúnmente presentes en el bocio multinodular; Sin embargo, cuando se asocian a nódulos solitarios, tienen una tasa de malignidad de casi el 75% Las calcificaciones gruesas pueden coexistir con microcalcificaciones en

los cánceres papilares, y son el tipo más común de calcificación en los carcinomas medulares tiroideos. En la ultrasonografía, las calcificaciones gruesas causan sombra acústica posterior. Las calcificaciones periféricas es uno de los patrones más comúnmente visto en la enfermedad multinodular tiroidea pero también puede ser visto en lesiones malignas.⁵⁶

4.1.4.2 Invasión tumoral directa del tejido blando adyacente y metástasis a los ganglios linfáticos

La invasión tumoral del tejido blando adyacente a la tiroides y las metástasis a los ganglios linfáticos son hallazgos altamente específicos para malignidad de las lesiones tiroideas.⁵⁷ Se ha demostrado que la extensión extracapsular está presente en el análisis histológico en el 36% de las neoplasias de la glándula tiroides.⁵⁸ La invasión local agresiva es común en el carcinoma anaplásico de tiroides, linfoma y el sarcoma. En la ultrasonografía, la invasión tumoral directa de tejidos blandos adyacentes puede aparecer como una extensión sutil del tumor más allá de los contornos de la glándula tiroides o la invasión franca de las estructuras adyacentes.

Las metástasis a los ganglios linfáticos cervicales regionales han sido reportadas en el 19,4% de todos los tumores malignos de la tiroides.⁵⁹ Son más comunes en carcinoma papilar de tiroides y se presentan en hasta el 40% de los adultos y el 90% de los niños afectados por ese tipo de lesión. El carcinoma medular de tiroides también se asocia a metástasis ganglionares tempranas en hasta el 50% de los pacientes. Las metástasis ganglionares en el carcinoma folicular de tiroides son raras, incluso en los casos altamente invasivos. Las características ultrasonográficas que deberían despertar sospechas acerca de metástasis en los ganglios linfáticos incluyen una forma abultada redondeada, el aumento tamaño, hilio graso sustituido, márgenes irregulares, heterogéneos y calcificaciones.

4.1.4.3 Forma, contorno y Márgenes

El halo o borde hipoecoico alrededor de un NT es producido por una pseudocápsula fibrosa de tejido conectivo, parénquima tiroideo comprimido, e infiltrados inflamatorios crónicos.⁶⁰ Un halo completamente uniforme alrededor de un nódulo es altamente

sugestivo de benignidad, con una especificidad de 95%.⁶¹ Sin embargo, el halo está ausente en más de la mitad de todos los nódulos tiroideos benignos. Por otra parte, 10% - 24% del carcinoma papilar de tiroides tienen ya sea un halo completo o incompleto. Un nódulo tiroideo es considerado mal definido cuando más del 50% de su frontera no está claramente delimitada.

Por otra parte, los nódulos pueden ser clasificados de acuerdo a sus contornos en márgenes suaves y redondeados o irregulares con bordes dentados. Un borde mal definido e irregular en un tumor maligno de tiroides sugiere la infiltración del parénquima adyacente.

La apariencia ultrasonográfica del carcinoma folicular mínimamente invasivo puede tener algunas características en común con la de un adenoma folicular. La especificidad de márgenes mal definidos es variable, alrededor del 15% -59% de los nódulos benignos tienen márgenes mal definidos con micro o macrolobulaciones. Por lo tanto, a menos que se evidencie una franca invasión más allá de la cápsula, la sola apariencia de los márgenes de un nódulo tiroideo no es una base fiable para la determinación de malignidad o benignidad.

La forma de un nódulo tiroideo es un hallazgo ultrasonográfico que no ha sido ampliamente descrita en la literatura, un nódulo sólido tiroideo que es más alto que lo que es de ancho (es decir, mayor en su dimensión anteroposterior que su dimensión transversal) tiene una especificidad de 93 % de malignidad. Esta apariencia se cree que se origina debido a una tendencia centrífuga en el crecimiento del tumor, lo que no ocurre necesariamente a una velocidad uniforme en todas las dimensiones.

4.1.4.4 Vascularidad

El flujo vascular dentro de un nódulo tiroideo se puede detectar con Doppler color. El patrón más común de la vascularización en tumores malignos de la tiroides está marcado por la hipervascularidad intrínseca, que se define como el flujo en la parte central del tumor el cual es mayor que en el parénquima tiroideo que lo rodea. Esto ocurre en el 69% -74% de todas las neoplasias malignas de la tiroides. Sin embargo, no es un signo específico de malignidad tiroidea.

El flujo perinodular se define como la presencia de vascularización alrededor de al menos 25 % de la circunferencia de un nódulo. Este patrón de flujo es más característico de lesiones tiroideas benignas, pero también se ha encontrado en 22 % de los cánceres de tiroides. En contraste, la avascularidad completa es un más útil, ya que un nódulo completamente avascular es muy poco probable que sea maligno.⁶²

4.1.4.5 Nódulo sólido hipoecoico

Los nódulos malignos, tanto el carcinoma y linfoma, suelen aparecer de forma sólida e hipoecoica en comparación con el parénquima normal de la tiroides. La combinación de estas dos características de la ultrasonografía tiene una sensibilidad de 87% para la detección de malignidad, pero tiene una baja especificidad (15,6% -27%) y un bajo valor predictivo positivo.

Este aspecto está presente también en 55 % de los nódulos benignos. Cuando un nódulo tiroideo es marcadamente hipoecoico, con un aspecto más oscuro que el de los músculos infrahioideos o de la correa del cuello, la especificidad para la detección de malignidad aumenta a 94%, pero la sensibilidad se reduce a 12%. Por consiguiente, la hipoecogenicidad marcada es muy sugestivo de malignidad.⁶³

4.1.5 Clasificación TIRADS

Históricamente se habló de esta clasificación por primera vez en 2008 cuando Horvath y Cols,⁶⁴ utilizaron el termino como un intento de estandarización del lenguaje utilizado en el reporte de las ecografías tiroideas. Se buscaba crear una clasificación que permitía realizar un categorización más rápida y sencilla de los nódulos tiroideos con el fin de crear un lenguaje accesible, reproducible y eficaz que a su vez garantizara una adecuada comunicación entre clínicos, cirujanos y radiólogos categorizando de acuerdo a los hallazgos ecográficos el riesgo de malignidad que dichos nódulos tenían y así determinar con una precisión más adecuada cuales nódulos debería ir PAAF.

Posteriormente surgieron modificaciones de dicha clasificación con el fin de hacerla más sencilla y practica para poder generalizar su uso sin disminuir su exactitud diagnostica. En 2015 el Colegio Americano de Radiología publica una Clasificación basada en el TIRADS la cual se actualizó en 2017, ⁶⁵ el objetivo de dichas recomendaciones es proveer una guía para el abordaje de los nódulos tiroideos basado en la apariencia ecográfica. Plantea la evaluación de cinco parámetros ecográficos que se muestran en la tabla 1, derivando en la clasificación de la tabla 2:

Tabla 1. Puntaje de TIRADS

ACR TI-RADS 2017				
Composición (Seleccionar una)	Ecogenicidad (Seleccionar una)	Forma (Seleccionar una)	Margen (Seleccionar una)	Foco ecogénico (Seleccionar todos los que aplican)
Quístico o casi completamente quístico (0 puntos)	Anecoico (0 puntos)	Más ancho que alto (0 punto)	Liso (0 puntos)	Ninguno o artefacto grande de cola de cometa (0 puntos)
Esfongiforme (0 puntos)	Hiperecoico o isoecoico (1 punto)		Mal definido (0 puntos)	Macrocalcificaciones 1 punto
Mixto quístico-sólido (1 punto)	Hipoecoico 2 punto	Más alto que ancho (3 punto)	Lobulado o irregular (2 puntos)	Calcificaciones periféricas (anillo) 2 puntos
Sólido casi completamente sólido (2 puntos)	Muy hipoeicoico 3 puntos		Extensión extra-tiroidea (3 puntos)	Foco ecogénico puntiforme 3 punto
0 puntos TIRADS 1	2 puntos TIRADS 2	3 puntos TIRADS 3	4-6 puntos TIRADS 4	≥ 7 puntos TIRADS 5
No PAAF	No sospechoso No PAAF	Levemente sospechoso BAAF si ≥2.5 cm Seguimiento si ≥1.5 cm	Moderadamente sospechoso BAAF si ≥1.5 cm Seguimiento si ≥1 cm	Altamente sospechoso BAAF si ≥1 cm Seguimiento si ≥0.5 cm

Fuente: Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. 2017;14(5):587-595.

Tabla 2. Interpretación de puntaje TIRADS

TIRADS	Sospecha de malignidad	Riesgo de cáncer
TR1	Normal	0%
TR2	No sospechosos	0%
TR3	Levemente sospechosos	<5%
TR4	Moderadamente sospechosos	5-95%
TR5	Altamente sospechosos	>95%

Fuente: Horvath E, Silva C, Majlis S, Rodríguez I, Skoknic V, Castro A, Tala H. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. European radiology, 2017; 27(6): 2619-2628

4.1.6 Técnica de la PAAF bajo guía ecográfica

La Punción por aspiración con aguja fina (PAAF) cumple un rol importante durante la selección de los nódulos que deben ser resecados. El uso de esta ha disminuido sustancialmente la tasa de procedimientos quirúrgicos innecesarios, mejorando la selección de aquellos pacientes con un alto riesgo de tener cáncer tiroideo.⁶⁶ Actualmente todas las guías de manejo de la enfermedad nodular tiroidea recomiendan la PAAF bajo guía ecográfica para distinguir nódulos malignos de los benignos, la utilización de la guía ecográfica reduce sustancialmente la proporción de los falsos negativos y muestras no diagnosticas. Sin embargo, el rendimiento de esta depende de la experiencia del operador y el patólogo. La mayoría de las punciones son bien toleradas por el paciente y no es necesario la administración de anestésico local. Las muestras se obtendrán por técnica de capilaridad, con el fin de obtener menos sangre en el espécimen, este método consiste en realizar movimientos con la aguja dentro de la lesión sin aplicar succión.⁶⁷ Los especímenes se deben tomar de diferentes cuadrantes del nódulo asegurando obtener una muestra representativa. El número de extendidos dependerá del tamaño del nódulo y quedará a criterio del médico que realizará el procedimiento.

4.1.7 Sistema para el reporte de citopatología tiroidea (BETHESDA)

La clasificación Bethesda desarrollada a partir de la conferencia realizada en el año 2007 en Bethesda por el Instituto Nacional de Cáncer y posteriormente modificada en el 2017, en la cual reconocieron la necesidad de unificar el lenguaje utilizado al momento de realizar el reporte del resultado de la PAAF, actualmente es ampliamente utilizada, esta cuenta con 6 grandes categorías diagnósticas. Cada una de estas categorías asigna un riesgo de malignidad y recomendaciones para el manejo clínico de los pacientes.⁶⁸

Tabla 3. Clasificación Bethesda

<p>I. NO DIAGNOSTICA O INSATISFACTORIA Solo fluido Quístico Especimen Acelular Otros (Hemorrágica, artefactos, etc)</p>
<p>II. BENIGNO Consistente con nódulo folicular benigno Consistente con tiroiditis linfocítica Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda) Otra</p>
<p>III. ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO O LESIONES FOLICULARES DE SIGNIFICADO INDETERMINADO</p>
<p>IV. NEOPLASIA FOLICULAR O SOSPECHOSO PARA NEOPLASIA FOLICULAR Especificar si hay células tipo Hürthle</p>
<p>V. SOSPECHOSO PARA MALIGNIDAD Sospechoso para carcinoma papilar Sospechoso para carcinoma medular Sospechoso para carcinoma metastásico Sospechoso para linfoma Otro</p>
<p>VI. MALIGNIDAD Carcinoma tiroideo papilar Carcinoma pobremente diferenciado Carcinoma tiroideo medular Carcinoma Indiferenciado (Anaplásico) Carcinoma de Células escamosas Carcinoma con hallazgos mixtos Carcinoma Metastásico Linfoma No Hodgkin Otro</p>

Fuente: Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. J Am Soc Cytopathol. 2017;

4.2 Estado del arte

- Vargas y cols.,⁶⁹ evaluaron la concordancia entre los criterios TIRADS y Bethesda en NTS no tóxicos, mediante un estudio transversal. Se encontró que los participantes (n=180) fueron en su mayoría mujeres, con una edad promedio de 57 años. La frecuencia de BETHESDA II fue 65/180 versus 45/180 en TIRADS 2. En contraste, la frecuencia más alta en la categoría 4-IV fue 62/180 para TIRADS 4 versus 41/180 para BETHESDA IV. La concordancia más alta se encontró entre la clasificación de categoría 2-II. La concordancia observada fue del 87,2% con un kappa ponderado lineal de 0,69 (IC95%: 0,59-0,79). El análisis de heterogeneidad mostró una tendencia hacia un valor kappa ponderado más alto en nódulos ≥ 4 cm en hombres y personas ≥ 50 años, con crecimiento nodular acelerado, unión a estructuras adyacentes, parálisis de las cuerdas vocales, origen urbano y antecedentes de cabeza y

radioterapia para el cuello.

- Mendes y cols.,⁷⁰ investigaron si se podían aplicar o no las mismas características de ultrasonido y se deben considerar para apoyar la decisión sobre qué nódulos subcentimétricos deben ser sometidos a PAAF. Los resultados mostraron que, considerando todos los nódulos, la proporción de neoplasias entre los nódulos con TIRADS 2 fue de 0,91% y para TIRADS 3: 2,87%. Entre los clasificados como 4A, el 12,26%; con clasificación 4B, 34,43%; con clasificación 4C, 66,6%; y entre aquellos con 5 clasificaciones, 85,7%.
- Karaagac y cols.,⁷¹ en un estudio retrospectivo, con un total de 500 pacientes que se sometieron a tiroidectomía después de PAAF, encontraron que los nódulos de 10 a 14,9 mm de diámetro tenían casi 4 veces mayor riesgo de malignidad que los nódulos > 15 mm. En este grupo de pacientes, el riesgo de malignidad para TIRADS nivel 1, 2, 3, 4 y 5 fue 1,16%, 2,94%, 7%, 45,64% y 94,44%, respectivamente. Las tasas de malignidad para las categorías I, II, III, IV, V y VI del sistema Bethesda fueron las siguientes: 14,43%, 6,2%, 19,05%, 36,73%, 75,68% y 100%.
- Por otro lado, George y cols.,⁷² encontraron en su estudio que el sistema Bethesda tuvo una mejor sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica que TIRADS, con un área más grande bajo la curva ROC (0,91) en comparación con los ultrasonidos TIRADS (0,70). La tasa de malignidad de los nódulos TIRADS 5 fue del 97,1% con un valor de p significativo (0,022). El 100% de las lesiones de Bethesda VI fueron malignas según informe histopatológico final. El TIRADS podría predecir preoperatoriamente la malignidad en el 63,6% de nódulos tiroideos indeterminados que eran malignos según histopatología postoperatoria. El general la concordancia de ultrasonidos TIRADS, sistema Bethesda y la histopatología fue del 69,8%.
- Zloczower y cols.,⁷³ compararon las características de los reportes TIRADS y Bethesda en 81 pacientes de 18 a 25 años, encontrando cierta concordancia (κ de Cohen = 0,238) que fue más notable en los hombres que en las mujeres.

La tasa de acuerdo fue del 87,5% en los hombres (21 de 24), pero solo del 77,6% en las mujeres (59 de 67) [$P = 0,029$]. De los 5 operados benignos, todos tenían Ti-RADS bajo y 2 tenían Bethesda baja. De los 8 casos malignos operados, 6 tenían Ti-RADS alto y 5 tenía alta Bethesda.

- Yang y cols.,⁷⁴ estudiaron 92 pacientes con 92 nódulos tiroideos resecados quirúrgicamente que tenían citología Bethesda Categoría IV en la PAAF. Las imágenes de los nódulos se clasificaron retrospectivamente utilizando los tres sistemas de manera ciega. De los 92 nódulos 61% eran benignos y 39% malignos. El 47% de los nódulos fueron de alto riesgo, el 53% de categoría 5 de K-TIRADS y el 50% de los nódulos de categoría 5 de ACR-TIRADS eran malignos. La categoría de alto riesgo tuvo una sensibilidad del 25%, una especificidad del 82% y un VPP del 47% para la malignidad. La categoría 5 de K-TIRADS tenía una sensibilidad del 25%, una especificidad del 85% y un VPP del 53% para la malignidad. La categoría 5 de ACR-TIRADS tenía una sensibilidad del 25%, una especificidad del 84% y un VPP del 50% para la malignidad. Ninguno de los tres sistemas de clasificación arrojó una correlación estadísticamente significativa para el riesgo de malignidad M ($p = 0,30, 0,72, 0,28$).
- En un estudio llevado a cabo por Laukiene y cols.,⁷⁵ en el que evaluaron la capacidad de los criterios de ecografía de NTs del Sistema Europeo de Datos de Informes e Imágenes de la Tiroides (EU-TIRADS) para predecir los resultados de la citología por aspiración con aguja fina categorizados por el sistema Bethesda. Se encontró que 90% de los casos (de 310) eran mujeres. 4 pacientes fueron asignados a la categoría benigno (EU-TIRADS 2), 191 de bajo riesgo (EU-TIRADS 3), 68 de riesgo intermedio (EU-TIRADS 4) y 47 de alto riesgo (EU-TIRADS 5) en la categoría ecográfica. La tasa de concordancia global de EU-TIRADS y los resultados de la aspiración con aguja fina fue del 75,48%. La probabilidad de resultado de citopatología benigna en EU-TIRADS 2, 3, 4 y 5 fue del 100%, 95,3%, 72,1% y 38,3%, respectivamente. Al mismo tiempo, el riesgo de encontrar un resultado de citología maligna fue del 0% con EU-TIRADS 2, del 1,1% con EU-TIRADS 3, del 13,2% con EU-TIRADS 4 y del 38,3% con EU-TIRADS 5. La especificidad y sensibilidad fue 91,2 % y 90% en

consecuencia. El valor predictivo positivo fue del 50% y el valor predictivo negativo fue del 98,9%. La asociación entre EU-TIRADS y los resultados de la aspiración con aguja fina fue buena según la curva ROC y el área bajo la curva con 0,879.

- Singaporewalla y cols.,⁷⁶ realizaron un análisis retrospectivo de 100 casos comparando hallazgos ecográficos de NTs realizados por un solo cirujano basados en la clasificación TIRADS y Bethesda. De los 100 casos, 74 se consideraron benignos o probablemente benignos, 20 sospechosos de malignidad y 6 fueron indeterminados en la ecografía. La tasa de concordancia global fue del 83% con una sensibilidad y especificidad de 70,6 y 90,4%, respectivamente. El valor predictivo negativo fue del 93,8%.

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Estudio observacional retrospectivo, de concordancia.

5.2 Población y muestra

5.2.1 Población de referencia

Sujetos de 18 años en adelante con NTs y reporte ecográfico a los que se realizó PAAF en la ciudad de Cartagena.

5.2.2 Población accesible

Sujetos con NTs y reporte ecográfico a los que se realizó PAAF, de un Centro de diagnóstico Imagenológico de la ciudad de Cartagena, durante septiembre de 2018 a septiembre de 2019: n= 219.

5.2.3 Población elegible

Se seleccionaron todos los sujetos que cumplieron los criterios de selección, y dada la disponibilidad del dato y el tamaño de la población accesible no se llevó a cabo cálculo de muestra.

Criterios de inclusión

- Edad: 18 años en adelante.
- Sujetos con Ecografía y PAAF.

Criterios de exclusión

- Sujetos con bocio difuso.
- Registros con datos incompletos para TIRADS y BETHESDA.
- Duplicados

4 sujetos eran menores de 18 años y 8 no tenían información completa, 10 eran duplicados y 84 no tenían información sobre BETHESDA. La suma algebraica de

estos casos da 106, pero 10 registros tenían criterios de exclusión en común, por lo que realmente se excluyeron 96 y el tamaño de la muestra fue de 123 sujetos.

5.3 Recolección, procesamiento y análisis de la información

Previa autorización de la Institución, se tuvo acceso a una base de datos en Excel de los pacientes a los cuales se les realizó ecografía y PAAF, se realizó revisión de los reportes de estos estudios y se obtuvieron las variables. Para procesamiento y el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 22.

Los ultrasonidos fueron realizados por diferentes radiólogos con experiencia de 9 a 20 años, y las PAAF fueron realizadas por dos radiólogos con 3 a 7 años de experiencia; todas las muestras se tomaron por capilaridad.

Se realizaron tablas de frecuencia para resumir las variables de naturaleza cualitativa. Se utilizó media y desviación estándar para resumir la única variable cuantitativa: edad.

Para determinar la concordancia, se tuvieron en cuenta solamente aquellos indicadores comparables entre las dos clasificaciones. De esta forma, no se incluyó TIRADS1 ni BETHESDA I y III. Las equivalencias se muestran en la tabla 4, donde TIRADS 2 y 3 se relacionaron con BETHESDA II, TIRADS 4 con BETHESDA IV y V, y TIRADS 5 con BETHESDA VI.

Tabla 4. Relación entre resultados de TIRADS Y BETHESDA

		BETHESDA		
		II	IV Y V	VI
TIRADS	2 Y 3			
	4			
	5			

Posteriormente, para calcular los valores de: sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los resultados de TIRADS frente a Bethesda, se agruparon las categorías en: Benigno o probablemente benigno (TIRADS 2 y 3 y BETHESDA II) y Maligno o sospechoso de malignidad (TIRADS 4 y 5 y BETHESDA IV, V y VI).

5.4 Consideraciones éticas

En todo momento hubo acogimiento a las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación. Se respetó la confidencialidad de la información, al trabajarse con fuente secundaria se considera que la presente investigación, de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 como: “sin riesgo”.

Los resultados obtenidos en la investigación no serán utilizados para fines distintos a los de determinar el grado de concordancia entre los hallazgos ecográficos encontrados durante la evaluación de la enfermedad nodular tiroidea, según la clasificación TIRADS y el resultado final de la punción por aspiración con aguja fina (PAAF).

5.5 Operacionalización de variables

Tabla 5. Variables del estudio

Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Indicadores
Sexo	Características fenotípicas que diferencian un genotipo XX de uno XY	Cualitativa	Nominal	Hombre, mujer
Edad	Años vividos por el sujeto desde su nacimiento	Cualitativa	Interval	<20; 20 a 39; 40 a 59; 60 a 79; 80 y +
Composición	Grado de áreas quísticas y solidas que contiene el nódulo cuando es evaluado por US.	Cualitativa	Nominal	Quístico o casi completamente quístico; espongiforme; mixto; Solido o casi completamente sólido
Márgenes	Características de la zona límite del NT	Cualitativa	Nominal	Lisos; mal definidos; Lobulados o irregulares; Extensión extratiroidea
Ecogenicidad	Grado de reflectividad del nódulo tiroideo con respecto al parénquima tiroideo sano y el tejido muscular	Cualitativa	Nominal	Anecoico; Hiperecoica o isoecoica; Hipoecoico; Marcadamente hipoecoico
Focos ecogénicos	Imágenes con un grado de reflectividad mayor al del tejido tiroideo sano y al del nódulo.	Cualitativa	Nominal	Ninguno o gran artefacto en cola de cometa; macrocalcificaciones; Calcificaciones periféricas; Focos ecogénicos punteados
Forma	Relación entre los diámetros transversos y longitudinales de los nódulos tiroideos	Cualitativa	Nominal	Más ancho que alto; Más alto que ancho
TIRADS	Sistema de clasificación basado en las características ecográficas de los nódulos tiroideos el cual permite estimar el riesgo de malignidad de dichos nódulos	Cualitativa	Ordinal	TR1; TR2; TR3; TR4; TR5
Bethesda	Sistema para el reporte del resultado citológico de las aspiraciones con aguja fina en tiroides	Cualitativa	Ordinal	I; II; III; IV; V; VI

5.6 Cronograma de actividades

Tabla 6. Diagrama de GANTT

Actividad	Mes								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Revisión bibliográfica	■								
Elaboración del anteproyecto		■							
Aval del comité de ética			■						
Autorización de centro colaborador				■					
Acta de inicio					■				
Recolección de los datos						■			
Procesamiento y análisis de los datos							■		
Elaboración del informe final								■	
Presentación al comité evaluador									■
Sometimiento a revista universitaria y/o extrainstitucional									
Presentación en congresos nacionales de Radiología y Patología*									■

*Dependiendo de realización de estos eventos

5.7 Presupuesto

Los gastos en general fueron asumidos por la investigadora, con excepción del pago de los asesores aportados por la Universidad.

Tabla 7. Presupuesto general

Rubro	Valor
Asesor de la Universidad	\$ 4.500.000
Investigadora	\$ 12.000.000
Artículos de oficina	\$ 250.000
Servicio de internet	\$ 54.000
Computador	\$ 1.500.000
Total	\$ 18.304.000

6.Resultados

La gran mayoría de participantes fueron mujeres (94,3%). El promedio de edad general fue de 49,9+/-14,6 años, observándose que el grupo de mayor frecuencia fue el de 40 a 59 años con 45,5%. En cuanto a la procedencia, sólo 116 casos tenían esta información y casi todos provenían del departamento de Bolívar, incluido Cartagena (Tabla 7).

Tabla 8. Características sociodemográficas de los participantes

	Variables	Porcentaje (%)
Sexo*	Femenino	94,3
	Masculino	5,7
Edad*	<20	1,6
	20a39	24,4
	40a59	45,5
	60a79	24,4
	80y+	3,3
Procedencia**	Cartagena	52,6
	Otro Mun. Bolívar	46,6
	Otro Mun. Costa Atl.	0,9

*n=123; **n=116

El resultado de la ecografía indicó que la composición predominante fue sólido o casi completamente sólido (86,2%), 48,8% fueron hiper o isoecoicos, 86,2% tenían márgenes suaves, sólo 12,2% eran más altos que anchos en su forma y 20,3% tuvieron algún hallazgo de focos ecogénicos (diferentes a grandes artefactos en cola de cometa) (Tabla 8).

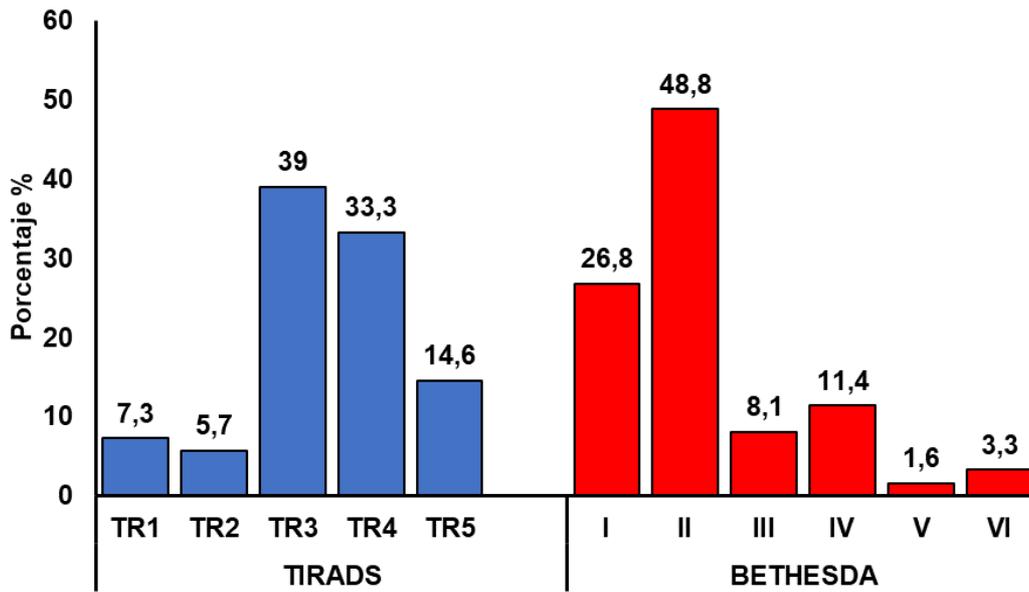
Tabla 8. Características ecográficas de los nódulos tiroideos

	Variables	Porcentaje (%)
Composición*	Sólido o casi completamente sólido	86,2
	Mixto	6,5
	Quístico o casi completamente quístico	6,5
	Espongiforme	0,8
Ecogenicidad*	Hiperecoico o isoecoico	48,8
	Hipoecoico	35,0
	Marcadamente hipoecoico.	8,9
	Anecoico	6,5
Forma*	Más ancho que alto	87,8
	Más alto que ancho	12,2
Márgenes*	Suave	86,2
	Mal definido	9,8
	Lobulado o irregular	3,3
Focos ecogénicos*	Ninguno o grandes artefactos en cola de cometa	79,7
	Macrocalcificaciones	11,4
	Focos ecogénicos puntiformes	5,7
	Calcificaciones periféricas	2,4

*n=123

La clasificación ecográfica predominante fue la TIRADS 3 (Levemente sospechosos) con 39%, seguida de TIRADS 4 (Moderadamente sospechosos) con 33,3%, mientras que la clasificación citopatológica más frecuente fue la II (Benigna) con 48,8%, seguida de la I (no diagnóstica o insatisfactoria) con 26,8% (Gráfico 1).

Gráfico 1. Resultados obtenidos por las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citopatológica)

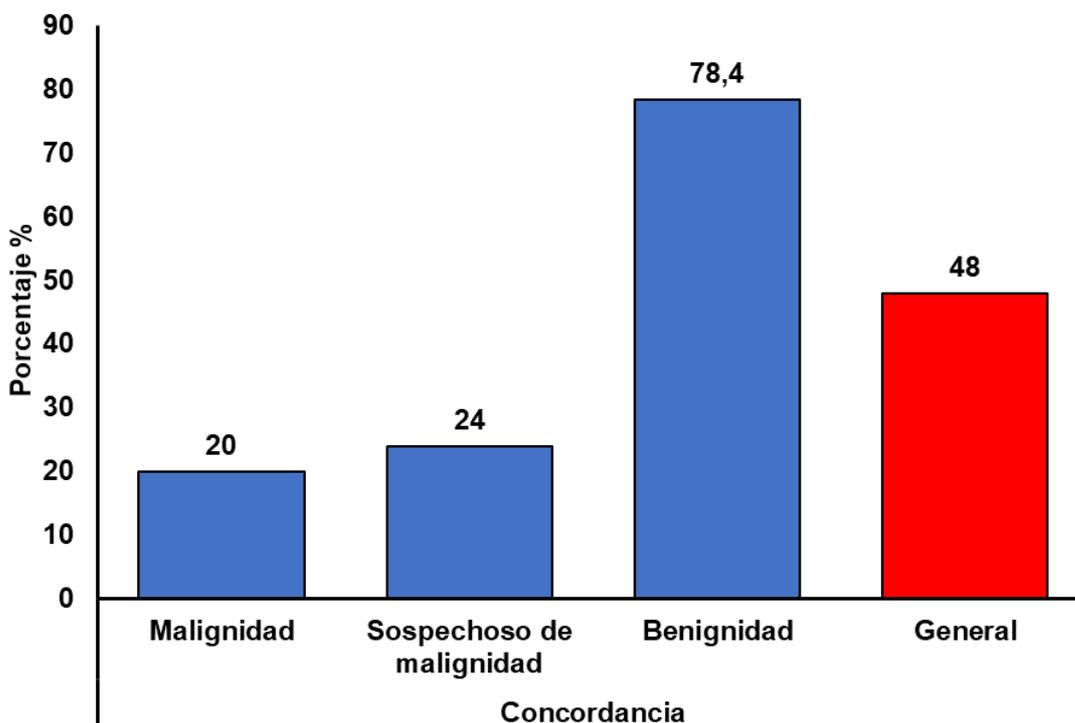


72 sujetos tenían información para TIRADS 2 a 5 y BETHESDA II y IV a VI. De los 10 sujetos con TIRADS 5 solamente el 10% resultaron malignos para BETHESDA (VI); de los 25 sospechosos para malignidad TIRADS 4, alrededor de una cuarta parte fueron también sospechosos de acuerdo a BETHESDA, mientras que de los 37 TIRADS 2 Y 3 la inmensa mayoría también fueron benignos según BETHESDA, para un porcentaje global de casos concordantes de 48%, con una prueba de Kappa muy baja: 0,081 (p: 0,350) que indica baja concordancia (Tabla 9 y Gráfico 2).

Tabla 9. Concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citopatológica), de manera general

	BETHESDA		
	VI (Malignidad)	IV y V (Sospechoso para malignidad)	II (Benigno)
TIRADS 5 (Sugestivo de Malignidad) (n=10)	10,0%	20,0%	70,0%
4 (Sospechoso de malignidad) (n=25)	12,0%	24,0%	64,0%
2 y 3 (Benigno y prob. Benigno) (n=37)	0,0%	21,6%	78,4%
Porcentaje global de casos concordantes (n=72)	48%		

Gráfico 2. Porcentaje de Concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citopatológica), de manera general



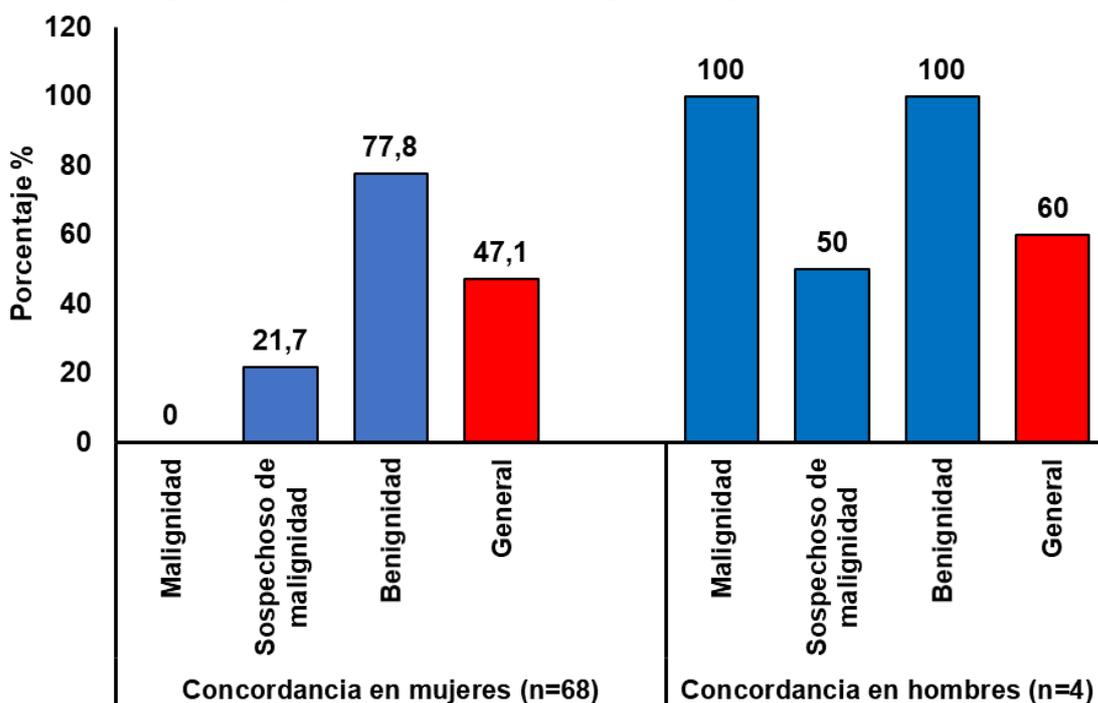
Fuente: Tabla 9

En mujeres, de las 9 con TIRADS 5 ninguna fue BETHESDA VI; de las 23 sospechosas para malignidad según TIRADS, alrededor de una quinta parte fueron también sospechosos de acuerdo a BETHESDA, mientras que de las 36 TIRADS 2 Y 3 la gran mayoría también fueron benignas según BETHESDA (77,8%), para un porcentaje global de casos concordantes de 47,1%, con una prueba de Kappa muy baja: 0,029 (p: 0,745) que indica baja concordancia (Tabla 10 y Gráfico 3). En hombres los resultados deben observarse con mayor discreción, ya que solamente fueron 4 casos, destacándose que el TIRADS 5 fue BETHESDA VI y el TIRADS 2 fue BETHESDA II, con un porcentaje de concordancia de 60% (Kappa: 0,636; p: 0,046) (tabla 10 y Gráfico 3).

Tabla 11. Concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citopatológica), por sexo

Sexo	TIRADS	BETHESDA		
		VI (Malignidad)	IV y V (Sospechoso para malignidad)	II (Benigno)
Mujeres	5 (Sugestivo de Malignidad) (n=9)	0,0%	22,2%	77,8%
	4 (Sospechoso de malignidad) (n=23)	13,0%	21,7%	65,2%
	2 y 3 (Benigno y prob. Benigno) (n=36)	0,0%	22,2%	77,8%
	Porcentaje de concordancia		47,1%	
Hombres	5 (Sugestivo de Malignidad) (n=1)	100,0%	0,0%	0,0%
	4 (Sospechoso de malignidad) (n=2)	0,0%	50,0%	50,0%
	2 y 3 (Benigno y prob. Benigno) (n=1)	0,0%	0,0%	100,0%
	Porcentaje de concordancia		60%	

Gráfico 3. Porcentaje de Concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citopatológica), según sexo



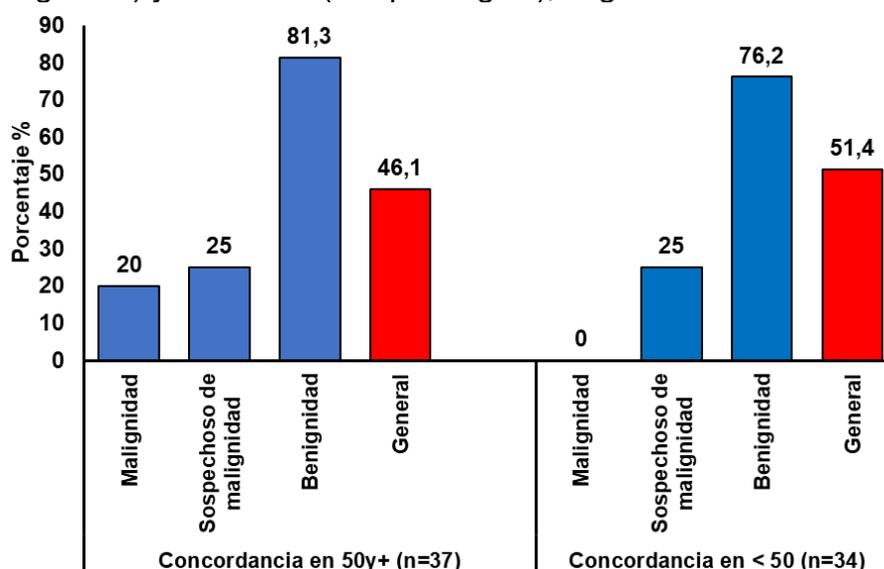
Fuente: Tabla 10

En las personas de 50 años y más, de las 5 con TIRADS 5 una fue BETHESDA VI; de las 16 sospechosas para malignidad según TIRADS, una cuarta parte fueron también sospechosos de acuerdo a BETHESDA y de las 16 TIRADS 2 y 3, 81,3% también fueron benignas según BETHESDA, para un porcentaje global de casos concordantes de 46,1%, con una prueba de Kappa muy baja: 0,13 (p: 0,245) que indica baja concordancia (Tabla 11 y Gráfico 4). En los menores de 50 años ninguno de los sugestivos para malignidad según TIRADS resultó en esta categoría para BETHESDA, mientras que 2 de los 8 TIRADS 4 fueron BETHESDA IV o V, y de los 21 TIRADS 2 y 3 el 76,2% fueron BETHESDA II, con un porcentaje de concordancia de 51,4% (Kappa: 0,032; p: 0,0806) (Tabla 11 y Gráfico 4).

Tabla 12. Concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citohistopatológica), por edad

Edad	TIRADS		BETHESDA		
			VI (Malignidad)	IV y V (Sospechoso para malignidad)	II (Benigno)
50y+		5 (Sugestivo de Malignidad) (n=5)	20,0%	20,0%	60,0%
		4 (Sospechoso de malignidad) (n=16)	12,5%	25,0%	62,5%
		2 y 3 (Benigno y prob. Benigno) (n=16)	0,0%	18,8%	81,3%
		Porcentaje de concordancia	46,1%		
< 50		5 (Sugestivo de Malignidad) (n=5)	0,0%	20,0%	80,0%
		4 (Sospechoso de malignidad) (n=8)	12,5%	25,0%	62,5%
		2 y 3 (Benigno y prob. Benigno) (n=21)	0,0%	23,8%	76,2%
		Porcentaje de concordancia	51,4%		

Gráfico 4. Porcentaje de Concordancia entre los resultados de las clasificaciones TIRADS (ecográfica) y Bethesda (Citopatológica), según edad



Fuente: Tabla 11

Al dicotomizar las categorías, según lo descrito en la metodología, 12 de los 35 malignos o sospechosos para malignidad según TIRADS también lo fueron según BETHESDA, es decir que el porcentaje de verdaderos positivos fue 34,3% y como corolario el de falsos positivos 65,7%, en tanto que de los 37 Benignos o probablemente benignos en ambas pruebas 78,3% fueron verdaderos negativos (Tabla 12).

La sensibilidad, es decir, la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo fue de 60%; la especificidad o probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano del 55,8%, mientras que el valor más alto lo tuvo el valor predictivo negativo (probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano): 78,4%, en tanto que el valor predictivo positivo (probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo) fue el valor más bajo: 34,3% (Tabla 12).

Tabla 13. Características operativas de TIRADS frente a BETHESDA

		BETHESDA		
		Maligno o sospechoso de malignidad	Benigno o probablemente benigno	Total
TIRADS	Maligno o sospechoso de malignidad (n=35)	12	23	35
	Benigno o probablemente benigno (n=37)	8	29	37
	Total	20	52	72
Sensibilidad (IC95%)		60% (36,03%-83,97%)		
Especificidad (IC95%)		55,8% (41,3%-70,2%)		
Valor predictivo positivo (IC95%)		34,3% (17,1%-51,4%)		
Valor predictivo negativo (IC95%)		78,4% (63,7%-93,0%)		

7. Discusión

Tanto la ecografía como la PAAF juegan un papel fundamental en el diagnóstico preoperatorio de los nódulos tiroideos. La clasificación TIRADS ha sido respaldado por el Colegio Americano de Radiología como una ayuda idónea en la correlación clínico-radiológica de tales nódulos.⁷⁷

En el presente estudio 33 lesiones fueron Bethesda I, de los cuales 4 tenían características de lesiones completamente quísticas o con algún grado de componente quístico, lo que nos sugiere que 29 muestras fueron insatisfactorias por extendido hemorrágico.

Singaporewalla y cols.,⁷⁸ encontraron una sensibilidad de 70,6% y una especificidad de 90,4%, mientras que Abraham y cols.,⁶⁵ hallaron valores 72,3% y 66,7% respectivamente. En el presente estudio esos valores fueron inferiores: 60% y 58%.

En cuanto al porcentaje de concordancia, este fue de 48%, inferior a lo obtenido por Vargas y cols.,⁷⁹ 91,4%, por Abdelkader y cols.,⁸⁰ y por Mendes y cols.,⁸¹ 75,4% cada uno de estos dos últimos. Cabe mencionar que estos estudios tuvieron un número mayor de TIRADS 5.

En este estudio 10 pacientes se clasificaron como TIRADS 5, con una probabilidad de malignidad estimada en diferentes series mayor al 95%, sin embargo, solamente el 10% de los 10 pacientes fueron Bethesda VI, 20% Bethesda IV-V y la gran mayoría es decir el 70% Bethesda II. Estos resultados son discordantes con lo planteado en la literatura y pueden sugerir diferentes hipótesis, entre estas que existiera sobreestimación de la clasificación ecográfica y/o técnica inadecuada durante la realización de la PAAF. En estos pacientes al existir una discordancia radio-citológica está indicado repetir el ultrasonido y si es necesario PAAF bajo guía ecográfica.

Ahora bien, una limitante importante del presente estudio es que no se tuvieron resultados de biopsias para establecer la sensibilidad, especificidad y concordancia de TIRADS y BETHESDA frente a este Gold Standard, por lo que se sugiere continuar en una siguiente fase prospectiva con esta evaluación, ya que se han encontrado

valores predictivos positivos para malignidad que van de 36% a 100% para TIRADS 4 Y 5.^{82,83,84}

Es necesario indicar que la inmensa mayoría de los participantes eran mujeres, lo cual probablemente se deba al hecho de que la enfermedad tiroidea autoinmune es significativamente más frecuente en mujeres que en hombres, por lo que estos pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune visitan al médico con más frecuencia, lo que aumenta la probabilidad de detectar los nódulos mediante palpación o ecografía, lo cual no podría catalogarse como un sesgo, sino como un hallazgo dada la naturaleza observacional del estudio.⁸⁵ Así mismo, la procedencia fue predominantemente de la capital (Cartagena de Indias) y es claro que los de otros municipios acuden a esta ciudad por carecer de centros especializados.

8. Conclusiones y recomendaciones

En el presente estudio, el informe de la ecografía de tiroides utilizando los criterios TIRADS tuvo una baja concordancia con los resultados de la citología por categoría BETHESDA (especialmente TIRADS 5 y BETHESDA VI), aunque la mayoría de los hallazgos ecográficos benignos se alinearon con los de la citología, resultados esperados y que son similares a los reportados en la literatura.

En todo caso, estos resultados no son extrapolables a la zona geográfica de procedencia de los pacientes, ya que no se trata de un estudio de prevalencia y aunque hubo criterios de selección claros, existió la limitante que se trató de población consultante al centro especializado donde se tomaron los datos.

No se puede negar que la interpretación correcta de los dos hallazgos ayuda al médico a reducir el riesgo de procedimientos invasivos innecesarios en los pacientes con baja probabilidad de presentar cáncer de tiroides, mientras que facilita la identificación de pacientes con mayor riesgo de cáncer, pero es necesario llevar a cabo un estudio prospectivo y de ser posible multicéntrico, en el que se puedan contrastar los resultados con los reportes de biopsia.

Referencias bibliográficas

¹ Burman K, Wartofsky L. Thyroid nodules. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(24): 2347-2356.

² Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2014; 94(1):485-497.

³ Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible K, Duntas L, Führer D. European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an interactive international symposium. *Thyroid*, 2019; 29(1): 7-26.

⁴ Pemayun T. Current diagnosis and management of thyroid nodules. *Acta Medica Indonesiana*, 2017; 48(3): 247-257.

⁵ Furuya L, Bell K, Clark J, Glasziou P. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2016; 34(30): 3672-3679.

⁶ Kwong N, Medici M, Angell T, Liu X, Marqusee E, Cibas E, Alexander E. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015; 100(12): 4434-4440.

⁷ Terzolo M, Reimondo G. Insights on the natural history of adrenal incidentalomas. *Annals of internal medicine*, 2019; 171(2): 135-136.

⁸ Sosa J, Hanna J, Robinson K, Lanman R. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*, 2013; 154(6): 1420-1427.

⁹ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018; 68(6): 394-424.

¹⁰ GLOBOCAN 2020. Colombia. Tomado de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
Fecha de acceso: abril de 2021.

¹¹ Persichetti A, Di Stasio E, Guglielmi R, Bizzarri G, Taccogna S, Misischi I, Papini E. Predictive value of malignancy of thyroid nodule ultrasound classification systems: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018; 103(4): 1359-1368.

¹² Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 105(9): 2869-2883.

¹³ Uricoechea HV, Chaparro JH, Cabrera IM, Delgado VA. Epidemiología del Cáncer de Tiroides. *Revista Medicina*. 2015;37(2):140-63.

¹⁴ Esquerria N, Sánchez R, Trifu D, Pérez S. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea en el anciano. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2020; 13(13): 747-751.

¹⁵ Román A, Giraldo L, Monsalve C, Vélez A, Restrepo J. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. *Revisión de la literatura, Latreia* 2013; 26(2):197-206.

¹⁶ Vera D, Chirino L, Pérez J, Hernández L. Factores asociados con malignidad en pacientes con nódulos de tiroides. *Medicentro Electrónica*, 2020; 24(1): 4-18.

¹⁷ Pérez J, Venturelli F. Complicaciones de la cirugía tiroidea. *Cuadernos de cirugía*, 2018; 21(1): 84-91.

¹⁸ Haugen B. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123(3):372-81.

¹⁹ Yoon J, Lee H, Kim E, Moon H, Kwak J. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American thyroid association management guidelines. *Radiology*. 2016;278(3):917–24.

²⁰ Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–51.

²¹ Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, Chandra A, Cochand-Priollet B, Fadda G, Hirokawa M, Hong S, Kakudo K, Krane JF, Nayar R, Parangi S, Schmitt F, Faquin WC. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol*. 2016;60(5):399–405.

²² Garg S, Desai NJ, Mehta D, Vaishnav M. To establish bethesda system for diagnosis of thyroid nodules on the basis of fnac with histopathological correlation. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(12):EC17–21.

²³ Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel S, Cooper D. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *Jama*, 2018; 319(9): 914-924.

²⁴ Lim H, Devesa S, Sosa J, Check D, Kitahara C. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*, 2017; 317(13): 1338-1348.

²⁵ Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60:21-28

-
- ²⁶ Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 2017; 27(11): 1341-1346.
- ²⁷ Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012; 56(4):333-339.
- ²⁸ Vuong H, Tran T, Jung C, Nakazawa T, Kakudo K, Yohei R, Kondo T. Clinical impact of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis of 14,153 resected thyroid nodules. *Endocrine Practice*, 2019; 25(5): 491-502.
- ²⁹ Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*. 2015; 25:760-768.
- ³⁰ Wu JX, Lam R, Levin M, Rao J, Sullivan PS, Yeh MW. Effect of malignancy rates on costeffectiveness of routine gene expression classifier testing for indeterminate thyroid nodules. *Surgery*. 2016; 159:118-126.
- ³¹ Gao LY, Wang Y, Jiang YX, et al. Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96: e6564.
- ³² Ramundo V, Sponziello M, Falcone R, Verrienti A, Filetti S, Durante C, Grani G. Low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Optimal management toward a more conservative approach. *Journal of surgical oncology*, 2020; 121(6): 958-963.
- ³³ Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati L, Newbold K, Berruti A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2019; 30(12): 1856-1883.
- ³⁴ Hoang J, Langer J, Middleton W, Wu C, Hammers L, Cronan J, Berland L. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology*, 2015; 12(2): 143-150.
- ³⁵ Starker L, Prieto P, Liles J, Cao H, Grubbs E, Lee J, Graham P. Endocrine incidentalomas. *Current problems in surgery*, 2016; 53(5): 219-246.
- ³⁶ Herrera F, Castañeda S, Contreras S, Fernández A, Pérez E. Rendimiento diagnóstico de la citología por aspiración con aguja fina en pacientes con nódulo tiroideo en la E.S.E. Hospital Universitario del Caribe. *Rev Colomb Cir.* 2014; 29:313-8
- ³⁷ Herrera F, Redondo K, Osorio C, Grice J, Fernández A. Utilidad de la citología obtenida mediante aspiración con aguja fina en el diagnóstico de las neoplasias foliculares de la glándula tiroides en la ESE Hospital Universitario del Caribe: un estudio retrospectivo. *Revista Colombiana de cirugía*, 2015; 30(1): 12-17.

-
- ³⁸ Uppal A, White M, Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Chang P, Angelos P, Grogan R. Benign and malignant thyroid incidentalomas are rare in routine clinical practice: a review of 97,908 imaging studies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2015; 24(9): 1327-1331.
- ³⁹ Maia F, Matos P, Pavin E, Zantut D. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015;82(3):439–444.
- ⁴⁰ Pandya A, Caoili EM, Jawad-Makki F. Retrospective cohort study of 1947 thyroid nodules: a comparison of the 2017 American college of radiology TI-RADS and the 2015 American thyroid association classifications. *Am J Roentgenol*, 2020;214(4):900–906.
- ⁴¹ Moore K, Dalley A. Anatomía con orientación clínica, 2009. Ed. Médica Panamericana.
- ⁴² Delgado A. Anatomía humana funcional y Clínica, 2017. Programa Editorial UNIVALLE.
- ⁴³ Hall J. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 2011. Elsevier Health Sciences.
- ⁴⁴ Harrison J. Principios de medicina interna, 20e, 2019.
- ⁴⁵ Lobo M. Ecografía de tiroides. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2018; 29(4): 440-449.
- ⁴⁶ Tala H, Díaz R, Domínguez J, Sapunar J, Pineda P, Arroyo P, Wohlk N. Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED. *Revista médica de Chile*, 2017; 145(8): 1028-1037.
- ⁴⁷ Ríos A, Rodríguez J, Torregrosa N, Torregrosa B, Cepero A, Abellán M, Parrilla P. Evaluación del nódulo tiroideo con ecografía y elastografía de alta resolución sin la punción-aspiración con aguja fina. *Medicina Clínica*, 2018; 151(3): 89-96.
- ⁴⁸ Penín M, Martín M, San Millán B, García J. Curva de aprendizaje de la punción aspiración con aguja fina de tiroides. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 2017; 64(10): 539-543.
- ⁴⁹ Vera D, Chirino L, Pérez J, Hernández L. Factores asociados con malignidad en pacientes con nódulos de tiroides. *Medicentro Electrónica*, 2020; 24(1): 4-18.
- ⁵⁰ Muñoz N, Villar J, Corral E, Valdivia J, Avella J, Arcelus J, Ferrón J. Estado actual de la evaluación y el tratamiento del nódulo tiroideo. *Cir Andal*, 2014; 25(1): 6-16.
- ⁵¹ Anda E, Pineda J, Toni M, Galofré J. Enfermedad nodular tiroidea. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2016; 12(13): 713-721.

-
- ⁵² Hoang J, Raduazo P, Yousem D, Eastwood J. What to do with incidental thyroid nodules on imaging? An approach for the radiologist. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 2012; 33(2): 150-157.
- ⁵³ Boeckmann J, Bartel T, Siegel E, Bodenner D, Stack B. Can the pathology of a thyroid nodule be determined by positron emission tomography uptake? *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 2012; 146(6): 906-912.
- ⁵⁴ Frates M, Benson C, Charboneau J, Cibas E, Clark O, Coleman B, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*, 2005; 237(3):794–800.
- ⁵⁵ Taki S, Terahata S, Yamashita R, Kinuya K, Nobata K, Kakuda K, et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging*, 2004; 28(5):368–71.
- ⁵⁶ Hoang J, Lee W, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics*, 2007; 27(3):847–60.
- ⁵⁷ Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules. *Arch Surg*, 2001; 136(3):334.
- ⁵⁸ Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941–6.
- ⁵⁹ Renshaw A. Papillary carcinoma of the thyroid ≤ 1.0 cm. *Cancer*, 2005;105(4):217–9.
- ⁶⁰ Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, Dekker A. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound*. 1980;8(2):129–32.
- ⁶¹ Lu C, Chang T, Hsiao Y, Kuo M. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes. *J Formos Med Assoc*, 2018;93(11–12):933–8.
- ⁶² Chan B, Desser T, McDougall I, Weigel R, Jeffrey R. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*, 2003;22(10):1083–90.
- ⁶³ Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748–51.
- ⁶⁴ Horvath E. Clasificación TIRADS-una herramienta útil en la selección de nódulos tiroideos que requieren punción diagnóstica. *Contacto Científico*, 2012; 2(5): 29-38.
- ⁶⁵ Horvath E, Silva C, Majlis S, Rodríguez I, Skoknic V, Castro A, Tala H. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data

System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *European radiology*, 2017; 27(6): 2619-2628.

⁶⁶ Yassa L, Cibas E, Benson C, Frates M, Doubilet P, Gawande A, Alexander E. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007; 111(6): 508-516.

⁶⁷ Lee Y, Baek J, Jung S, Kwak J, Kim J, Shin J, Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR). Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules: a consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean journal of radiology*, 2015; 16(2): 391.

⁶⁸ Cibas E, Ali S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 2009;19(11): 1159-1165.

⁶⁹ Vargas H, Meza I, Herrera J. Concordance between the TIRADS ultrasound criteria and the BETHESDA cytology criteria on the nontoxic thyroid nodule. *Thyroid research*, 2017; 10(1): 1-9.

⁷⁰ Mendes G, Garcia M, Falsarella P, Rahal A, Cavalcante F, Nery D, Garcia R. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodule smaller than 1.0 cm: accuracy of TIRADS classification system in more than 1000 nodules. *The British journal of radiology*, 2017; 91(1): 20170642.

⁷¹ Karaagac M, Sarigoz T, Ertan T, Topuz O. Evaluation of the Bethesda System and the ACR TIRADS in an Endemic Goiter Region. *Endocrine Research*, 2020; 45(4): 226-232.

⁷² George N, Suresh S, Jiji V, Renu S, Thomas S, Janardhan D, Moideen S. Correlation of TIRADS and Bethesda Scoring Systems with Final Histopathology of Thyroid Nodules—An Institutional Experience. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2021; 1-6.

⁷³ Zloczower E, Atas O, London D, Elharar L, Jacobe M, Marom T. Agreement Between Ti-RADS Classification and Bethesda Cytopathological Findings from Thyroid Nodules in Young Adults. *Military Medicine*, 2020; 185(11-12): 2020-2025.

⁷⁴ Yang W, Fananapazir G, LaRoy J, Wilson M, Campbell M. Can the American Thyroid Association, K-Tirads, and Acr-Tirads Ultrasound Classification Systems Be Used to Predict Malignancy in Bethesda Category IV Nodules? *Endocrine Practice*, 2020; 26(9): 945-952.

⁷⁵ Laukiene R, Sileikaite K. The concordance between ultrasonographic EU-TIRADS and cytologic bethesda criteria of thyroid nodules. In *22nd European Congress of Endocrinology, BioScientifica 2020*; 70: AEP975.

⁷⁶ Singaporewalla R, Hwee J, Lang T, Desai V. Clinico-pathological correlation of thyroid nodule ultrasound and cytology using the TIRADS and Bethesda classifications. *World journal of surgery*, 2017; 41(7): 1807-1811.

-
- ⁷⁷ Mathew I, Mathew A. Rising thyroid cancer incidence in Southern India: an epidemic of overdiagnosis? *J Endocr Soc*, 2017; 1(5):480–487.
- ⁷⁸ Singaporewalla R, Hwee J, Lang T, Desai V. Clinicopathological correlation of thyroid nodule ultrasound and cytology using the TIRADS and Bethesda classifications, 2017; *World J Surg* 41(7):1807-1811.
- ⁷⁹ Vargas H, Meza I, Herrera J. Concordance between the TIRADS ultrasound criteria and the BETHESDA cytology criteria on the nontoxic thyroid nodule. *Thyroid research*, 2017; 10(1): 1-9.
- ⁸⁰ Abdelkader A, Zidan A, Younis M, Dawa S. Preoperative evaluation of thyroid nodules: a prospective study comparing the accuracy of ultrasound (TI-RADS) versus the FNAC Bethesda system in relation to the final postoperative histopathological diagnosis. *Ann Pathol Lab Med*, 2018; 5(10): A801– A809
- ⁸¹ Mendes G, Garcia M, Falsarella P, Rahal A, Cavalcante F, Nery D, Garcia R. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodule smaller than 1.0 cm: accuracy of TIRADS classification system in more than 1000 nodules. *The British journal of radiology*, 2017; 91(1): 1083.
- ⁸² Chandramohan A, Khurana A, Pushpa BT et al. Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical practice? *Indian J Radiol Imaging*, 2016; 26(1):145–152.
- ⁸³ Srinivas M, Amogh V, Gautam M, Prathyusha I, Vikram N, Retnam M y cols. A prospective study to evaluate the reliability of thyroid imaging reporting and data system in differentiation between benign and malignant thyroid lesions. *J Clin Imaging*, 2016; *Sci* 6(1):1-11.
- ⁸⁴ Moifo B, Takoeta E, Tambe J, Blanc F, Fotsin J. Reliability of thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) classification in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Open J Radiol*, 2013; 3(3): 103-7.
- ⁸⁵ Haut E, Pronovost P. Surveillance bias in outcomes reporting. *JAMA*. 2011;305(23):2462–3