



Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura

AUDEL PEDROZA BALLESTEROS, MD*

Palabras clave: nódulo tiroideo, pruebas de función de la tiroides, diagnóstico, biopsia con aguja fina, ultrasonografía, cirugía.

Resumen

Los nódulos tiroideos solitarios son entidades comunes y la mayoría de ellos son benignos. El objetivo principal durante la evaluación es determinar los benignos y malignos. Una variedad de estudios diagnósticos están a disposición de los médicos, pero la biopsia por aspiración con aguja fina es considerada como el método de referencia para la evaluación de los nódulos tiroideos. La ecografía se recomienda para guiar dicha biopsia, especialmente en nódulos que son pequeños e incidentales o son parcialmente quísticos o en los que la biopsia con aguja fina inicial fue insuficiente en la primera muestra.

En el caso de los nódulos benignos, el seguimiento debe ser periódico cada 6 a 24 meses, y debe incluir la determinación de los niveles de tirotrópina, la palpación del cuello y se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina en los casos de crecimiento o de otros signos sospechosos. Para los nódulos benignos funcionales, el yodo 131 es con-

siderado el tratamiento de elección, aunque la cirugía es igualmente una alternativa, especialmente si el nódulo es muy grande o parcialmente quístico, o si el paciente es joven. De la misma forma, es el tratamiento más recomendado si el nivel de tirotrópina está disminuyendo o si se encuentra hipertiroidismo junto con el nódulo tiroideo, debido a los efectos en los huesos y el sistema cardiovascular.

Para nódulos benignos no funcionales no hay una recomendación clínica para el uso de la levotiroxina, aunque se considera esta terapia cuando los niveles de tirotrópina están suprimidos, en pacientes mayores de 60 años o en mujeres postmenopáusicas. Si se usa la terapia con levotiroxina, se recomienda solicitar controles periódicos de la tirotrópina sérica.

Introducción

El nódulo tiroideo es una entidad muy común. Sólo en los Estados Unidos, se detectan anualmente, aproximadamente, 275.000 nuevos casos de nódulos tiroideos. La prevalencia varía según el método de estudio usado: en un estudio prospectivo en Framingham, Massachusetts, entre 1950 y 1960, se estimó que el riesgo de desarrollar un nódulo tiroideo durante la vida es de 5% a 10%. Diversos estudios con ecografía han revelado la prevalencia de los nódulos tiroideos en la población general entre el

* Cirujano general, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C. Hospital de Soacha "Mario Gaitán Yanguas".

Fecha de recibo: 16 de noviembre de 2006
Fecha de aprobación: 15 de abril de 2008

19% y 46%. El aumento de la prevalencia con estudios de ecografía se debe al descubrimiento de pequeños nódulos que no se detectan con la palpación (generalmente, menores de 1,5 cm); además, los estudios con ecografía revelaron que un significativo número de nódulos que son detectados clínicamente como solitarios ocurren en el contexto de nódulos múltiples. Brander y colaboradores reportaron que solamente 38% de los nódulos detectados clínicamente se habían demostrado con la ecografía de alta resolución ⁽¹⁾.

La verdadera prevalencia de nódulos tiroideos puede ser extrapolada de los estudios que incluyen el estudio patológico de la glándula tiroidea. Mortensen, *et al.* reportaron una prevalencia de nódulos del 49,5% en 821 glándulas tiroideas que fueron removidas durante autopsias de pacientes con glándulas tiroideas 'normales' ^(2,3).

Independientemente de la incidencia de nódulos tiroideos, la pregunta crítica permanece y es cuándo es maligno un nódulo tiroideo. Las guías clínicas para el manejo de los pacientes con nódulo tiroideo fueron publicadas en 1996 por la *American Thyroid Association* para orientar a los clínicos ⁽⁴⁻⁶⁾. En las pasadas décadas el avance de los medios diagnósticos, como la gammagrafía, el ultrasonido, la tomografía computadorizada, la resonancia magnética y la biopsia por aspiración con aguja fina, han ayudado a los cirujanos a identificar los nódulos malignos. Ningún examen por sí mismo es enteramente seguro y los cirujanos deben ser juiciosos en el uso de estas herramientas ^(7,8).

Evaluación clínica

La presentación usual de un nódulo tiroideo es una masa asintomática la cual es descubierta por el paciente o el cirujano. Se requiere una investigación a fondo de los antecedentes del paciente. Los factores que incrementan el riesgo de que sea maligno incluyen la irradiación previa de la cabeza y el cuello, el rápido crecimiento, los síntomas de compresión o invasión como disfagia, disfonía y hemoptisis, el sexo masculino, el dolor, la edad menor de 20 años o mayor de 60 años, la historia familiar de cáncer tiroideo o de neoplasia

endocrina múltiple; la apariencia y tamaño del nódulo cuando se está recibiendo terapia de supresión es especialmente preocupante ⁽⁹⁾.

El examen físico con palpación es subjetivo y depende de la experiencia del cirujano y de la textura del paciente, los nódulos de 0,5 a 1 cm pueden ser detectados por palpación; sin embargo, la determinación del tamaño del nódulo varía de examinador a examinador.

Los hallazgos preocupantes en el examen físico incluyen los nódulos mayores de 4 cm, la fijación a la piel adyacente y al tejido subcutáneo lo cual indica invasión al tejido extraglandular, y la palpación de ganglios linfáticos en la presencia de nódulos tiroideos, lo cual aumenta la posibilidad de metástasis regionales. Por el contrario, los nódulos tiroideos detectados en una tiroides difusa, irregular y firme pueden sugerir una tiroiditis crónica, aunque la posibilidad de neoplasia maligna no se puede excluir porque 14% a 20% presentan una tiroiditis focal o difusa ⁽¹⁰⁾.

El examen laríngeo debe ser una parte integral del examen físico, la presencia de la parálisis de una cuerda vocal sugiere un proceso maligno que compromete el nervio laríngeo recurrente. La tráquea proximal también debe ser examinada para descartar compresiones o compromiso de la luz por la neoplasia. Un estudio con bario o una endoscopia están indicados en los casos de pacientes con disfagia ⁽¹¹⁾.

En resumen, son importantes la cuidadosa y sistemática historia clínica y el examen físico en busca de signos de procesos malignos en el paciente con nódulos tiroideos, sobre todo cuando los exámenes diagnósticos son equívocos o inconclusos porque la decisión de practicar una cirugía puede basarse solamente en los factores de riesgos encontrados.

Exámenes de laboratorio

Los exámenes de laboratorio son esenciales en la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo. Los estudios de laboratorio más comúnmente usados incluyen tirotropina (TSH), T4, T3, tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina, velocidad de

eritrosedimentación y calcitonina. Son complementarios porque sólo la calcitonina es un buen factor predictor de neoplasia maligna ⁽¹²⁾.

El estado funcional de la glándula tiroides debe ser evaluado cuando se presenta un paciente con nódulo tiroideo. Generalmente se solicitan T4 y T3 en la consulta inicial. Sus niveles pueden fluctuar dependiendo de los niveles circulantes de tiroglobulina. El examen más útil son los niveles de T4 libre, el cual se correlaciona mejor con la actividad hormonal en el cuerpo. La determinación de TSH es un examen necesario para detectar anomalías de la función tiroidea; la alta sensibilidad de la TSH permite detectar alteraciones de la función tiroidea antes que la T3 y T4 varíen. Muchos pacientes con nódulos tiroideos son eutiroideos y, por esta razón, la tirotropina puede estar normal; cuando una tirotropina es anormal se deben determinar los niveles de T3 y T4: una tirotropina disminuida indica hipertiroidismo o una glándula autónoma funcional o tirotoxicosis, mientras una TSH elevada indica hipotiroidismo o tiroiditis. En ambos casos, la glándula puede encontrarse alargada o nodular ⁽¹³⁾.

Se debe obtener un cuadro hemático completo con velocidad de eritrosedimentación en hallazgos clínicos de inflamación o tiroiditis infecciosa. Los anticuerpos antitiroideos son útiles en el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto, diagnóstico que no excluye la presencia de procesos malignos y, de hecho, existe el riesgo de que se presente en estos pacientes, la cual debe ser excluida.

También se deben obtener los títulos de tiroglobulina para el seguimiento de estos pacientes. Muchos factores pueden producir falsos niveles de tiroglobulina, algunos de ellos incluyen la cantidad de receptores de tiroglobulina, el volumen de la glándula tiroidea, presencia de inflamación, radiación de la tiroides, hipoxia, hemorragia, biopsia o cirugía previa, bocio multinodular, disminución de la función renal, fumadores y niveles de estrógeno.

Uno de los factores que más limitan los resultados de la tiroglobulina es la presencia de anticuerpos antitiroglobulina. Éstos pueden aparecer en 10% de las personas sanas y en 15% a 30% de los pacientes con cáncer tiroideo. Los anticuerpos antitiroideos

aparecen en el 100% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y entre 89% y 98% de los pacientes con enfermedad de Graves. Los procesos benignos o malignos pueden reportar niveles elevados de tiroglobulina; un estudio preoperatorio no debe ser usado para excluir procesos malignos de la tiroides y no sirve en la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo; el mejor uso es para el seguimiento de los pacientes con cáncer tiroideo después de tiroidectomías ^(14,15).

Se debe considerar la determinación de calcitonina —que no se usa de rutina en la actualidad— en los pacientes con alto riesgo de carcinoma medular o neoplasia endocrina múltiple. Los recientes estudios proponen el uso rutinario de la calcitonina después del test de secreción de pentagastrina si se detectan niveles alterados de calcitonina en los pacientes que están siendo evaluados por un nódulo tiroideo. Se argumenta lo anterior porque, primero, la incidencia del carcinoma medular esporádico parece verse más frecuentemente que en épocas anteriores, con una prevalencia estimada de 0,6% a 1,5% en pacientes con nódulos tiroideos; segundo, el carcinoma medular esporádico es muy difícil de diagnosticar con una muestra de biopsia por aspiración con aguja fina (al contrario del carcinoma medular familiar el cual se diagnostica en forma temprana como resultado de la historia familiar y de las pruebas genéticas), se presenta en estadios tardíos, generalmente con metástasis regionales ⁽¹⁶⁾, y los niveles de calcitonina de exámenes seriados lleva a la identificación de este agresivo tumor en los estadios tempranos (tumor microscópico sin metástasis ganglionares).

Estudios imaginológicos

Imágenes con radioisótopos

Los estudios nucleares se han convertido en parte importante de la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo. Los estudios recientes de la *American Thyroid Association* y la *European Thyroid Association* muestran que 23% a 66% de los endocrinólogos obtienen un estudio nuclear de los pacientes que son evaluados por un nódulo tiroideo ⁽¹⁷⁾.

Los radioisótopos utilizados con mayor frecuencia son el tecnecio 99 (99mTc) y el yodo 123 (123I). La selección del radioisótopo depende de la preferencia del examinador y del médico nuclear, ya que proveen información similar. El 123I es más fisiológico mientras que el 99mTc rápidamente se elimina de la glándula tiroidea antes de que se organice en la glándula, lo que permite un menor tiempo de escaneo (20 a 30 minutos). El escaneo del 123I se debe realizar después de 24 horas de su administración y puede durar de 4 a 6 horas. La resolución de imagen es mejor con el 99mTc. La exposición a la radiación es similar para los dos agentes y no es significativa; la exposición de radiación de todo el cuerpo con 123I o 99mTc es de 0,04 cGy y 0,07 cGy, respectivamente ^(18,19).

Aproximadamente, 80% a 85% de los nódulos son 'fríos' en la gammagrafía y 14% a 22% de éstos, finalmente, pueden ser malignos; 5% de los nódulos son 'calientes' y el restante 10% a 15% son indeterminados en la gammagrafía. Se ha sugerido que estos nódulos indeterminados tienen un riesgo mayor de malignidad que aquéllos que son catalogados como 'calientes', los cuales pueden llegar a ser malignos entre el 10% y el 36%. Finalmente, cuando se agrupan nódulos 'calientes' y 'fríos' la sensibilidad de la gammagrafía para detectar nódulos malignos es de 89% a 93%, pero la especificidad es solamente de 5% con un valor diagnóstico positivo de 10% solamente ^(20,21).

Aunque la gammagrafía no ofrece un diagnóstico adicional, es una herramienta importante junto con la biopsia por aspiración con aguja fina y la ecografía; por lo tanto, las siguientes son indicaciones para la realización de la gammagrafía:

- identificación de un nódulo tiroideo funcional cuando la TSH está disminuida,
- cuando la biopsia por aspiración con aguja fina reporta una neoplasia folicular o sospechosa (el hallazgo de nódulos calientes disminuye la probabilidad de malignidad), y
- detectar metástasis en el cuello en el seguimiento.

Tomografía computadorizada

Aunque la tomografía computadorizada (TC) es un examen con alta sensibilidad para detectar nódulos tiroideos, tiene un papel muy limitado en el manejo inicial de los pacientes con nódulos tiroideos. La TC es útil si el nódulo está presente en los pacientes con tiroides grandes que hacen difícil la palpación. La TC es más útil para detectar tejido tiroideo en zonas retrotraqueales y retroclaviculares y ayuda a evaluar la zona mediastinal y las adenopatías cervicales.

La cantidad de yodo dentro de la tiroides incrementa la definición de ella, incluso sin materiales de contraste. Es preferible obtener una imagen de la tiroides sin contraste porque su uso retrasaría cualquier otro examen por tomografía por 4 a 8 semanas ya que el tejido tiroideo se satura de estos agentes.

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) juega también un papel mínimo en los pacientes con nódulo tiroideo y es más costosa que la TC y la ultrasonografía. Este examen permite la identificación de invasión extraglandular y compromiso de vasos del cuello. Una de las ventajas de la resonancia magnética es el uso de materiales de contraste (gadolinio) que no interfieren con otros estudios nucleares. Tancredo y colaboradores reportaron el uso de gadolinio en el estudio de los pacientes con nódulo tiroideo, en una serie de 31 pacientes en quienes se informó que la punción con aguja fina había sido sospechosa o maligna: cada nódulo se evaluó con un examen antes y después del gadolinio. Luego, se realizó tiroidectomía en estos pacientes y los exámenes histopatológicos se compararon con los estudios de resonancia nuclear; se encontró que la sensibilidad y la especificidad para detectar nódulos cancerosos eran de 42% y 76%, respectivamente, para los nódulos que eran menores de 5 mm. Concluyeron que estas técnicas pueden ser útiles para los nódulos mayores de 5 mm cuando la lesión es sospechosa en la punción con aguja fina y puede disminuir el número de cirugías ⁽²²⁾.

Ultrasonografía

La ultrasonografía es el método más útil para la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo; una ultrasonografía moderna se realiza con transductores de frecuencia (7 a 13 MHz) y pueden detectar nódulos sólidos de 3 a 4 mm y nódulos quísticos de 2 mm de diámetro^(23,24). Marquese y colaboradores investigaron el uso rutinario de la ultrasonografía en el centro de estudios del nódulo tiroideo en *Brigham and Women's Hospital*. La ultrasonografía cambió el manejo clínico en 44% de los pacientes con nódulo tiroideo que fueron remitidos para su estudio. Los hallazgos que cambiaron el manejo de estos pacientes fueron: la presencia de múltiples nódulos, la falla en la identificación de nódulos y los pequeños nódulos solitarios menores de 1 mm. Con base en sus estudios concluyeron que en el estudio de los pacientes con nódulos tiroideos se debe considerar la ultrasonografía⁽²⁵⁾.

Los nódulos pueden ser sólidos o quísticos en la ultrasonografía⁽²⁶⁾. Los nódulos quísticos puros son muy pocos comunes (menos de 1%), y los nódulos parcialmente quísticos, 20%. Las lesiones quísticas se reportan como de baja probabilidad de ser malignos (0,5% a 3%). El hallazgo de un nódulo puramente quístico no debe descartar la posibilidad de practicar una punción y aspiración con aguja fina; igualmente, los nódulos sólidos conllevan un riesgo mayor de que sean malignos (10%). Muchos estudios se han enfocado en los hallazgos ecográficos para determinar el riesgo de neoplasia maligna pero ninguno de ellos ha descubierto una característica definitiva que confirme que un nódulo sea maligno o que no lo sea⁽²⁷⁾.

Las características ecográficas que sugieren un proceso maligno se describen en la tabla 1. Una señal hipoeoica es más típica de un nódulo maligno^(28,29); sin embargo, muchos estudios también han demostrado neoplasia maligna en los nódulos benignos. Los nódulos benignos, como los adenomas, están generalmente rodeados de una cápsula bien definida que muestra un signo de diana en la ecografía; los depósitos de calcio pueden ser finos en los pacientes con cáncer papilar, que corresponden a los cuerpos de Psammoma que se encuentran en la histología.

TABLA 1

Hallazgos ecográficos sugestivos de malignidad

-
- Signo de "Diana" ausente
 - Nódulo sólido o hipoeogenicidad
 - Eco estructura heterogénea
 - Margen irregular
 - Calcificaciones finas
 - Extensión extraglandular
-

Kakos y colaboradores reportaron una serie de 82 nódulos solitarios que fueron estudiados con ecografía y manejados quirúrgicamente; la ultrasonografía demostró que 22 pacientes tenían calcificaciones en sus glándulas tiroideas. Se compararon los estudios histopatológicos con la ultrasonografía preoperatoria. Notaron una incidencia de malignidad de 55% en los pacientes con nódulos solitarios con calcificaciones *versus* 23% de los pacientes con nódulos sin calcificaciones.

En otro estudio, Takashima y colaboradores reportaron una serie de microcalcificaciones con especificidad del 93%. Coiné y colaboradores aplicaron múltiples estudios de regresión en cinco hallazgos diferentes (margen, forma, estructura del eco, ecogenicidad y calcificación) en un estudio retrospectivo de 329 nódulos (todos mayores o iguales a 5 mm) los cuales fueron estudiados con ultrasonografía; luego, los pacientes fueron sometidos a tiroidectomías. Al comparar los resultados con los estudios histopatológicos, 267 pacientes tenían carcinoma no folicular y 64 neoplasia folicular. Su sensibilidad en el diagnóstico preoperatorio fue de 86,5% en los pacientes con neoplasia no folicular y 18,2% en los pacientes con neoplasia folicular; la especificidad fue de 92% y 89%, respectivamente⁽³⁰⁾.

La ultrasonografía es segura, no es invasiva, no es radioactiva y debe ser usada juiciosamente; las recomendaciones para la ultrasonografía son:

- palpación negativa o difícil de palpar los nódulos para la biopsia por aspiración con aguja fina;

- seguimientos de los pacientes con nódulos tiroideos que son manejados médicamente o con observación, y
- biopsia por aspiración con aguja fina reportada como no diagnóstica, para practicar una nueva biopsia por aspiración con aguja fina.

El uso rutinario de la ultrasonografía no está indicado en estos momentos debido a sus costos, la interpretación subjetiva y la existencia de estudios alternativos como la biopsia por aspiración con aguja fina. El análisis citológico de las muestras aún es el examen estándar para los pacientes con nódulo tiroideo. El mejor uso de la ultrasonografía es en combinación con los estudios con la biopsia por aspiración con aguja fina.

Biopsia por aspiración con aguja fina

La aspiración con aguja de la tiroides la hizo por primera vez Martin en 1930⁽³¹⁾ y la aspiración con aguja fina fue introducida por los escandinavos. Fue ganando gran aceptación en los Estados Unidos en 1980, apoyada por la *American Thyroid Association*, hasta convertirse en el método de referencia para la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo⁽³²⁾, puesto que muchos nódulos son benignos y no requieren tratamiento quirúrgico. Con el mayor uso de la aspiración con aguja fina se ha disminuido el número de tiroidectomías, de 89,9% en 1980 a 46,6% en 1993, según García Mayor y colaboradores, y ha aumentado el número de patologías malignas en las tiroides extirpadas —la frecuencia de cáncer en especímenes quirúrgicos aumentó de 14,7% a 32,9%.

La biopsia por aspiración con aguja fina es un procedimiento seguro y rápido con muy pocas complicaciones y no involucra exponerse a radiación alguna. La biopsia por aspiración con aguja fina disminuye los costos hospitalarios en 25%, principalmente, por eliminar cirugías innecesarias y limita el uso de gastos adicionales como los cortes intraoperatorios por congelación^(33,34). La biopsia por aspiración con aguja fina se lleva a cabo con una jeringa de 10 ml a 20 ml colocada en una pistola de succión y con una aguja 22, 23 ó 25F. El nódulo se asegura firmemente entre los dedos y una suave suc-

ción es adecuada; se toman de 2 a 6 muestras del nódulo. La succión se libera antes de salir del nódulo o tan pronto como se observe material en la aguja. Esta técnica, aunque simple, depende del operador, la colocación de la aguja, la sensibilidad para detectar el nódulo con los dedos, etc. Para aumentar el éxito de los resultados es mejor que lo realice un médico experimentado⁽³⁵⁾ y que sea leída por patólogos con experiencia.

Recientemente, la técnica de la biopsia sin aspiración se ha propuesto para reducir la aspiración traumática de muestras y se ha utilizado con éxito en nódulos pequeños. Esta técnica usa la aguja para cortar y la presión capilar para la toma de muestra de los tejidos^(35,36).

Las complicaciones son mínimas, el dolor es la más frecuente, puede ser localizado o irradiado al oído ipsilateral y puede persistir por semanas. Cuando la tiroglobulina es parte de la evaluación de los pacientes con nódulo tiroideo, se debe obtener antes de practicar la biopsia por aspiración con aguja fina, ya que se puede presentar una elevación transitoria de la tiroglobulina después de la realización del examen^(37,38).

Se necesita la estandarización de los reportes citológicos^(39,40), según las cuatro categorías de la biopsia por aspiración con aguja fina definidos en 1997 por la *Papanicolaou Society of Cytopathology*, que son: maligno (3,4% a 5%), benigno (60% a 75%), sospechosa (7,2% a 30%) e insuficiente (7% a 29,5%). La categoría de maligno incluye signos inequívocos de un proceso maligno de tipo papilar, medular, pobremente diferenciado o indiferenciado, linfoma o cáncer metastático. La categoría de benigno incluye el nódulo hiperplásico coloide (90% de los casos) y las lesiones crónicas inflamatorias como tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica subaguda o tiroiditis de De Quervain^(41,42).

La categoría de sospechosa en la biopsia por aspiración con aguja fina es secundaria a la inhabilidad para detectar signos inequívocos de un proceso maligno o benigno; la causa más común para que la biopsia por aspiración con aguja fina se informe como “sospechosa” es la imposibilidad de diferenciar un adenoma folicular de un carcinoma folicular

bien diferenciado, la cual requiere del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica para determinar el compromiso vascular o capsular.

Otras causas de lesiones sospechosas son las siguientes:

- neoplasia celular de Hurtle,
- carcinoma papilar, variante folicular,
- carcinoma papilar de bajo grado,
- adenoma trabecular hialinizante,
- tiroiditis de Hashimoto con metaplasia,
- cualquier neoplasia con muestra insuficiente,
- bocio adenomatoso con estructura microfolicular y
- reportes que no son diagnósticos debido a muestra celular insuficiente en el aspirado o por un manejo inadecuado de la muestra.

Un adecuado espécimen de muestra consiste en, por lo menos, 5 a 6 grupos de células foliculares, cada una de las cuales con, al menos, 10 células ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. De igual forma, existen factores dependientes del médico o del paciente, como fibrosis, lesiones quísticas, calcificaciones, pequeños nódulos (<1 cm) y necrosis, entre otros ⁽⁴⁶⁾.

El objetivo principal de la biopsia por aspiración con aguja fina es predecir con certeza la posibilidad de cáncer en un nódulo. Numerosos estudios citan una sensibilidad de 65% a 100% y especificidad 70% a 100%. Una de las series más recientes fue realizada por Amrikachi y colaboradores, quienes retrospectivamente revisaron 6.226 biopsias aspiración con aguja fina consecutivas desde 1992 a 1998, e informaron una sensibilidad de 93% y una especificidad de 96%, cuando la muestra era adecuada para análisis citológico.

En varias series, los falsos positivos son de 0,8% a 9% y los falsos negativos de 0% a 16%, aunque los expertos concuerdan en que los casos de falsos

negativos son inferiores al 5% ^(47,48). Una de las causas más comunes de la lectura de un falso negativo son los nódulos quísticos, especialmente cuando son mayores de 3 cm, porque conllevan a una toma inadecuada de la muestra en el 20% y una lectura falsa negativa de 30%. Se creía anteriormente que los nódulos quísticos eran benignos, pero las lesiones puramente quísticas son raras; se considera que en los pseudoquistes pueden encontrarse lesiones cancerosas (con una tasa de 23% a 33%) o lesiones benignas (27% a 35%); por lo tanto, los nódulos quísticos deben ser considerados con el mismo potencial de desarrollar cáncer que una lesión sólida. El cáncer papilar es la más clara representación de una lesión cancerosa que empieza con una degeneración quística ⁽⁴⁹⁾.

Manejo de los nódulos tiroideos solitarios

Lo más importante para el manejo de un nódulo tiroideo solitario es diferenciar uno benigno de uno maligno ⁽⁵⁰⁾. La gran aceptación de la biopsia por aspiración con aguja fina nos ha permitido ser más selectivos sobre los pacientes que deben ir a resección quirúrgica del nódulo.

Los siguientes factores clínicos pueden sugerir una cirugía a pesar de que la biopsia por aspiración con aguja fina se haya reportado como benigno o no diagnóstico: 1) edad extrema, menor de 20 años o mayor de 45 años, 2) sexo masculino, 3) nódulos que ocurren en pacientes con enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto, 4) radiación previa de la región cervical, 5) antecedentes fuertes de cáncer familiar, 6) dolor, 7) compresión, hallazgos de invasión o infiltración, 8) metástasis cervicales, 9) nódulos grandes (>4 cm), 10) rápido crecimiento y 11) crecimiento a pesar de la terapia de supresión.

Algunos médicos se basan mucho en los factores pronósticos para determinar la posibilidad y la extensión de cirugía. Brooks y colaboradores estudiaron prospectivamente 564 pacientes entre 1996 y 1999, y concluyeron que la biopsia por aspiración con aguja fina preoperatoria no tenía un impacto directo en la decisión de realizar cirugía o no: la mayoría de las cirugías se planearon basadas en los factores pronósticos y hallazgos preoperatorios.

Algoritmo de manejo según los resultados de la biopsia por aspiración con aguja fina

La historia natural de un nódulo benigno es impredecible y, por esta razón, una observación constante es necesaria: el seguimiento anual es recomendable con ultrasonografía o sin ella. Muchos nódulos requieren ser manejados adecuadamente de acuerdo con los hallazgos de la historia clínica y el examen físico. Si se ha decidido hacer un seguimiento, la biopsia por aspiración con aguja fina se debe repetir 6 a 24 meses después del anterior examen para reducir los posibles falsos negativos en la biopsia por aspiración con aguja fina inicial.

Hamburger repitió la biopsia por aspiración con aguja fina con un promedio de 2,39 años en 205 pacientes con biopsia inicial de nódulos benignos y encontró reportes diferentes en la segunda muestra de sospechoso en 12 pacientes y malignos en 6 de ellos; sin embargo, no es muy claro cuál es el costo-beneficio que se puede obtener al repetir la biopsia por aspiración con aguja fina, aunque algunos expertos lo recomiendan.

Chehade y colaboradores reportaron una serie de 235 biopsias aspiración con aguja fina repetidas con una media de 2,95 años y encontraron que la tasa de falsos negativos se había reducido de 2,55% a 1,11%; basados en su experiencia y en la literatura concluyeron que la repetición de la biopsia por aspiración con aguja fina reducía los falsos negativos en más del 50% ⁽⁵¹⁾.

La terapia de supresión se utilizó en un tiempo como una herramienta diagnóstica ⁽⁵²⁾ pero con el advenimiento de la biopsia por aspiración con aguja fina ahora es una herramienta obsoleta; sin embargo, la terapia de supresión por largos periodos todavía ha sido utilizada y sugerida por algunos

expertos ^(53,54). Se condujeron varios estudios para determinar los beneficios de la terapia de supresión con T4 en los pacientes con nódulos tiroideos benignos. Gharib y Mazzaferri revisaron la literatura y concluyeron que ya que sólo el 20% responden a la terapia de supresión, es mejor seguirles sin esta forma de tratamiento, para evitar las posibles consecuencias de la terapia a largo plazo ⁽⁵⁵⁾.

El manejo de los pacientes con nódulo tiroideo maligno en la biopsia por aspiración con aguja fina es la escisión quirúrgica, puesto que el valor pronóstico de las muestras de la biopsia por aspiración con aguja fina es del 100%, con una especificidad cercana al 100% ⁽⁵⁶⁾. Las lesiones sospechosas en la biopsia por aspiración con aguja fina pueden ser hasta del 30% en algunos estudios, y el promedio de malignidad en este tipo de hallazgos es de 10% hasta 50% en algunos reportes.

La última categoría de la biopsia por aspiración con aguja fina ⁽⁵⁷⁾ es el resultado de sin diagnóstico o insuficiente para diagnóstico. Cuando se obtienen estos resultados se debe repetir la biopsia por aspiración con aguja fina, generalmente se debe realizar bajo guía ultrasonográfica. Carmesí y colaboradores reportaron que la tasa de muestra insuficiente había decrecido de 16% al 7% cuando se había usado la ultrasonografía. A pesar de repetidas aspiraciones, un pequeño grupo de pacientes persistirán con resultados de no diagnósticos. McHenry y colaboradores reportaron una incidencia del 9% de procesos malignos en 92 pacientes sometidos a tiroidectomía después de repetidas muestras como no diagnósticos. Sus resultados sugieren que los nódulos con repetidas muestras no diagnósticas son probablemente benignos, y concluyeron que el seguimiento clínico con intervención quirúrgica es un manejo aceptable cuando los factores pronósticos son varios (figura 1).

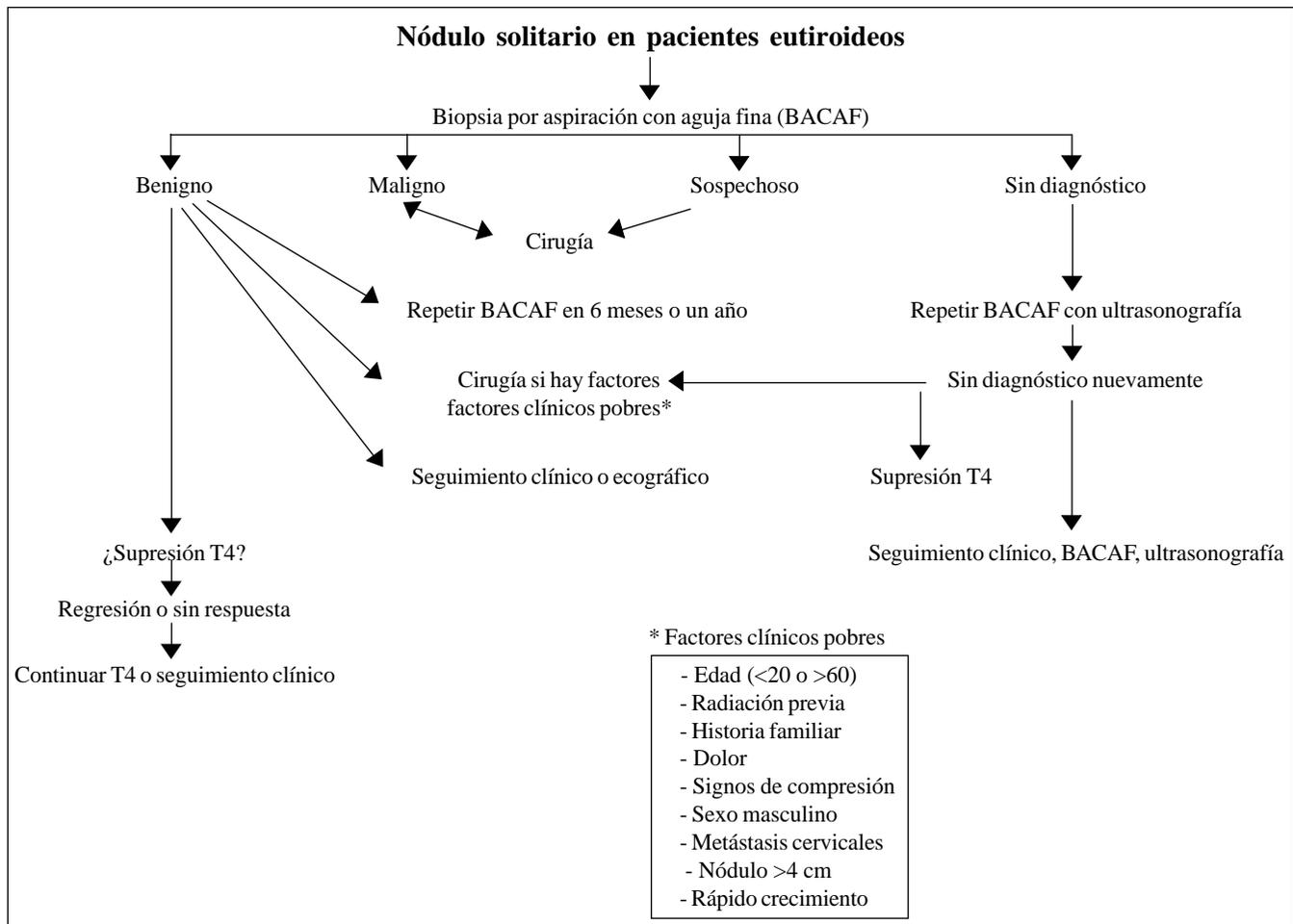


FIGURA 1. Algoritmo de manejo de los pacientes con nódulo tiroideo, según el resultado de la BACAF.

Extensión de la cirugía

La menor cirugía recomendada para los pacientes con nódulos tiroideos es la lobectomía con istmectomía, con la excepción de una lesión limitada al istmo, cuando se puede recomendar la escisión simple del nódulo dejando los dos lóbulos. Cuando el diagnóstico no se ha realizado antes de la cirugía o en los casos sospechosos de lesiones benignas, en los que la posibilidad de neoplasias malignas no se ha excluido, el espécimen generalmente es examinado con cortes por congelación para determinar la necesidad de una cirugía más extensa en ese momento; una excepción a esta práctica puede ser la presencia de neoplasias foliculares, que caen dentro de la categoría de lesiones sospechosas cuando los resultados de los cortes por congelación no permiten obtener información adicional ^(58,59).

La necesidad de una tiroidectomía total en presencia de malignidad es controversial; sin embargo, algunos investigadores recomiendan la tiroidectomía total como el procedimiento de elección en los pacientes con neoplasias bien diferenciadas; otros reservan la tiroidectomía total o casi total para los pacientes de alto riesgo. Hay consenso en que a los pacientes que se encuentran en los grupos de alto riesgo se les debe practicar una tiroidectomía total ⁽⁶⁰⁾. No obstante, muchos investigadores sugieren un manejo similar en los pacientes de bajo riesgo: la ventaja de una tiroidectomía total debe ser valorada contra el riesgo de una lesión del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo, la cual se incrementa cuando es realizada por cirujanos poco expertos ⁽⁶¹⁾. Debe considerarse sin embargo, que la tiroidectomía puede presentar complicaciones en 0,2 a 6,9% de los casos, dependiendo de la extensión de la resección y de la experiencia del equipo quirúrgico.

Conclusiones

Los nódulos tiroideos son una patología frecuente en la población general; se estima su presencia mediante el examen físico entre 3,2% y 4,2% de los pacientes y de 27% a 67% con las técnicas de imagen, como la ecografía.

Es importante señalar que la mayoría de los nódulos tiroideos son de naturaleza benigna y sólo un pequeño porcentaje de ellos (5% a 15%) corresponde a tumores malignos (carcinomas); en estos últimos, el tratamiento inicial de elección es la resección del tumor. Dada la alta prevalencia de los nódulos tiroideos, su baja frecuencia de malignidad y considerando la morbilidad y los costos asociados a la tiroidectomía, es indispensable contar con buenas técnicas de diagnóstico. En la actualidad, la herramienta diagnóstica fundamental en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo es la biopsia por aspiración con aguja fina, que permite establecer un diagnóstico a través del análisis citológico de la muestra, con cifras de sensibilidad de 65% a 98% y especificidad de 72% a 100% para el diagnóstico de neoplasia maligna.

Sin embargo, la biopsia por aspiración con aguja fina tiene algunas limitaciones, entre ellas la necesidad de contar con una muestra con celularidad adecuada y recurrir a un citólogo de experiencia para el análisis de la muestra. En algunos casos (3% a 17%),

pese a una adecuada técnica, la muestra obtenida es insuficiente o no concluyente para el diagnóstico. Los hallazgos citológicos pueden ser inespecíficos, especialmente en el caso de las neoplasias foliculares tiroideas, en las que la biopsia por aspiración con aguja fina no permite diferenciar el adenoma del carcinoma folicular. La frecuencia de procesos malignos de estos nódulos informados como “sospechosos” es de sólo 12% a 24% en las distintas series.

La ecografía, sin duda, es el estudio por imágenes más sensible en cuanto a patología tiroidea se refiere, ya que demuestra nódulos menores de 1 cm en personas mayores. No existe ningún examen no invasivo para distinguir un nódulo benigno de un carcinoma, no se puede diferenciar ni con el examen físico, ni imágenes ni exámenes bioquímicos. Raramente hay signos de invasión (parálisis de cuerdas vocales) o metástasis (linfadenopatías cervicales) o historia familiar en casos de carcinoma medular que aumente las probabilidades de que un nódulo sea un carcinoma. La calcitonina sérica está elevada en todos los pacientes con carcinoma medular tiroideo aunque este tipo de carcinoma es raro.

Finalmente, es recomendable mantener una comunicación estrecha entre el cirujano y el patólogo con la finalidad de afinar el diagnóstico citológico, así como también para desarrollar una experiencia conjunta que permita los mejores resultados para los pacientes con este tipo de enfermedad.

Thyroid nodule management: a literature review

Abstract

Thyroid nodules are frequent and mostly benign. Objective of clinical examination is to try to define if the nodule is malignant. A variety of diagnostic studies are available to the physician, but fine needle aspiration is considered the method of reference in the evaluation of a thyroid nodule. Echography is recommended to guide the fine needle aspiration, especially in the case of small, incidental, or partially cystic nodules in which the initial fine needle aspiration yielded insufficient material.

When dealing with benign nodules, follow-up should be periodic every six or twelve months, including thyrotropin serum levels, careful examination of the neck, and fine needle aspiration when the nodule exhibits increase in size or any other suspicious sign. In functioning benign nodules, treatment with ¹³¹iodine is considered the treatment of choice, although surgery is an alternative, especially when the nodule is of large size or partially cystic, or if the patient is of young age. It is also the treatment of choice when thyrotropin levels are diminishing or there is associated hyperthyroidism, because of the effects on bones and the cardiovascular system.

For benign non-functioning nodules there is clinical recommendation for prescribing levothyroxin, although this therapy is considered when thyrotropin levels are suppressed, in patients older than 60 years, or in postmenopausal women. When using levothyroxin, one should periodically determine serum thyrotropin levels.

Key words: thyroid nodule, thyroid function tests, diagnosis, biopsy, fine-needle, ultrasonography, surgery.

Referencias

- HEGEDÜS L. The thyroid nodule. *N Eng J Med.* 2004;351:1764-71.
- GIUFFRIDA D, GHARIB H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med.* 1995;99:642-50.
- SANZIANA R. Endocrine tumors: evaluation of the thyroid nodule. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:66-70.
- SINGER PA, COOPER DS, DANIELS GH, LADENSON PW, GREENSPAN FS, LEVY EG, BRAVERMAN LE, CLARK OH, MC-DOUGALL IR, AIN KV, DORFMAN SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med.* 1996;156:2165-72.
- COOPER DS, DOHERTY GM, HAUGEN BR. Thyroid management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association* 2006;16:4-33.
- SINGER PA, COOPER DS, LEVY EG, LADENSON PW. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA.* 1995;273:808-12.
- MEZA M, OLAZCOAGA AC y PROCHAZCA R. Caso clínico patológico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered.* 2004;15:50-5.
- ALAVEZ E, GISEL OVIES G, MARTÍNEZ H. Resultados de la biopsia con aguja fina y de la biopsia por congelación en el diagnóstico del nódulo tiroideo: informe preliminar. *Rev Cubana Endocrinol.* 2000;11:7-10.
- OCHOA F. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004;15:5-10.
- SHARMA R, MONDAL A, RAVI S, SAHOO M, BHATNAGAR P, SAWROOP K, CHOPRA MK, KASHYAP R. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules. *Clin Nucl Med.* 2004;29:534-8.
- LÓPEZ A, PÉREZ A. Nódulo tiroideo. Un viejo problema ante un nuevo siglo. *Cirugía Española.* 2000;67:80-93.
- DE LA GUARDIA GISPERT E, QUINTANA A, QUINTANA J, SÁNCHEZ T, REYES E, DE LA GUARDIA MILLA E. Panorámica diagnóstica y terapéutica del cáncer de tiroides. *Rev Cubana Cir.* 2001;40:263-7.
- CACHÓN P. Cuándo solicitar y cómo interpretar los exámenes de laboratorio en las enfermedades del tiroides. *Boletín Médico Universidad Católica de Chile.* 2000;29:15-20.
- WEIS R, LADO J. Thyroid nodules: diagnosis and therapy. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:46-52.
- KEBEBEW E, PENG M, REIFF E. ECM1 and TMPRSS4 are diagnostic markers of malignant thyroid neoplasms and improve the accuracy of fine needle aspiration biopsy. *Ann Surg.* 2005;242:353-63.
- FIGUEROA R, SILVA W, MEJÍA O, ZEA J. El compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de tiroides. *Acta Cancerológica.* 2003;32:53-7.
- SÁNCHEZ R, BISSO A. Influencia de la relación "área nodular/área parenquimal" en la conversión de nódulo tiroideo autónomo compensado (NAC) a descompensado (NAD). *Rev Med Hered.* 2003;14:26-36.
- PINEDA P, ROJAS P, LIBERMAN C, MOYANO L y GOECKE I. Detección de marcadores tumorales de malignidad en nódulos tiroideos. *Rev Méd Chile.* 2003;131:965-72.
- MITCHELL J, GRANT F, EVENSON A, PARKER J, HASSELGREN P, PARANGI S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery.* 2005;138:1166-75.
- CAMPUSANO G. Nódulos tiroideos. *Boletín Médico Universidad Católica de Chile.* 2000;29:20-6.
- BIANCHINI EX, IKEJIRI ES. Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tiroidianos sólidos, císticos e autônomos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:543-51.
- UTIGER R. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med.* 2005;352:23-5.
- FONSECA B, FERREIRA J, RIBEIRO C, CIOFFI C, ANTONIO G, SETTE LA, *et al.* Ultrasonography in the evaluation of thyroid nodular disease: experience of a multidisciplinary group. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:155-60.
- READIN C, HAY I, CHARBONEAU W, HAY I, SEBO T. Sonography of thyroid nodules. A classic pattern and diagnostic approach. *Ultrasound Quarterly.* 2005;21:159-69.
- PEREIRAS R, SAVARIEGO E. Actualidad del ultrasonido en las enfermedades de la tiroides. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004;16:10-4.
- MAHANA D. Nódulos tiroideos: aproximación diagnóstica y terapéutica. *Revista Médica de Endocrinología y Medicina Interna.* 2002;13:19-26.
- MILAS M, WAGNER K, STEPHEN A, BERBER E, WAGNER K, MISKULIN J, SIPERSTEIN A. Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. *Surgery.* 2005;138:1193-201.

28. ARANCIBIA G, NIEDMAN JP, ORTEGA D. Ultrasonografía de la tiroides. *Revista Chilena de Radiología*. 2002;8:101-6.
29. WINTERS SR, PAULSON EK. Ultrasound guided biopsy: What's new? *Ultrasound Quarterly*. 2005;21:19-25.
30. MENDOZA S, PAOLO J, DINIZ A. Prevalência de bócios e nódulos tiroideanos detectados através de Ultra-SOM em população com mais de 50 anos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:488-92.
31. PATIÑO JF. Bocio nodular y nódulos tiroideos. *Lecciones de cirugía*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2000;237-43.
32. CORENA-REYES E, HURTADO LM, ZALDÍVAR-RAMÍREZ FR, DUARTE R, BASURTO E, VÁZQUEZ-ORTEGA R. Biopsia por aspiración con aguja fina en nódulo tiroideo. Apoyo del citopatólogo en la obtención de la muestra. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2001;64:76-80.
33. ALONSO N, SALINAS I. Frozen section in a cytological diagnosis of thyroid follicular neoplasm. *Laryngoscope*. 2003;113:563-6.
34. McHENRY C, ALAEDEN D, KHIYAMI A. Fine-needle aspiration biopsy specimen with a predominance of Hurtle cells: A dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery*. 2005;138:650-7.
35. ANTÚÑEZ-CASAS SI, MATA-ITURRIZA JF. Citología obtenida por punción con aguja fina. *Rev Venez Oncol*. 2002;14:138-50.
36. ALVES ML, VALERI F, MACIEL R, DIAS M, CONTRERA J, ANDRADE J, *et al*. Valor predictivo do exame clínico cintilografia, ultrasonografia, citologia aspirativa e tiroglobulina sérica no nódulo tiroideano único atóxico: estudo prospectivo de 110 pacientes tratados cirurgicamente. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:648-53.
37. HEGEDUS L, BONNEMA SJ, BENNEDBAEK FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24:102-32.
38. REEVE TS, DELBRIDGE L, SLOAN D, CRUMMER P. The impact of fine needle aspiration biopsy on surgery for single thyroid nodules. *Med J Aust*. 1986;145:308-11.
39. FELK R. Ultrasound guided biopsies: trick, needle tips and other. *Ultrasound Quarterly*. 2004;20:91-101.
40. GONZÁLEZ O, GÁMEZ A, CABRERAS M. Valor de la biopsia aspirativa con aguja fina en el diagnóstico etiológico del nódulo tiroideo. *Rev Cubana Med Milit*. 2003;32:179-85.
41. MURUSI M, PERREIRA M, ASSIS B, BALDUINO T. Punção aspirativa de tireóide com agulha fina em um hospital geral: estudio de 754 punções. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45:576-83.
42. TORRES M, VIEIRA K, ROSAS R, LEON L, ALMEIDA J, NÔBREGA S, *et al*. Punção de tireóide: valor da associação de duas técnicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47:705-10.
43. CALEGARO J, CAZULARI L, OLIVEIRA M, GOMES E, SUNG H, MORAES S. Papillary carcinoma of the thyroid in an autonomously functioning nodule. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47:739-43.
44. HEGEDUS L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:339-50.
45. MAZZUCO T, HELOISA M, CHIKOTA H, CANALLI M, GARZEL I. Incidentalomas de tireóide: comparacao dos achados ultrasonográficos com o diagnóstico citopatológico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45:241-7.
46. OCHOA F, GIL R. Biopsia por punción con aguja fina sin aspiración en el diagnóstico prequirúrgico del nódulo de la tiroides. *Rev Cubana Endocrinol*. 2001;12:139-44.
47. DILERMANDO BH, GRAF H, COLLAÇO LM. Valor da repunção aspirativa na doença nodular benigna de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45:246-51.
48. GÁMEZ A, CABRERAS M, GONZÁLEZ O. Tratamiento de los nódulos tiroideos benignos. *Rev Cubana Med Milit*. 2003;32:37-43.
49. FREMAN J, ZHANG I, PALME C, PUNTHANKEE X, FREEMAN J, FRANKLIN J. Fine-needle aspiration biopsy findings suspicious for papillary thyroid carcinoma: a review of cytopathological criteria. *Laryngoscope*. 2005;115:433-6.
50. CASTRO R, GHARIB H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2005;142:926-31.
51. CHOI KU, JIM JY, PARK Y, KIM J, HUN C, YOUNG M, *et al*. Recommendations for the management of cystic thyroid nodules. *ANZ J Surg*. 2005;75:537-41.
52. VAN HEERDEN JA, HAY ID, GOELLNER JR, SMITH C. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non-threatening malignancy. *Surgery*. 1992;112:1130-6.
53. MITTENDORF E, TAMARKIN S, McHENRY C. The results of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery*. 2002;132:648-53.
54. LASTAR JJ. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1438-9.
55. DELBRIDGE L. Solitary thyroid nodule. *Royal Australasian College of Surgeons*. 2006;76:381-6.
56. GIL R. Citología, su utilidad en las afecciones del tiroides. *Rev Cub Endocrinol*. 2004;14:5-10.
57. MARTINS TORRES OJ, ALCANTARA CALDAS LR, PALACIO R, PACHECO J, NETO J, MACAU R, *et al*. Punção aspirativa com agulha fina em nódulo da tireóide: análise de 61 casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2002;48:511-5.
58. HERRERA M, FELIZ JA, GUZMÁN L, STOOPEN E, BAQUERA J, TORRONTGUEI J. Patología quirúrgica de las neoplasias foliculares de la tiroides en el Centro Médico ABC. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001;46:176-9.
59. GONZÁLEZ M, DÍAZ F, MORENO J, ROMERO M. Manejo quirúrgico de los nódulos de la glándula tiroides. *Rev Fac Med UNAM*. 2001;44:152-6.
60. SÁNCHEZ P, TRAVEZÁN R, RODRÍGUEZ M. Complicaciones en cirugía tiroidea. *Acta Cancerológica*. 2003;32:5-10.
61. PÉREZ R, GUERRA J, FLEITES F, CASSOLA J, CALLADO J. Cirugía tiroidea: principios anatómicos y técnicos para reducir complicaciones. *Rev Cubana Oncol*. 1999;15:81-8.

Correspondencia

AUDEL PEDROZA BALLESTEROS, MD

Correo electrónico: audelpb@yahoo.com

Bogotá, Colombia