



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Análisis Multivariante para Determinar
los Factores Ecográficos de Malignidad
en el Nódulo Tiroideo.
Estudio Prospectivo

D^a Begoña Torregrosa Sala
2015

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA
DETERMINAR LOS FACTORES
ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD EN
EL NÓDULO TIROIDEO.
ESTUDIO PROSPECTIVO**



Begoña Torregrosa Sala

2015

DIRECTORES TESIS

Antonio Ríos Zambudio

Jose Manuel Rodríguez González

Pascual Parrilla Paricio

AGRADECIMIENTOS

A mi padre.

A mi marido y mis hijos Dani y Eva.

A mis maravillosas amigas y vecinas y sus hermanas. Muy en especial a Elena Saiz, por su constante y gran ayuda, sin la cual hubiera sido muy difícil realizar este trabajo.

A mis directores de tesis, por su estímulo para comenzar, y a Manuel Reus por ser el precursor.

A mis compañeros de trabajo, Ángela, Lola y Juande. Y al resto del servicio de Radiología que de alguna manera me ha ayudado a poder realizar esta tesis, en especial al Dr. Abellán y al Dr. Berná Serna.

A mis amigas, por todo el tiempo que hemos estado juntas y el mucho y bueno que nos queda por pasar. Y además, a Mjesús y Bea porque pueden con todo.

Y por supuesto a mi madre y al resto de mi familia.

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	15
1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y ANÁLISIS DE OBJETIVOS	17
1.1.1. <i>JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS</i>	17
1.1.2. <i>HIPOTESIS</i>	20
1.1.3. <i>OBJETIVOS DE LA TESIS</i>	20
1.2. ANATOMÍA GENERAL DEL TIROIDES. NÓDULO TIROIDEO	21
1.2.1. <i>ANATOMÍA DEL TIROIDES</i>	21
1.2.2. <i>¿QUÉ ES UN NÓDULO TIROIDEO?</i>	22
1.2.3. <i>PATOLOGÍA TIROIDEA</i>	23
1.2.3.1. <i>PATOLOGÍA TIROIDEA BENIGNA</i>	23
1.2.3.2. <i>PATOLOGÍA TIROIDEA MALIGNA</i>	26
1.3. ACTUACIÓN ANTE UN NÓDULO TIROIDEO	31
1.3.1. <i>RECOMENDACIONES DE LA ATA 2015</i>	31
1.3.2. <i>CONSENSO DE LA SOCIETY OF RADIOLOGISTS IN ULTRASOUND</i>	34
1.3.3. <i>CRITERIOS DE LA AACE/AME/ETA</i>	35
1.3.4. <i>OTROS ESTUDIOS</i>	36
1.3.5. <i>NORMAS GENERALES DE ACTUACIÓN ANTE UN NÓDULO TIROIDEO</i>	37
1.3.6. <i>PRUEBAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA</i>	39
1.3.7. <i>PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS</i>	44
1.4. ECOGRAFÍA	55
1.4.1. <i>HISTORIA DE LA ECOGRAFÍA</i>	55
1.4.2. <i>PRINCIPIOS FÍSICOS DE LOS ULTRASONIDOS</i>	56
1.4.3. <i>APLICACIONES DE ESTUDIO EN LA ECOGRAFÍA</i>	60
1.4.4. <i>SONDAS DE ECOGRAFÍA</i>	63
1.4.5. <i>INDICACIONES-VENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA</i>	65
1.4.6. <i>FACTORES CONDICIONANTES DEL ESTUDIO ECOGRÁFICO TIROIDEO</i>	67
1.4.7. <i>ESTUDIO DEL TIROIDES NORMAL POR ECOGRAFÍA</i>	67
1.4.8. <i>ARTEFACTOS QUE HAY QUE CONOCER DE LA ECOGRAFÍA</i>	68
1.4.9. <i>REVISIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD</i>	70
1.4.10. <i>TIRADS</i>	94
1.4.11. <i>REVISIÓN DE LOS PATRONES ECOGRÁFICOS DEL NÓDULO TIROIDEO</i>	96

2. MATERIAL Y MÉTODO	105
2.1. TIPO DE ESTUDIO	107
2.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	107
2.2.1. <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	107
2.2.2. <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	107
2.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO	108
2.3.1. <i>VALORACIÓN INICIAL</i>	108
2.3.2. <i>VALORACIÓN ECOGRÁFICA</i>	109
2.3.3. <i>VALORACIÓN CITOLÓGICA</i>	113
2.3.4. <i>VALORACIÓN QUIRÚRGICA</i>	118
2.3.5. <i>DIAGNÓSTICO DEFINITIVO</i>	119
2.4. VARIABLES ESTUDIADAS	120
2.4.1. <i>DEMOGRÁFICAS</i>	120
2.4.2. <i>VARIABLES ECOGRÁFICAS</i>	120
2.4.2.1. <i>VARIABLES ECOGRÁFICAS EN MODO 2D</i>	120
2.4.2.1.1. Focos de degeneración coloide intranódulo	120
2.4.2.1.2. Márgenes del nódulo	122
2.4.2.1.3. Morfología del nódulo.....	124
2.4.2.1.4. Nódulo dominante en tiroides multinodular aumentado	126
2.4.2.1.5. Nódulo dominante en tiroides multinodular de tamaño normal.....	126
2.4.2.1.6. Presencia de halo.....	128
2.4.2.1.7. Grosor del halo.....	129
2.4.2.1.8. Morfología del halo.....	130
2.4.2.1.9. Tamaño del nódulo.....	131
2.4.2.1.10. Ecogenicidad del nódulo.....	132
2.4.2.1.11. Hallazgos acústicos posteriores al nódulo.	136
2.4.2.1.12. Calcificaciones.....	139
2.4.2.1.13. Presencia de coloide espeso.....	141
2.4.2.1.14. Localización intratiroidea del nódulo.....	142
2.4.2.2. <i>VARIABLES ECOGRÁFICAS EN DOPPLER COLOR, ENERGÍA Y PULSADO</i>	145
2.4.2.2.1. Vascularización detectable en el nódulo con Doppler color.....	145
2.4.2.2.2. Características de los vasos intranódulo con Doppler color.....	146
2.4.2.2.3. Vascularización detectable en el nódulo con Doppler energía.....	149
2.4.2.2.4. Características de los vasos intranódulo con Doppler energía.....	150
2.4.2.2.5. Variables ecográficas en modo Doppler Pulsado (IR/IP).....	152
2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	154

3. <u>RESULTADOS</u>	155
3.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE	157
3.1.1. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	157
3.1.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	157
3.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS	160
3.2.1. VARIABLES ECOGRÁFICAS EN MODO 2D	160
3.2.1.1. <i>DEGENERACIÓN COLOIDE</i>	160
3.2.1.2. <i>MÁRGENES DEL NÓDULO</i>	161
3.2.1.3. <i>MORFOLOGÍA DEL NÓDULO MÁS ALTA QUE ANCHA</i>	162
3.2.1.4. <i>NÓDULO DOMINANTE EN TIROIDES MULTINODULAR AGRANDADO</i>	163
3.2.1.5. <i>NÓDULO DOMINANTE EN TIROIDES MULTINODULAR TAMAÑO NORMAL</i>	163
3.2.1.6. <i>PRESENCIA DE HALO</i>	164
3.2.1.7. <i>GROSOR DEL HALO</i>	164
3.2.1.8. <i>MORFOLOGÍA DEL HALO</i>	164
3.2.1.9. <i>TAMAÑO DEL NÓDULO</i>	165
3.2.1.10. <i>ECOGENICIDAD DE LA PORCIÓN SÓLIDA DEL NÓDULO</i>	165
3.2.1.11. <i>HALLAZGOS ACÚSTICOS POSTERIORES AL NÓDULO</i>	166
3.2.1.12. <i>CALCIFICACIONES</i>	167
3.2.1.13. <i>COLOIDE ESPESO</i>	168
3.2.1.14. <i>LOCALIZACIÓN DEL NÓDULO INTRATIROIDES</i>	169
3.2.2. VARIABLES ECOGRÁFICAS DOPPLER ASOCIADAS A MALIGNIDAD	172
3.2.2.1. <i>VASCULARIZACIÓN DEL NÓDULO CON DOPPLER COLOR</i>	172
3.2.2.2. <i>CARACTERÍSTICAS DE LOS VASOS INTRANÓDULO CON DOPPLER COLOR</i>	173
3.2.2.3. <i>VASCULARIZACIÓN DEL NÓDULO CON DOPPLER ENERGÍA</i>	174
3.2.2.4. <i>CARACTERÍSTICAS DE LOS VASOS INTRANÓDULO DOPPLER ENERGÍA</i>	175
3.2.2.5. <i>ÍNDICE DE RESISTENCIA</i>	175
3.2.2.6. <i>ÍNDICE DE PULSATILIDAD</i>	176
3.2.3. VARIABLES ASOCIADAS A MALIGNIDAD EN ANÁLISIS MULTIVARIANTE	178
1. <i>MICROCALCIFICACIONES</i>	178
2. <i>ECOESTRUCTURA HIPOECOICA Y/O COMPLEJA</i>	178
3. <i>VASCULARIZACIÓN CAÓTICA INTRANÓDULO CON DOPPLER ENERGÍA</i>	178

4. <u>DISCUSIÓN</u>	181
5. <u>CONCLUSIONES</u>	201
6. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	205

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Protocolo de actuación de la ATA del nódulo tiroideo (2015).....	33
Tabla 2. Indicaciones de PAAF del nódulo tiroideo de la ATA.....	34
Tabla 3. Sistema Bethesda.....	51
Tabla 4. Revisión bibliográfica de las variables ecográficas del nódulo tiroideo	93
Tabla 5. TIRADS.....	95
Tabla 6. Comparación de la guía de la ATA con la de NYU	102
Tabla 7. Correlación entre las variables ecográficas 2D y diagnóstico definitivo.	170
Tabla 8. Correlación entre las variables Doppler y diagnóstico definitivo.	176
Tabla 9. Análisis Multivariante.	179

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y ANÁLISIS DE OBJETIVOS.

1.1.1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Los nódulos tiroideos son un problema médico. Así, a la palpación cervical en el examen clínico, la incidencia de patología nodular tiroidea oscila entre el 4-7%^{1,2,3,4,5,6} según las series, siendo mayor en la mujer que en el varón (6,4% versus 1,5%)⁴. Actualmente el uso de los métodos de imagen ha aumentado el diagnóstico de nódulos tiroideos asintomáticos¹, ya que por ecografía la incidencia aumenta hasta un 50%, oscilando entre un 41% y un 67%^{1,2,7,8,9,10,11,12,3,13}. En series de autopsias se encuentran nódulos tiroideos en un 50%^{1,2} y hasta un 10-30%⁵ de pequeños cánceres incidentales menores de 1cm. La enfermedad nodular tiroidea se incrementa con la edad, con una prevalencia de incidentalomas tiroideos en un tercio de los pacientes mayores de 65 años. El examen con ecografía revela que con la edad de 25 años un 10% tendrá nódulos y esta cifra aumentará hasta alcanzar casi el 55% en mujeres sobre los 70 años. Se estima que el riesgo de desarrollar un nódulo tiroideo durante la vida es del 5-10%¹⁴.

La incidencia de cáncer tiroideo ha aumentado 2,4 veces durante los últimos 30 años, lo cual puede atribuirse en parte al incremento del uso de las técnicas de imagen. El cáncer tiroideo es el tumor endocrino maligno más frecuente en Estados Unidos¹⁵.

El nódulo tiroideo es la manifestación de una amplia gama de enfermedades tiroideas, benignas y malignas. La mayoría de los nódulos son benignos¹³, siendo la incidencia de malignidad baja, alrededor del 3-15%^{17,18,19,3,13,9,20}, y aún más baja cuando se trata de incidentalomas²¹. Históricamente se decía que sólo el 5% de los nódulos tiroideos eran malignos; sin embargo en la actualidad esta tasa puede ser de hasta el 15%. Una posible

explicación de este “aumento” es el uso de la punción con aguja fina (PAAF) de forma eco-guiada, la cual permite tomar muestra de nódulos no palpables, que de otra forma posiblemente no habrían tenido atención clínica.

Debido a que los nódulos tiroideos son tan prevalentes en la población general y solo una minoría de ellos son malignos, es necesario encontrar un método diagnóstico que ayude a distinguir qué nódulos precisan pruebas de diagnóstico adicionales y mejorar así la utilización de los recursos disponibles.

No es factible realizar una PAAF a cada nódulo descubierto por ecografía ya que, aunque es relativamente poco dolorosa y segura, conllevaría grandes costes económicos, importante consumo de los recursos radiológicos y aumentaría la ansiedad e incertidumbre del paciente por un potencial diagnóstico de malignidad¹⁷. Hay que tener presente a la hora de hacer uso de este tipo de pruebas el pequeño porcentaje de lesiones malignas que hay entre la gran cantidad de nódulos tiroideos. Además, según un estudio publicado acerca de la fiabilidad de la PAAF, ésta mostró una sensibilidad del 76-98%, especificidad del 71-100%, una tasa de falsos negativos del 0-5%, tasa de falsos positivos de 0-5,7% y una exactitud global de la prueba del 69-97%²². Por otra parte, entre el 15-20% de punciones pueden ser indeterminadas o no concluyentes.

El método de imagen no invasivo más adecuado para el estudio del nódulo tiroideo es la ecografía de alta resolución por su amplia disponibilidad, bajo coste, no produce radiaciones ionizantes y porque por su gran resolución es capaz de detectar nódulos menores de 1mm^{5,19}. No obstante, existe cierta variabilidad y solapamiento en la literatura entre las características ecográficas asociadas a benignidad o malignidad^{23,24,25,26,27}. En este sentido, los meta-análisis realizados sobre el tema indican que aunque la ecografía puede

ser útil en la valoración tiroidea son precisos estudios prospectivos que confirmen dicha utilidad y los parámetros en los que basar nuestras decisiones clínicas^{23,25}.

Por todo lo expuesto, en un momento de desarrollo técnico de los métodos diagnósticos, está justificado el seguir profundizando en el estudio del nódulo tiroideo para intentar agilizar su estudio e intentar minimizar las pruebas invasivas y la cirugía.

1.1.2. HIPOTESIS.

La ecografía es útil para diferenciar los nódulos tiroideos benignos de los malignos.

1.1.3. OBJETIVOS DE LA TESIS.

- I. Determinar la utilidad de la ecografía de alta resolución para el diagnóstico del nódulo tiroideo maligno.
- II. Determinar las variables ecográficas en modo 2D del nódulo tiroideo que se asocian a malignidad.
- III. Determinar las variables ecográficas en modo Doppler del nódulo tiroideo que se asocian a malignidad.

1.2. ANATOMÍA GENERAL DEL TIROIDES. NÓDULO TIROIDEO.

1.2.1. ANATOMÍA DEL TIROIDES.

El tiroides es una glándula en forma de mariposa muy vascularizada localizada en la zona anterior del cuello. Consiste en dos lóbulos laterales unidos por un istmo y en aproximadamente un tercio de los pacientes un lóbulo piramidal. Tiene un papel importante en el metabolismo con una función crítica en la regulación de muchas actividades metabólicas como el ritmo cardiaco, metabolismo lipídico, crecimiento del esqueleto y regulación de la tensión. Se trata de un órgano altamente vascularizado nutrido por la rama tiroidea superior de la arteria carótida externa y por la rama tiroidea inferior de la arteria subclavia.

Se sitúa sobre la línea media de la tráquea y está unida al cricoides y la pared traqueal por el ligamento de Berry, el cual representa una condensación de la fascia profunda cervical y pre-traqueal. El borde inferior de la glándula varía en su localización, pero puede estar por debajo o por encima de la hendidura esternal.

El lecho tiroideo está rodeado por la musculatura cervical anteriormente, los músculos esternocleidomastoideos anterolateralmente, las arterias carótidas internas y las venas yugulares internas se localizan de forma posterolateral a los lóbulos tiroideos y la tráquea, el esófago y los músculos longi del cuello posteriormente (**Figura 1**).

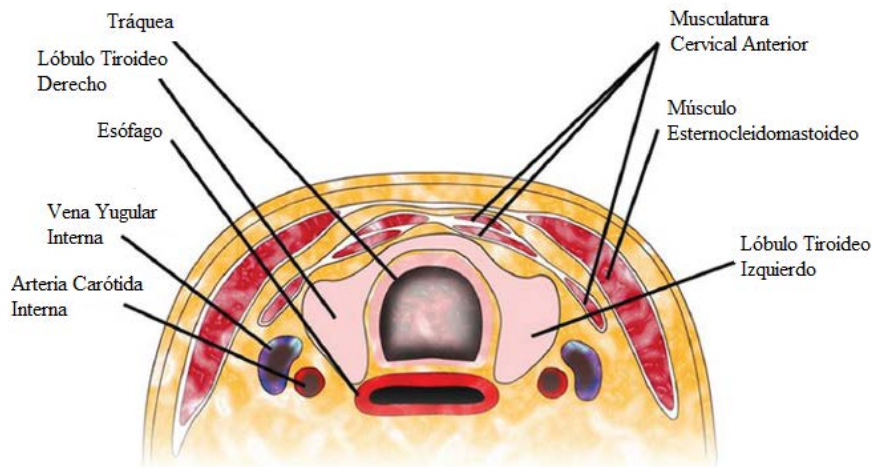


Figura 1. Anatomía seccional del tiroides y de las estructuras adyacentes.

1.2.2. ¿QUÉ ES UN NÓDULO TIROIDEO?

Un nódulo tiroideo es una lesión definida dentro de la glándula tiroidea que es radiológicamente distinta del parénquima tiroideo que lo rodea. Algunas lesiones palpables pueden no corresponder con alteraciones radiológicas definidas. Los nódulos tiroideos pueden ser quísticos o sólidos.

La mayoría de nódulos quísticos están llenos de coloide y se les llama quistes coloides, aunque algunos nódulos quísticos pueden ser hemorrágicos. Los nódulos sólidos y los parcialmente quísticos son frecuentemente hiperplásicos y se les llama nódulos coloides o adenomatoides. Por otra parte, los carcinomas son habitualmente sólidos.

1.2.3. PATOLOGÍA TIROIDEA.

1.2.3.1. PATOLOGÍA TIROIDEA BENIGNA.

1.2.3.1.1. Nódulo hiperplásico, coloide o adenomatoso.

Es la lesión más común del tiroides. Su etiología incluye el déficit de yodo y alteraciones en la síntesis de hormonas, lo que conlleva un aumento de la TSH (hormona estimulante del tiroides) y esto produce una hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares. Ciclos repetitivos de hiperplasia pueden producir un aumento irregular del tiroides y un bocio multinodular.

1.2.3.1.2. Bocio Multinodular (BMN).

Bocio se refiere a un aumento generalizado del tiroides. Se puede ver con la mayoría de enfermedades tiroideas, tanto difusas como nodulares. El bocio difuso no tóxico se refiere a un aumento tiroideo difuso y no nodular en un paciente eutiroideo, el cual puede a veces progresar a un bocio multinodular en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente. La causa de los bocios simples es multifactorial e incluye interacciones complejas ambientales (toma deficiente de yodo), genéticas y endógenas (sexo femenino). La causa más común de bocio fuera de los Estados Unidos es una dieta deficitaria en yodo. Para compensar la inadecuada producción de hormona tiroidea, el epitelio folicular sufre una hipertrofia compensatoria para conseguir un estado eutiroideo, como se ha comentado previamente.

La nodularidad observada en el bocio multinodular consiste en folículos policlonales ordinarios que se expanden de modo nodular debido a que se reproducen dentro de un

molde delimitado por tejido conectivo pobremente distensible, debido al tejido cicatricial producido por la necrosis hemorrágica a lo largo del curso del crecimiento del bocio²⁸.

Los nódulos tiroideos crecen por una combinación de mecanismos. De forma más frecuente, los nódulos se forman a causa de una distensión de los folículos que se rellenan con coloide (bocio o nódulo coloide). Los nódulos también se forman a través de una hiperplasia nodular (hiperplasia adenomatosa), en la cual se produce una proliferación densa de células en un área encapsulada demarcada²⁹.

1.2.3.1.3. Tiroiditis.

Se trata de una inflamación del tiroides. Se puede clasificar como tiroiditis linfocítica crónica (incluyendo la autoinmune y la tiroiditis de Hashimoto), tiroiditis de Quervain (subaguda, granulomatosa y no supurativa), tiroiditis aguda (infecciosa), tiroiditis de Riedel (fibrosa) o raramente otros tipos de tiroiditis. De todos estos subtipos, la tiroiditis linfocítica crónica es la más común. En esta última, que se da principalmente en mujeres, la presencia de anticuerpos específicos contra la tiroglobulina y la enzima tiroidea peroxidasa permite hacer el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto³⁰.

1.2.3.1.4. Quistes.

Se trata de verdaderos quistes revestidos de epitelio. Son lesiones raras³¹, representando menos de un 0,5% de las lesiones tiroideas. Se muestran como una lesión quística solitaria³².

1.2.3.1.5. Adenoma folicular.

Patológicamente, las neoplasias foliculares tienen típicamente cápsulas continuas bien desarrolladas, una estructura interna uniforme, vascularización aumentada y márgenes bien definidos y con clara diferenciación con el tejido tiroideo que lo rodea. La mayoría (85%) de neoplasias foliculares son adenomas benignos. La distinción entre carcinoma folicular encapsulado y adenoma folicular se basa exclusivamente en la demostración patológica de invasión capsular, vascular o ambas, necesitando la excisión quirúrgica para este diagnóstico.

En contraste con las neoplasias foliculares, los nódulos hiperplásicos están pobremente encapsulados, son de estructura interna variable y a menudo los márgenes no se pueden distinguir del tejido tiroideo adyacente. Sin embargo, algunos nódulos hiperplásicos en los bocios multinodulares pueden cumplir los criterios de adenoma y simularlos patológicamente. En teoría, si se realizan estudios genéticos moleculares en estos nódulos resecados, mostrarán que los nódulos de los bocios multinodulares son normalmente policlonales, mientras que los adenomas y carcinomas foliculares son monoclonales. Sin embargo, algunos nódulos en el bocio multinodular son monoclonales también, así que la utilidad práctica de este análisis no está clara. Consecuentemente, algunos patólogos prefieren llamar a estos nódulos hiperplásicos como nódulos adenomatoideos o bocio adenomatoide³³.

Hay varios subtipos de adenoma folicular:

- Adenomas simples (coloides o macrofoliculares): los más frecuentes.
- Lesiones microfoloculares.

- Adenoma de células de Hürthle (oncocítico): se considera normalmente como una variante de los adenomas foliculares. Algunos autores lo consideran una entidad separada debido a que pueden tener mayor riesgo de malignidad y un comportamiento más agresivo que otros adenomas foliculares.

1.2.3.2. PATOLOGÍA TIROIDEA MALIGNA.

Los carcinomas tiroideos pueden originarse del epitelio folicular (papilar, folicular, anaplásico) o de las células-C parafoliculares (carcinoma medular) y son clasificados como carcinoma diferenciado (CD): papilar y folicular y carcinoma indiferenciado (CID): anaplásico y carcinoma medular.

Otros tumores son muy infrecuentes, representando alrededor del 5% de los cánceres tiroideos, e incluyen el linfoma, el sarcoma, el carcinoma de células escamosas y las metástasis (**Figura 2**).

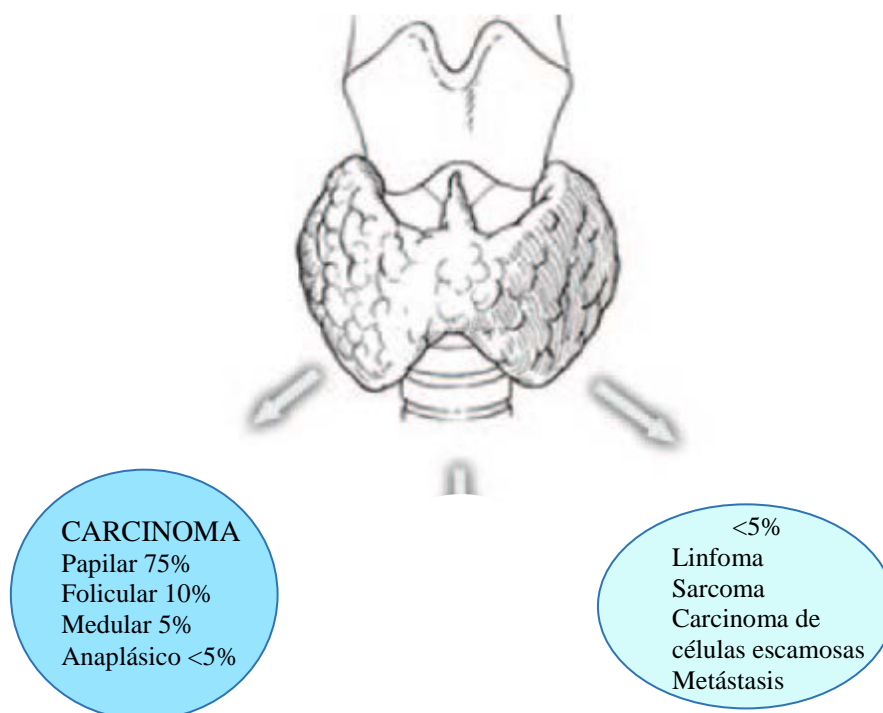


Figura 2. Distribución de porcentajes de la patología tiroidea maligna.

1.2.3.2.1. Carcinoma papilar de tiroides (CPT).

Es el más común, representando aproximadamente el 75-80% de los cánceres tiroideos. Es multifocal en aproximadamente el 20% de los casos, aunque hay autores que estiman que la incidencia puede llegar a ser del 80%⁴. Es más común en mujeres que en hombres. Normalmente se presenta antes de los 40 años, a menudo con ganglios cervicales metastásicos, siendo las incidencias publicadas de metástasis en los ganglios cervicales desde un 40% hasta más de un 75%, si incluimos las metástasis subclínicas. Aproximadamente el 10% de pacientes muestra metástasis a distancia, siendo el lugar más común el pulmón. Es también el cáncer tiroideo más frecuente en la infancia.

El CPT tiene el mejor pronóstico y la tasa de supervivencia más alta de todos los cánceres tiroideos, alcanzando una tasa de supervivencia a los 20 años de aproximadamente el 90-95%. Menos del 50% de recurrencias ocurren dentro de los primeros 5 años y no es raro que se den recurrencias varias décadas después del diagnóstico inicial.

Este cáncer se asemeja a las células de las cuales deriva, las células foliculares, y a menudo mantiene la capacidad de concentrar yodo, secretar tiroglobulina e incluso producir hormona tiroidea. Suele ser firme, pobremente encapsulado y a menudo contiene microcalcificaciones (cuerpos de psamoma).

1.2.3.2.2. Carcinoma folicular de tiroides (CFT).

Representa un 10-20% de los tumores tiroideos, suele afectar a mujeres en la 6ª década de la vida y se puede presentar con metástasis en hueso, cerebro, pulmón o hígado por diseminación hematológica. La PAAF no puede diferenciar entre adenoma y carcinoma folicular, precisando la resección quirúrgica para poder hacer esta distinción. La incidencia

de enfermedad multicéntrica dentro del tiroides es mucho más baja que en el CPT. Aunque la tasa de metástasis en ganglios regionales es baja, su presencia es un indicador de mal pronóstico. Las metástasis a distancia son más comunes en el CFT que en el CPT y tiende a diseminar primariamente al hueso⁴.

El carcinoma de células de Hürthle es una variante del carcinoma folicular, representando el 3-5% de todos los cánceres tiroideos. Generalmente no capta radioyodo como lo hacen los CFT clásicos. Como los carcinomas foliculares, el diagnóstico sólo puede establecerse después de examinar toda la cápsula del tumor. Tiene un pronóstico algo peor que otros carcinomas foliculares.

El carcinoma tiroideo insular, aunque está enumerado como una variante del CFT por la OMS, no comparte muchas de las características asociadas a los CD, siendo un carcinoma peor diferenciado y con un pronóstico peor que otros carcinomas diferenciados.

1.2.3.2.3. Carcinoma medular de tiroides (CMT).

Representa el 5-10% de los cánceres tiroideos. Se origina de las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroidea, por lo que a menudo se localiza en las porciones superiores y medias de los lóbulos tiroideos, que es donde se localizan la mayoría de estas células. Se presenta de dos modos: forma esporádica y forma familiar. La familiar (20%³³), menos común que la esporádica, se hereda de una forma autosómica dominante. Puede ser heredada como parte de tres entidades distintas: la más común, la neoplasia endocrina múltiple 2A (MEN2A), la segunda más común, MEN2B, y la menos común, el carcinoma tiroideo familiar medular. El carcinoma medular es esporádico y normalmente solitario en el 80% restante de los casos.

Los pacientes se presentan con niveles elevados de calcitonina debido a su secreción por las células parafoliculares, aunque también se ha publicado que puede secretar hormonas polipéptidas múltiples (sistema APUD), además de la calcitonina.

No se relaciona con la concentración de yodo ni la producción de hormona tiroidea.

1.2.3.2.4. Carcinoma tiroideo anaplásico (CTA).

Representa el 1-2% de los tumores tiroideos. Es el más raro y más agresivo de los carcinomas tiroideos primarios, a menudo con un pronóstico fatal, ya que la tasa de supervivencia a los 5 años es de sólo el 5%. A menudo muestra invasión local de los tejidos blandos adyacentes, tráquea y ganglios linfáticos. Puede ser difícil con la PAAF de distinguir del linfoma o de otros carcinomas tiroideos pobremente diferenciados.

Suele presentarse en pacientes ancianos, estando el pico de mayor incidencia en la séptima década de la vida. La mayoría de pacientes ha tenido una historia de bocio u otras lesiones tiroideas durante muchos años antes del diagnóstico del carcinoma anaplásico. Estos hallazgos hacen pensar que este carcinoma pueda representar una desdiferenciación de un carcinoma diferenciado.

1.2.3.2.5. Linfoma.

Normalmente son linfomas tipo no Hodgkin de células B. Los pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Hashimoto (tiroiditis linfocítica crónica) tienen un incremento de 70 veces de incidencia del linfoma tiroideo comparado con la población general. Su diagnóstico requiere descartar que no se trate de un linfoma sistémico, ya que hasta el 15% de los linfomas sistémicos afectan a la glándula tiroidea. En el aspecto clínico, el linfoma también se asemeja al carcinoma anaplásico en varios sentidos. Tiende a

presentarse como una masa rápidamente expansiva en el cuello, a menudo fijada a las estructuras de alrededor.

1.2.3.2.6. Carcinoma de células escamosas.

El carcinoma de células escamosas es un cáncer primario raro del tiroides. Una vez diagnosticado, debe hacerse un estudio amplio para descartar un carcinoma primario de cabeza y cuello que haya metastatizado en el tiroides.

1.2.3.2.7. Metástasis tiroideas.

Las metástasis al tiroides son raras. Se sospecha que la abundante vascularización de la glándula ayuda a que se produzcan las mismas. En pacientes que tienen una historia conocida de otros cánceres primarios que se presentan con una nueva masa tiroidea, la posibilidad de que se trate de una metástasis debe ser descartada⁴.

1.2.3.2.8. Sarcoma tiroideo.

Se trata de tumores excepcionales en esta localización, los cuales derivan del tejido conectivo que rodea al tiroides. Tienen una alta capacidad de diferenciación hacia elementos mixo, fibro, condro u osteosarcomatosos. Antes de realizar un diagnóstico de sarcoma tiroideo se debe descartar la posibilidad de que se trate de un proceso metastásico.

1.3. ACTUACIÓN ANTE UN NÓDULO TIROIDEO.

Debido a la alta prevalencia del nódulo tiroideo es necesario unificar criterios y encontrar características ecográficas de uso común para diferenciar entre malignidad o benignidad y seleccionar los nódulos sospechosos en los que estaría indicado realizar una PAAF. En la actualidad, la controversia se centra en qué pacientes seleccionar para no realizar punciones innecesarias que aumentan el gasto sanitario sin aumento del beneficio. Para solucionar este problema, en los últimos años se han propuesto diversas estrategias y hasta el año 2006 la mayoría de las recomendaciones sólo establecían el tamaño del nódulo como condición necesaria para someterlo a punción, sin considerar su aspecto ecográfico³⁴.

Puesto que no existe consenso total en cuanto a qué características ecográficas debe presentar un nódulo para indicar la punción del mismo, se han elaborado varias guías de uso internacional. No obstante, pesa a que todas comparten unos criterios básicos, no se ha establecido una guía única por el momento.

Las principales guías internacionales para el manejo del nódulo tiroideo en el momento actual son las recomendaciones de la American Thyroid Association (ATA), el consenso de la Society of Radiologists in Ultrasound y la guía común de la American Association of Clinical Endocrinologists, la Associazione Medici Endocrinologi y la European Thyroid Association. A continuación se revisan estas distintas recomendaciones.

1.3.1. RECOMENDACIONES DE LA ATA.

La Asociación Americana del Tiroides acaba de elaborar una nueva guía de manejo para pacientes adultos con nódulos tiroideos y carcinoma tiroideo diferenciado (octubre 2015). Esta nueva guía no se debe aplicar a niños (menores de 18-20 años); se ha publicado también recientemente una guía de actuación similar pero para niños (2015).

En esta nueva guía se plantean distintas opciones de actuación, las cuales van acompañadas de distintas recomendaciones (fuerte, débil o no recomendado) y evidencias (alta, moderada y baja calidad). Como en la anterior guía del 2009, establece solicitar una medición de TSH durante la evaluación inicial de un nódulo tiroideo. Si el nivel de TSH es bajo se considera que se debe realizar una gammagrafía (si en esta última se sugiere nodularidad, posteriormente se le debe realizar una ecografía para evaluar tanto nódulos concordantes con las zonas hipercaptantes, que no requieren PAAF, así como para valorar otros posibles nódulos no funcionantes).

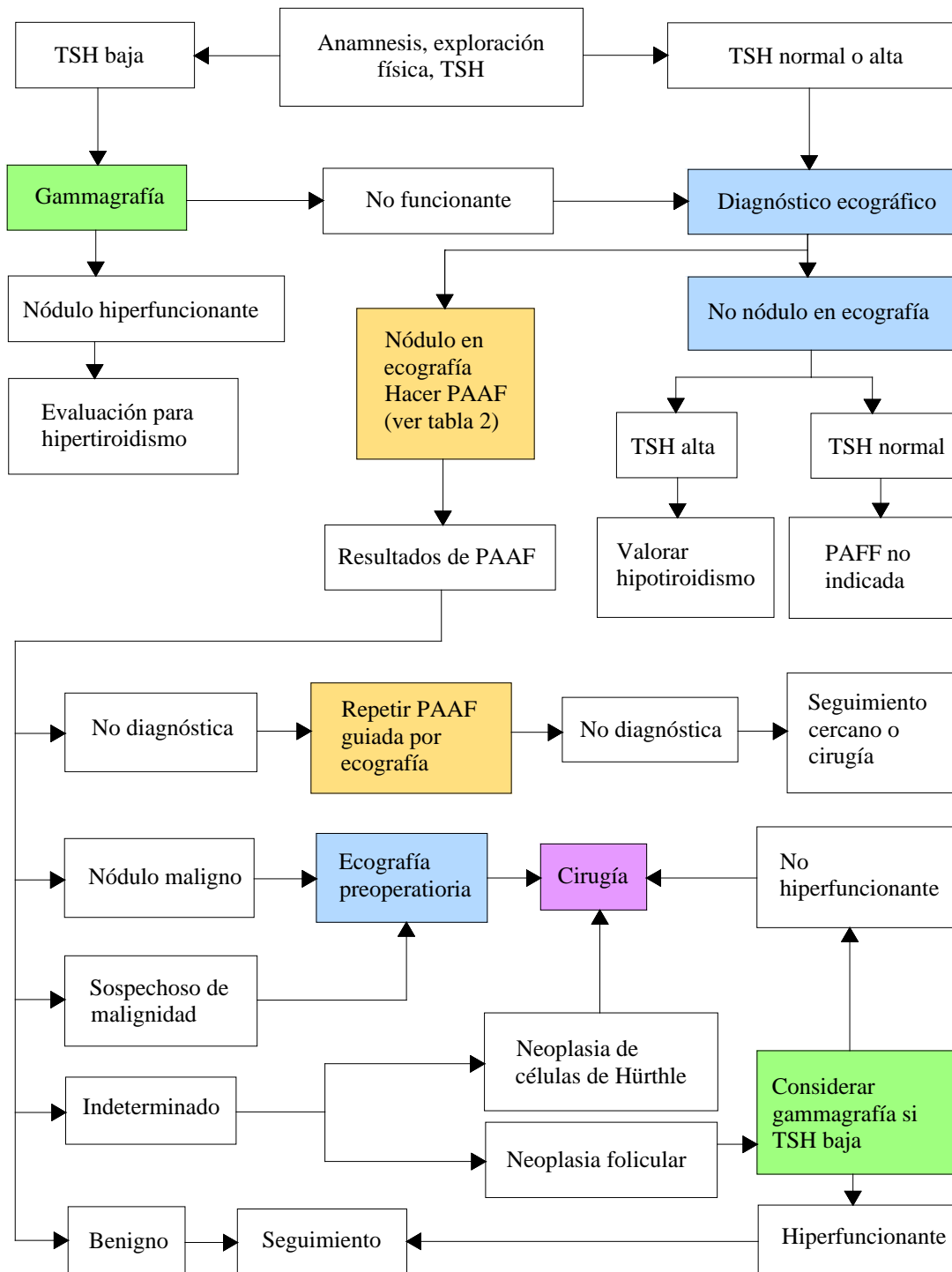
Si el nivel de TSH es normal o elevado no se debe realizar gammagrafía (con fuerte recomendación + evidencia de moderada calidad). En estos últimos pacientes se debe realizar un estudio ecográfico del tiroides junto con valoración de los ganglios linfáticos cervicales.

En el estudio ecográfico se debe valorar lo siguiente: parénquima tiroideo y tamaño de la glándula; tamaño (en sus 3 dimensiones), localización y características ecográficas del nódulo: composición (sólido, proporción quística o esponjiforme), ecogenicidad, márgenes, presencia y tipo de calcificaciones, si es “más alto que ancho” y la vascularización. También la presencia o ausencia de ganglios linfáticos cervicales sospechosos, tanto en los compartimentos centrales y laterales.

El patrón de características ecográficas asociadas a un nódulo le confiere un riesgo de malignidad y, combinado con el tamaño del nódulo, proporciona guías de decisión de realización de la PAAF (**Tabla 2**).

En la siguiente tabla (**Tabla 1**) se expone el protocolo de la ATA (2015).

Tabla 1. Protocolo de actuación de la ATA del nódulo tiroideo detectado por palpación o imagen (2015).



Fuerte recomendación + evidencia de moderada calidad: solicitar TSH ante un nódulo; si TSH baja solicitar gammagrafía.

Fuerte recomendación + evidencia de alta calidad: realizar ecografía cervical y rastreo de ganglios cervicales en todos los pacientes con nódulo conocido o sospechado.

Tabla 2. Indicaciones de PAAF del nódulo tiroideo de la ATA 2015.

Diámetro mayor nódulo	ATA
> 1cm	Con patrón ecográfico de ¹ sospecha alta. INDICADA^a .
>1cm	Con patrón ecográfico de ² sospecha intermedia. INDICADA^b .
> 1,5cm	Con patrón ecográfico de ³ sospecha baja. INDICADA^b .
>2cm	Patrón ecográfico de ⁴ muy baja sospecha (como el patrón esponjiforme) ^{c,d} . PUEDE ESTAR INDICADA.
<u>NO INDICADAS</u>	Nódulos que no cumplen los criterios descritos. Nódulos puramente quísticos.

¹Alta sospecha: hipoecoico sólido o componente sólido hipoecoico en un nódulo parcialmente quístico con **una** o más de las siguientes características: márgenes irregulares, microcalcificaciones, “más alto que ancho”, extensión extratiroidea o calcificaciones en anillo con un pequeño componente de partes blandas que extruye.

²Sospecha intermedia: sólido hipoecoico con márgenes lisos **sin** microcalcificaciones, extensión extratiroidea, márgenes irregulares ni morfología “más alta que ancha”. ³Sospecha baja: sólido iso o hiperecoico o parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas **sin** microcalcificaciones, márgenes irregulares, extensión extratiroidea o morfología más “alto que ancha”. ⁴Muy baja sospecha: parcialmente quístico o esponjiforme **sin** ninguna de las características descritas en el resto de grados de sospecha.

^aFuerte recomendación + evidencia de moderada calidad. ^bFuerte recomendación+evidencia de baja calidad.

^cDébil recomendación+evidencia de moderada calidad. ^dEl seguimiento ecográfico sin PAAF puede ser una alternativa aceptable.

1.3.2. CONSENSO DE LA SOCIETY OF RADIOLOGISTS IN ULTRASOUND.

La Society of Radiologists in Ultrasound reunió en Washington DC a especialistas de distintas disciplinas para elaborar un consenso sobre qué nódulos tiroideos visualizados por ecografía deben ser sometidos a PAAF diagnóstica.

Teniendo en cuenta los estudios publicados que reflejan la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los distintos hallazgos ecográficos en los nódulos, establecieron la recomendación de realizar PAAF a aquellos nódulos que cumplen las siguientes características:

- Nódulo de diámetro ≥ 1 cm si tiene microcalcificaciones.
- Nódulo de diámetro $\geq 1,5$ cm si tiene macrocalcificaciones o si es total o casi totalmente sólido.
- Nódulo de diámetro ≥ 2 cm si es mixto sólido-quístico, quístico con un componente sólido mural o que haya crecido sustancialmente (>3 mm).
- Presencia de adenopatías.

La guía de la Society of Radiologists in Ultrasounds no recomienda realizar PAAF a nódulos menores de un centímetro partiendo de la premisa de que el tratamiento quirúrgico del microcarcinoma no afecta a la supervivencia.

Estas son recomendaciones generales a aplicar en adultos con nódulos tiroideos visualizados por ecografía. No se trata de normas estrictas y no se deben aplicar a pacientes que tengan criterios clínicos o físicos de alto riesgo para cáncer.

1.3.3. CRITERIOS DE LA AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI Y EUROPEAN THYROID ASSOCIATION (ACE/AME/ETA).

La American Association of Clinical Endocrinologists, la Associazione Medici Endocrinologi y la European Thyroid Association, en una guía común publicada en 2010 indican la realización de PAAF en los siguientes casos³⁶:

- Nódulo sólido hipoecogénico >1 cm.
- Nódulo de cualquier tamaño con hallazgos ecográficos sugestivos de crecimiento extracapsular o adenopatías cervicales.

- Nódulo de cualquier tamaño con historia de irradiación del cuello en la infancia o adolescencia, familiares de primer grado con carcinoma papilar o medular de tiroides o MEN-2, antecedente personal de cirugía tiroidea por cáncer o elevación de niveles de calcitonina.
- Nódulo < 1cm con factores ecográficos de riesgo de malignidad (la coexistencia de 2 o más incrementa el riesgo notablemente).
- Se pueden excluir los nódulos calientes visualizados por gammagrafía.

A pesar de compartir muchas similitudes, unas pocas diferencias relevantes están presentes en estas guías de práctica clínica. Las controversias reflejan la falta, observada en algunos casos, de consistencia de los resultados. Esto es probablemente debido a la disponibilidad variable de los recursos técnicos y habilidades profesionales, además de la distinta prevalencia geográfica de la patología tiroidea. Por lo tanto, no deben entenderse con rigidez, sino con carácter de recomendaciones³⁷.

1.3.4. OTROS ESTUDIOS.

En los últimos años se están realizando pequeños estudios independientes con clasificaciones propias para indicar o no PAAF. Destaca, por su referencia en la literatura, el estudio de E. Kim, en el que se distribuye una muestra de nódulos en 5 categorías, definidas por el número de características sospechosas que posee cada uno. Los criterios de malignidad que emplea Kim son: marcada hipoecogenicidad, márgenes irregulares o microlobulados, microcalcificaciones y diámetro anteroposterior/diámetro transversal > 1³⁸. Kim comparó sus resultados con los que habría obtenido aplicando a esos mismos nódulos los criterios de la Society of Radiologists in Ultrasound y American Association of Clinical Endocrinologists y obtuvo que, utilizando esta última, comportaría una reducción del

número de nódulos a puncionar superior a las otras dos guías, mientras que con los criterios de Kim el número de tumores no diagnosticados sería el menor.

Existen otros muchos estudios de diseño parecido, valorando características aisladas de los nódulos, como márgenes, vascularización, etc. En su mayoría, están limitados por el pequeño tamaño de las muestras y la variabilidad interobservador³⁹.

1.3.5. NORMAS GENERALES DE ACTUACIÓN ANTE UN NÓDULO TIROIDEO.

Como vemos son múltiples las guías o protocolos de manejo del nódulo tiroideo, a veces no coincidentes. Como norma general podemos establecer los pasos que se deben realizar ante la detección de un nódulo tiroideo.

Se comienza con una cuidadosa anamnesis y examen físico para valorar la posibilidad de que se pueda tratar de un carcinoma tiroideo.

Varios aspectos pueden ayudar a orientar el juicio clínico: una historia de una masa rápidamente expansiva, comienzo de ronquera o disfagia, pérdida de peso, dolor o tos pueden ser el precursor de un diagnóstico de cáncer. Como información relevante de la historia clínica hay que valorar la irradiación previa, el haber crecido en regiones del mundo con deficiencia de yodo e historias familiares de cáncer de tiroides, síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden o poliposis familiar, ya que todos ellos provocan un aumento del riesgo de cáncer tiroideo.

El examen físico con palpación es subjetivo y depende de la experiencia-habilidad del explorador, de la localización del nódulo (anterior o posterior) y del tamaño del cuello del paciente. La organización mundial de la salud recomienda la palpación como método básico de exploración epidemiológica en regiones endémicas³². Hallazgos preocupantes

serían detectar nódulos mayores de 4cm, fijación a la piel adyacente y tejido subcutáneo y palpación de ganglios linfáticos. Los nódulos tiroideos que se detectan en un tiroides difuso, irregular y firme podrían sugerir una tiroiditis crónica pero, hay que tener en cuenta, que en esta posibilidad la neoplasia maligna no se puede excluir, porque de un 14-20% de las neoplasias se presentan en una tiroiditis focal o difusa¹⁴. Por otro lado, aunque la mayoría de nódulos dominantes en una tiroiditis de Hashimoto son benignos, hasta el 16% de los mismos serán malignos, normalmente carcinomas papilares y raramente linfomas⁶.

Algunas razas han demostrado mayor incidencia de cáncer tiroideo como los Chinos, Hawaianos y Filipinos, aunque la causa de la misma no está clara⁴.

En cuanto a los datos de laboratorio,³⁵ los valores que de forma rutinaria se estudian ante un nódulo tiroideo son:

1. Tirotropina (TSH): es el paso inicial para valorar la función tiroidea. Cuando se detecte un nódulo tiroideo debe medirse el nivel sérico de TSH porque la posibilidad de malignidad es mayor en pacientes con valores altos y los nódulos con valores bajos raramente son malignos.
2. Hormonas tiroideas (T3I y T4I).

Otros parámetros útiles pero que no se usan de forma rutinaria son:

- Tiroglobulina.

Excelente marcador tumoral para seguir los pacientes con carcinoma papilar. Es el componente principal del coloide y constituye el precursor de las hormonas T3 y T4. Su nivel sérico se eleva en la mayoría de las enfermedades tiroideas, pero no es un examen rutinario en el estudio de los nódulos.

- Calcitonina.

Sólo se determina de forma sistemática en pacientes con historia familiar o antecedentes personales de carcinoma medular de tiroides. Es el único parámetro analítico que puede orientar a malignidad y es segregada por las células parafoliculares.

1.3.6. PRUEBAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA.

Después de la anamnesis, examen físico y de laboratorio el siguiente paso en el estudio del nódulo tiroideo son las pruebas de imagen.

1.3.6.1. ECOGRAFÍA.

La ecografía es la principal prueba disponible en la actualidad para la valoración de la patología tiroidea debido a que se trata de una prueba de imagen de alta resolución, dinámica, accesible y asequible.

Debido a su papel fundamental en el estudio del tiroides se valora de una forma más detallada en la sección 1.4. (página 55).

1.3.6.2. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC).

Generalmente, la localización típica de la glándula tiroidea no requiere el uso de la TC. El TC podría ser necesario cuando hay una localización retroesternal del tiroides para poder valorar el alcance de los procesos neoplásicos, la invasión tumoral, la relación del tiroides con los órganos vecinos y mostrar metástasis en los ganglios linfáticos.

Las indicaciones básicas para realizar un TC tiroideo son:

- Sospecha de cáncer tiroideo de localización retroesternal.
- Gran bocio.
- Aumento de los ganglios linfáticos paratraqueales y la presencia de cualquier lesión en el mediastino, vista en la radiografía.

Es de gran valor en el caso de tumores de tejido tiroideo ectópico o aberrante. También permite diagnosticar lesiones en las vértebras cervicales.

De todas formas, el TC no es la prueba de elección para valorar la patología tiroidea debido a la alta dosis de radiación que se le imparte al paciente y a la presencia de otros métodos diagnósticos eficientes alternativos.

1.3.6.3. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM).

Proporciona información precisa de la anatomía del cuello. Es capaz de mostrar lesiones de 1-2mm de tamaño. Permite valorar la dislocación de los órganos del cuello por el aumento de la glándula tiroidea, valorar los márgenes y la cápsula de la lesión a estudio y las relaciones de la misma con las estructuras adyacentes así como detectar y categorizar los ganglios linfáticos⁴⁰. La RM realiza imágenes potenciadas en T1 y T2 en todas las proyecciones (sagital, axial y coronal). La RM con contraste mejora de forma significativa el contraste y la nitidez de la imagen. Incrementa su eficacia en el 72,73% de los casos de patología tiroidea.

- Ventajas de la RM. La RM proporciona muchas ventajas:
 - Alta resolución, exactitud, reconstrucción 3D y la posibilidad de visualizar planos que normalmente son inaccesibles.
 - La posibilidad de detectar y valorar la estructura interna de la lesión (hemorragia,

quistes,...).

- No se utilizan radiaciones ionizantes, lo que es especialmente importante en niños y en casos de exploraciones repetidas.

- Indicaciones de la RM de tiroides.

La RM de tiroides está indicada en los siguientes casos:

- Todas las patologías tiroideas en las que se sospeche un componente subesternal.
- Gran bocio.
- Resultados discordantes de la ecografía u otras modalidades de imagen.

A pesar de sus ventajas, el alto coste de realizar una RM conlleva que se han de implantar indicaciones estrictas de la RM del tiroides:

1.3.6.4. RADIOGRAFÍAS.

Sus indicaciones en la patología tiroidea actualmente son muy limitadas ya que hay otros métodos disponibles mejores para su valoración. Las radiografías rutinarias de tórax son de escaso beneficio debido a la baja densidad de las lesiones tiroideas.

La patología tiroidea se puede valorar con signos indirectos:

- Desplazamiento, estrechamiento, compresión o invasión de la tráquea o esófago.
- Cambios en el espacio retroesternal.
- Calcificaciones.
- Aumento o cambios en la forma del mediastino.

1.3.6.5. *MEDICINA NUCLEAR.*

1.3.6.5.1. Gammagrafía.

La gammagrafía tiroidea está basada en la absorción selectiva de un isótopo por la glándula tiroidea. Permite definir el tamaño del tiroides, su forma, su actividad funcional, la localización de las lesiones así como la detección de una ectopia tiroidea. Tiene menor resolución y produce márgenes menos definidos que la ecografía, TC o RM. Sin embargo, proporciona una información de la función del tiroides que no puede ser obtenida con otra modalidad de imagen. Algunos de los isótopos que se pueden usar para el estudio del tiroides son radioyodo (^{123}I , ^{131}I), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)...

Las lesiones tradicionalmente están divididas en *calientes*, *templadas* y *frías* dependiendo de la acumulación del isótopo en el nódulo y de su actividad. Se llama nódulo "caliente" a aquel que es hiperfuncionante y capta el radiotrazador con más intensidad que el parénquima tiroideo normal y "frío" a aquel que es hipocaptante. Los nódulos normofuncionantes se denominan templados.

Se observó una baja incidencia de malignidad en los nódulos calientes (<1%). Los nódulos malignos son en su mayoría fríos, pues las células tumorales no pueden captar el yodo como lo hacen las células sanas. El problema es que hay muchos nódulos benignos que también son fríos en la gammagrafía, como los quistes, los nódulos coloides y gran parte de los adenomas y, además, estos nódulos benignos representan un porcentaje mayoritario de los nódulos fríos (>90% frente al 1-10% de nódulos fríos que corresponden a cáncer). Por lo tanto, la gammagrafía no es una prueba útil para detectar malignidad.

Actualmente se usa para investigar un nódulo tiroideo cuando el nivel de TSH sérico está suprimido. Permite determinar si se trata de un nódulo tóxico autónomo, si es parte de

un bocio tóxico multinodular o si es un nódulo único en una enfermedad de Graves. En el estudio inicial del nódulo tiroideo se ha relegado a los casos de nódulos hiperfuncionantes en un paciente con tirotoxicosis, para obviar la punción⁴¹.

En un estudio publicado en 2010 por Beristain y colaboradores⁴² se evalúa la certeza diagnóstica de otro radiotrazador, el Tc⁹⁹ sestamibi, para detectar nódulos tiroideos malignos. Esta molécula se ha utilizado habitualmente para estudios de perfusión y viabilidad miocárdicas. Como ocurre con la gammagrafía con I¹³¹, esta prueba tiene interés cuando el resultado de la punción es indeterminado, pues el siguiente paso para el diagnóstico sería la cirugía.

La gammagrafía con Tc⁹⁹ sestamibi para cáncer de tiroides mostró alta sensibilidad (89%), baja especificidad (29%), un valor predictivo positivo relativamente bajo (46%), pero un valor predictivo negativo alto (80%), lo cual constituye el principal interés de esta prueba, pues los nódulos que presenten citología indeterminada y gammagrafía con Tc⁹⁹ sestamibi negativa, se evitarán la cirugía. En estos pacientes con citología indeterminada el empleo de esta prueba evitaría más del 38% de intervenciones diagnósticas.

La conclusión para ambos radiotrazadores es similar: la gammagrafía en el estudio del cáncer de tiroides tiene utilidad cuando la PAAF muestra citología indeterminada. En este caso, como el siguiente escalón diagnóstico sería directamente la cirugía, se realiza antes la gammagrafía, pudiendo eliminar algunos de esos nódulos, aquellos que tienen criterio de benignidad (nódulos hipercaptantes o "calientes"). Dentro de los hipocaptantes, la mayoría no serán malignos, pero no se puede saber con certeza.

1.3.6.5.2. Tomografía por emisión de positrones (PET).

Está indicada en pacientes con carcinoma tiroideo operado con sospecha de metástasis en varias localizaciones. Utiliza moléculas biológicamente activas que contienen isótopos de vida corta. Cuando el isótopo desaparece emite un positrón. Una destrucción posterior del positrón con un electrón resulta en la generación simultánea de dos gamma quanta moviéndose en direcciones opuestas. Esto proporciona las coordenadas exactas de la fuente de quanta, permitiendo crear una imagen via reconstrucción matemática. Este procedimiento normalmente se usa en combinación con otras modalidades de imagen.

1.3.7. PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS.

1.3.7.1. Punción con aguja fina (PAAF).

La PAAF del nódulo tiroideo es un procedimiento seguro y mínimamente invasivo. Tanto la palpación como la ecografía pueden utilizarse como guías para realizar una PAAF, pero hacerlo mediante ecografía tiene varias ventajas. Así, la ecografía en tiempo real permite ver la aguja dentro de la lesión, lo que facilita la PAAF en los nódulos no palpables. Incluso en los nódulos tiroideos palpables, la guía por ecografía es superior a la palpación para obtener un material adecuado para el examen citológico. Sin embargo, el conseguir resultados óptimos con la PAAF requiere no sólo una técnica de aspiración hábil y tener cuidado con los factores que afectan a la obtención de la muestra, sino que también hay que tener conocimiento de las indicaciones y limitaciones de la PAAF y la estrategia a seguir después de la misma.

La PAAF guiada por ecografía presenta una sensibilidad del 76-98%, una especificidad del 71-100%, una tasa de falsos negativos del 0-5%, una tasa de falsos positivos del 0-5,7% y una exactitud global del 69-97%²².

En las últimas tres décadas, la PAAF de los nódulos tiroideos ha reducido el número de cirugías tiroideas alrededor de un 60-85%⁴³ y ha aumentado la probabilidad de malignidad en el estudio patológico después de la cirugía desde un 14% a más de un 50%⁴⁴. Aunque del 85-95% de los nódulos tiroideos detectados actualmente son benignos, solo alrededor de un 60-70% de los nódulos a los que se les realiza PAAF se consideran benignos. Aquellos que se consideran benignos no requieren más que seguimiento. De los 4.8% de los nódulos que la PAAF da malignidad se precisa realizar cirugía⁴⁴. De un 10-20% de los resultados de las PAAF son ambiguos (indeterminados).

1.3.7.1.1. Factores que influyen en una muestra citológica adecuada.

Los factores que pueden afectar a la obtención de una muestra citológica adecuada son:

a) *Experiencia del ecografista.*

Cada miembro del personal que se dedica a realizar PAAF debe realizar al menos de 1-5 procedimientos por mes⁴⁵.

b) *Adecuada localización de la lesión.*

c) *Adecuada visualización de la aguja.*

Si la aguja va paralela al transductor se visualizará en su totalidad, sin embargo, si la aguja se introduce con bastante ángulo con respecto a la sonda (como ocurre con las lesiones profundas) o perpendicular a la sonda, localizar la punta de la aguja es más difícil.

Si la punta de la aguja no es visible, se debe ajustar la posición de la aguja y de la sonda hasta que la punta de la aguja se dirija hacia el centro de la lesión (**Figura 3**).

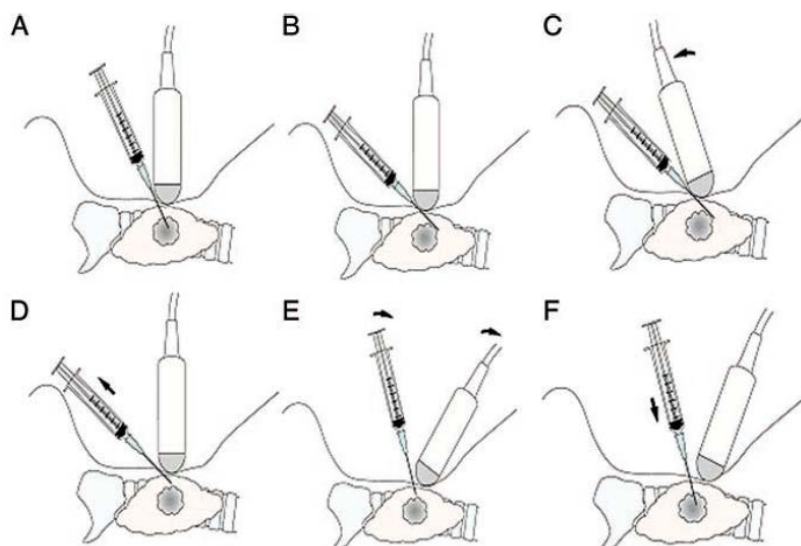


Figura 3. Técnica apropiada para la correcta alineación de la aguja cuando no es visible con ultrasonidos. En A la aguja está correctamente alineada en relación a la dirección del haz de ultrasonidos y será visible; si no lo fuera, esta se debe quedar quieta (B) mientras el transductor se mueve suavemente (C). Si no se localiza la punta de la aguja, se debe retirar la aguja ligeramente (D) y ajustar entonces la orientación del transductor (E) hasta que se consiga visualizar la aguja. Entonces la aguja se realinea para que la punta de la aguja se dirija directamente hacia el centro de la lesión, antes de moverla lentamente hacia la lesión (F).

d) *Método de guía de la PAAF.*

El método de guía de la PAAF puede ser por palpación o guiada por ecografía. La exactitud de la PAAF guiada por ultrasonidos es significativamente mayor que la PAAF guiada por palpación (68% vs 48%), particularmente para lesiones menores de 2cm, quísticas o profundas⁴⁶. Aunque la tasa de muestras inadecuadas de la PAAF guiada por ecografía es más baja que cuando se hace la PAAF guiada por palpación, la PAAF guiada por ecografía tiene una **tasa de muestras inadecuadas** del 10-20%.

e) *Número de aspiraciones.*

Se hacen generalmente entre una y cinco aspiraciones en cada nódulo. Musgrave et al.⁴⁷ refieren que cuantas más regiones además del centro se aspiren, menor la tasa de muestras inadecuadas.

f) *Calibre de la aguja.*

Normalmente se usan agujas de calibre 20-27G para realizar las PAAF de tiroides. La correlación entre el calibre de la aguja y la celularidad de la muestra ha sido debatida. Se ha publicado que cuanto más fino es el calibre de la aguja, mayor la tasa de material citológico suficiente ($p < 0,01$). Las muestras hemorrágicas, que hacen la evaluación citológica más difícil, son más frecuentemente vistas en casos en que la aguja usada fue de calibre más grueso⁴⁸. Sin embargo, en otros dos estudios prospectivos, no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico entre muestras obtenidas con agujas de 23G y 27G o entre muestras obtenidas con una aguja de 21G y otra de 25G⁴⁹.

g) *Examinación inmediata de la muestra citológica.*

Se ha publicado que la examinación inmediata del material obtenido por la PAAF por un citólogo mejora los resultados⁵⁰. Sin embargo, O'Malley et al.⁵¹ no encontraron una diferencia significativa en los resultados entre las muestras con análisis citológico inmediato o retardado e indican que el análisis citológico inmediato prolonga el procedimiento considerablemente.

h) *Características de la lesión:*

- *Tamaño.*

Algunos autores refieren que un nódulo de mayor tamaño es más fácil de puncionar y el rendimiento diagnóstico es mayor^{52,53}. Sin embargo, otros refieren que la mayor tasa de

especímenes adecuados se observa entre nódulos menores de 1cm (76,4%) y la menor tasa entre nódulos mayores de 3cm (56,9%)⁴⁸. Inferen que la menor tasa en nódulos mayores probablemente resulte de una mayor vascularización y de mayor tamaño de los vasos, por lo que resulta más hemorrágica al realizar la PAAF. Otra probable causa es que los nódulos más grandes a menudo son más quísticos y contienen áreas de necrosis.

- *Características patológicas.*

Los nódulos tiroideos benignos tienen mayor probabilidad de ser inadecuados para el diagnóstico citológico que los nódulos tiroideos malignos⁵⁴.

- *Composición.*

Que una muestra sea adecuada depende también de sus componentes, como los cambios quísticos, calcificación y fibrosis⁵⁵, debiéndose evitar estas tres zonas en la PAAF. Si el nódulo a realizar la PAAF tiene una porción quística, se debe hacer primero una aspiración de la porción líquida para evacuar la mayor cantidad posible; si después queda un área residual sólida ésta se debe puncionar. En un nódulo con composición mixta la PAAF se debe realizar de la porción sólida⁵⁵.

i) *PAAF con aspiración y sin aspiración.*

Hay dos modos de realizar la PAAF, con aspiración y sin aspiración (acción capilar).

(Figura 4).

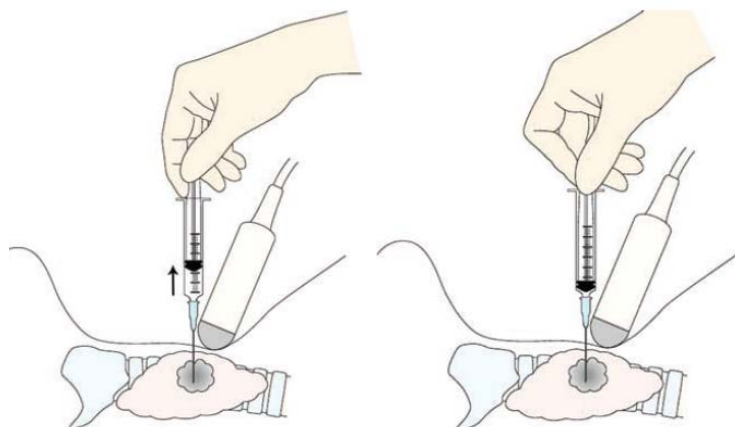


Figura 4. Técnica de PAAF. Primer dibujo: aspiración (la aguja se mueve en varias posiciones en el interior del nódulo mientras se realiza succión con la jeringa). Segundo dibujo: no aspiración (la aguja se mueve dentro del nódulo sin realizar succión).

En el método de aspiración la punta de la aguja se mueve en varias posiciones en el interior del nódulo, mientras se realiza succión con la jeringa. Antes de sacar la aguja se retira la succión. En el método de no aspiración (acción capilar) la aguja se mueve dentro del nódulo de forma vigorosa, sin realizar succión. Esta segunda técnica es útil en nódulos muy vasculares en los cuales hay una alta probabilidad de obtener una muestra muy hemática que puede no ser adecuada para el posterior estudio citológico. Se recomienda que la aspiración se realice al menos dos veces.

Varios estudios comparativos de PAAF con o sin aspiración no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas con respecto a la exactitud diagnóstica⁵⁶. Sin embargo, en un estudio de Degirmenci et al.⁴⁸, una tasa significativamente mayor de material citológico suficiente fue obtenido con la técnica de no aspiración (76,9%) frente a la aspiración (49,4%).

La elección entre una técnica u otra es una cuestión de la preferencia del ecografista.

j) Indicaciones de la PAAF.

Las indicaciones de la PAAF están establecidas en distintas guías, patrones ecográficos, etc. (secciones 1.3.1., 1.3.2 y 1.3.3. de este apartado).

k) Complicaciones de la PAAF.

Las principales complicaciones de la PAAF son un sangrado intratiroideo y el dolor local irradiado al pabellón auricular. La complicación posible más significativa es la formación de un hematoma en el cuello, pero esta complicación es excepcionalmente rara.

1.3.7.1.2. Informe citopatológico: Sistema Bethesda.

El amplio rango de apariencias citológicas posibles en los nódulos tiroideos ha producido que durante muchos años haya habido distintos tipos de informes sobre los mismos, lo que conllevaba confusión y dificultad tanto en el manejo de los pacientes como en la posibilidad de hacer comparaciones y compartir información. Para intentar solventar estas cuestiones un comité multidisciplinario de expertos en tiroides, con el propósito de desarrollar un sistema estándar y comprensible de los informes citológicos del tiroides, se reunió en el año 2007, con el resultado de la aparición del sistema Bethesda (**Tabla 3**), en el que se definen seis categorías, cada una de las cuales asociada a un riesgo de malignidad, lo que ayuda al clínico a realizar una estrategia de manejo específica para el paciente.

Tabla 3. Sistema Bethesda de informe Citológico de Tiroides: Riesgo de Malignidad y Manejo.

Categoría	Categoría Diagnóstica Citológica	Riesgo de Malignidad (%)	Manejo
I	No diagnóstico o insatisfactorio		Repetir PAAF
II	Benigno	0-3	Seguimiento
III	ASI/LFI	5-15	Repetir PAAF o cirugía
IV	Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	15-30	Cirugía
V	Sospecha de malignidad	60-75	Tiroidectomía total, casi o lobectomía
VI	Maligno	97-99	Tiroidectomía total o casi total

Sobre esta clasificación⁵⁷, comentar:

o Categoría I. No diagnóstica o insatisfactoria.

Principalmente por problemas de muestra (tanto por cantidad o calidad). Suponen un 10-20% de las punciones. Para considerar una punción adecuadamente valorable debe contener al menos 6 grupos foliculares de al menos diez células foliculares cada uno. En algunas circunstancias, un aspirado puede considerarse diagnóstico incluso cuando contiene menos de seis grupos foliculares o si cada uno contiene menos de diez células foliculares. Estas excepciones son: nódulo coloide, nódulo sólido con atipia citológica, nódulo sólido con inflamación, tiroiditis subaguda dolorosa y un absceso tiroideo. Aunque algunos expertos recomiendan esperar un mínimo de 3 meses⁵⁸ antes de repetir una PAAF para evitar falsos positivos debido a la formación de cambios reactivos, otros autores⁵⁹ sugieren que no es necesario esperar.

- Categoría II. Benigna.

Se incluyen dentro de esta categoría lesiones con bajo riesgo de neoplasia como el bocio coloide, tiroiditis, nódulo hiperplásico,...siendo la entidad más frecuente la hiperplasia nodular. Es importante saber para el clínico que trata al paciente que el riesgo de malignidad en nódulos benignos no es de cero. Hasta el 3% de los nódulos clasificados como “benignos” son malignos⁶⁰. Dado el bajo (pero no cero) riesgo de malignidad en los nódulos diagnosticados como benignos, los pacientes realizan seguimiento con ecografía tiroidea periódica, inicialmente a intervalos de 6 a 18 meses tras la PAAF. Se considera repetir la PAAF si hay un crecimiento significativo del nódulo (definido como un aumento mayor del 50% de su volumen o como un aumento del 20% en al menos dos de sus dimensiones, con un incremento mínimo de 2mm en el componente sólido⁴⁵).

- Categoría III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto. (ASI o LFI).

Estos dos términos a menudo se usan indistintamente. Son aproximadamente el 10% de las citologías. El riesgo de malignidad en esta categoría es de aproximadamente un 5-15%⁶⁰. Dada la ambigüedad de este resultado, muchos clínicos recomiendan repetir la PAAF. Repetir la PAAF conduce a un diagnóstico más definitivo en el 75-80% de los casos⁶⁰.

- Categoría IV. Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular.

Aproximadamente el 15-30% de las neoplasias foliculares serán malignas. La mayoría de las neoplasias foliculares requieren cirugía. Aunque hay distintas opiniones, generalmente se recomienda una hemitiroidectomía para neoplasias foliculares aisladas pequeñas y

neoplasias de células de Hürthle. Otros autores¹¹ se inclinan más por recomendar una tiroidectomía total cuando la neoplasia folicular es mayor de 4cm, particularmente cuando es un hombre, cuando hay nódulos bilaterales y cuando el paciente prefiere esta opción. Si se realiza una hemitiroidectomía y después se comprueba que el nódulo es maligno, puede ser necesario completar con una tiroidectomía para facilitar la terapia con yodo radioactivo. La única excepción para la regla general de cirugía de las neoplasias foliculares es el nódulo tiroideo “caliente”, ya que el 99% de los nódulos calientes no muestran malignidad.

- Categoría V. Sospechosa de malignidad.

La mayoría de estos nódulos, normalmente el 60-75%, serán malignos⁶⁰. Aunque la distinción entre esta categoría y la categoría cuatro es inherentemente subjetiva, los nódulos diagnosticados como sospechosos de malignidad tendrán características más marcadas o definitivas de malignidad. Los nódulos dentro de esta categoría precisarán cirugía. Hay autores que recomiendan una tiroidectomía total bilateral. En casos determinados, el cirujano puede realizar una lobectomía tiroidea con toma de muestra intraoperatoria para analizar antes de realizar una tiroidectomía total con la esperanza de preservar un remanente tiroideo funcional si la muestra es benigna.

- Categoría VI. Maligna.

Cuando una citología se informa como “maligna” lo será en el 97-99% de los casos (los falsos positivos son raros, 1-3%, y la mayoría son adenomas²²; la tiroiditis de Hashimoto también puede producir falsos diagnósticos positivos⁵⁵). Al menos el 95% de las citologías malignas serán carcinomas papilares. Después de una citología maligna se precisa una cirugía posterior. La cirugía específica depende de la citología y del tamaño del nódulo y

probablemente será una tiroidectomía con o sin extirpación de ganglios; no obstante, en algunos casos la cirugía se limita a una hemitiroidectomía.

1.3.7.2. Biopsia con aguja gruesa (BAG).

El rendimiento diagnóstico de la biopsia con aguja gruesa excede el del obtenido con la PAAF alrededor de un 10%⁶¹. De forma predecible, también presenta una mayor tasa de complicaciones con respecto a la PAAF. La biopsia proporciona tejido histológico, lo que puede tener mayor efecto en las decisiones quirúrgicas que el material citológico obtenido por la PAAF. Por esta razón, se considera la opción de realizar una biopsia con aguja gruesa en pacientes en los que la PAAF ha obtenido muestras de celularidad muy escasa después de varias aspiraciones o en pacientes que vuelven para repetir el procedimiento después de una PAAF no diagnóstica⁵².

1.4. ECOGRAFÍA.

1.4.1. HISTORIA DE LA ECOGRAFÍA.

1.4.1.1. ECOGRAFÍA GENERAL.

En 1880, Pierre and Jacques Curie⁶² descubrieron el efecto piezoeléctrico, en el que se describe que una corriente eléctrica aplicada a través de un cristal resulta en una vibración que generara ondas sonoras y esas ondas sonoras chocando de nuevo con el cristal producen un voltaje eléctrico. Los transductores piezoeléctricos fueron capaces de producir ondas sonoras dentro del rango audible humano y ondas ultrasónicas, por encima del rango de audición humano³⁴.

La primera aplicación médica de los ultrasonidos ocurrió en la década de los 40. Después de observar que las ondas sonoras de alta intensidad tenían capacidad de dañar los tejidos, ondas de menor intensidad fueron usadas para uso terapéutico. La primera aplicación diagnóstica de la ecografía ocurrió en 1942, en la que se informa de la localización de los ventrículos cerebrales mediante ecografía. Este hallazgo tuvo una gran repercusión como estímulo de investigación de las posibles capacidades diagnósticas de la ecografía⁶³.

1.4.1.2. ECOGRAFÍA TIROIDEA.

La ecografía tiroidea fue introducida por primera vez en 1966-1967⁶⁴. Los primeros informes de ecografía tiroidea aparecen al final de la década de 1960 y es ampliamente usada desde los años 70, siendo ahora uno de los métodos radiológicos más utilizados para el diagnóstico de las enfermedades tiroideas. Entre 1965 y 1970 se publicaron siete

artículos específicos de la ecografía tiroidea mientras que durante los últimos 8 años se han publicado alrededor de 2200 artículos. La ecografía tiroidea ha sufrido una dramática transformación hasta llegar a las imágenes actuales de alta resolución.

El tiroides está bien localizado para ser estudiado por ecografía debido a su localización superficial, su vascularización, su tamaño y su ecogenicidad. Además, el tiroides tiene una incidencia muy alta de enfermedad nodular, la mayoría de ellos nódulos benignos. La mayor parte de anomalías estructurales del tiroides necesitan evaluación y monitorización pero no intervención, por lo que el tiroides fue de los primeros órganos en ser bien estudiados por ecografía.

Desde los primeros informes de la aplicación de los ultrasonidos para su uso diagnóstico, no hay descritos efectos adversos probados científicamente. Las dosis diagnósticas de ultrasonidos no se acumulan y los exámenes por ecografía son lo suficientemente cortos para no causar ningún efecto biológico significativo. Por lo tanto, la ecografía se puede realizar varias veces sin limitaciones en el intervalo de tiempo entre las sesiones. Esto permite una valoración dinámica de la patología³².

1.4.2. PRINCIPIOS FÍSICOS DE LOS ULTRASONIDOS.

1.4.2.1. INTRODUCCIÓN.

El término ultrasonido se refiere a las ondas sonoras que están por encima del límite de la audición humana (>20.000Hz). La ecografía diagnóstica en medicina emplea ondas sonoras de más de 1 MHz (un millón de ciclos por segundo). Las ondas sonoras son vibraciones u ondas mecánicas de presión.

Los equipos de ecografía en tiempo real utilizan la transmisión y detección de pulsos de ultrasonidos y técnicas de presentación de las imágenes (basadas en las diferencias entre los distintos tejidos para reflejar las ondas de ultrasonidos). Para generar la imagen final se usa información sobre la amplitud de la señal de vuelta. Las distintas intensidades de la escala de grises representan las amplitudes o intensidades de la onda reflejada de las estructuras tisulares.

Los transductores de alta frecuencia ofrecen un detalle excelente, permitiendo ver estructuras muy pequeñas. Con los transductores de baja frecuencia la penetración del haz de ultrasonidos es mayor, con lo que se pueden ver estructuras profundas del cuerpo.

Hay tres modos básicos de presentar las imágenes ecográficas: modo A o de amplitud, que es el que se empleó en las técnicas ecográficas iniciales para distinguir las imágenes quísticas de sólidas (ahora no se usa prácticamente), modo M: en las estructuras en movimiento, como el corazón fetal, y el modo B, que es la representación pictórica de los ecos. Muestra la amplitud como intensidad y es el modo empleado en todos los equipos de ecografía en tiempo real.

Con los equipos actuales y las sondas de alta frecuencia la ecografía es capaz de detectar estructuras de menos de 1mm de tamaño⁵.

Para estudiar la vascularización del tiroides se utilizan las imágenes Doppler, que se comenta a continuación.

1.4.2.2. EFECTO DOPPLER.

El efecto Doppler, descrito por primera vez en 1842, se refiere al cambio de la frecuencia de una onda sonora con el movimiento de la fuente respecto al receptor. Por

ejemplo, si la bocina de un coche en movimiento suena continuamente, la frecuencia del sonido aumenta al acercarse al receptor y disminuye al alejarse de él.

Existen tres posibilidades principales de aplicación del efecto Doppler en la ecografía: Doppler Color, Doppler Energía y Doppler Pulsado.

1.4.2.2.1. Doppler color.

Para el estudio con Doppler color es muy importante tener una angulación adecuada entre el haz de ultrasonido y el flujo sanguíneo, recomendándose que el ángulo Doppler sea de 40 a 60 grados. Los sistemas de imagen con Doppler color muestran las partículas en movimiento con color y tienen varias limitaciones: un *ruido aleatorio inherente* que puede simular flujo, hay *aliasing* (cuando hay velocidades altas que exceden el límite Nyquist -la mitad de la frecuencia de repetición del pulso o PRF-) y *depende del ángulo*, no pudiendo detectar el flujo cuando es perpendicular al haz de ultrasonidos.

Con el Doppler color se puede determinar la dirección (rojo: se acerca al transductor, azul: se aleja del transductor) y la velocidad.

La ecografía Doppler color y las imágenes en escala de grises tienen unos principios físicos que entran en conflicto. Las imágenes en escala de grises son mejores cuando el ángulo de incidencia de los ultrasonidos es de 90° y suelen ser mejores las frecuencias altas, por el contrario, el cambio de frecuencia Doppler es máximo a 0° y se obtienen mejores resultados con frecuencias bajas.

1.4.2.2.2. Doppler energía (potencia).

Amplia el estudio Doppler aumentando la sensibilidad al flujo con *poca dependencia del ángulo* y *sin aliasing*. Ofrece una imagen de tipo perfusión del flujo sanguíneo del

lecho vascular de los tejidos. En las imágenes convencionales con Doppler color el flujo se ve porque se codifica en color una estimación de la media del cambio de frecuencia Doppler en una posición determinada. Por el contrario, en el Doppler potencia se codifica la potencia de la señal Doppler empleando información de la amplitud de la señal. Este hecho permite ver flujo en vasos pequeños que en otras circunstancias serían difíciles de detectar, siendo de tres a cinco veces más sensible que el Doppler color. Por tanto, *la principal ventaja del Doppler energía es que es más sensible para detectar vasos en zonas de baja perfusión*. El Doppler energía incrementa la sensibilidad diagnóstica en la patología tiroidea del 36 al 79% y la especificidad del 58 al 62% comparado con el Doppler Color.

La información de la amplitud adquirida con esta técnica es independiente de la velocidad de los glóbulos rojos y de la dirección del flujo. *No se basa en la información del cambio de frecuencia, no depende del ángulo, está libre de aliasing y tiene menor nivel de ruido*.

Sus inconvenientes son que no ofrece información acerca de la dirección ni la velocidad del flujo⁶⁵ y que depende mucho de los movimientos de las estructuras de alrededor, produciendo artefactos de "movimiento" y coloración de áreas perivasculares³².

1.4.2.2.3. Doppler pulsado.

Permite examinar específicamente un vaso de interés, excluyendo el resto de estructuras. Se produce una onda proveniente del movimiento Doppler via proceso informático, la cual permite el análisis de la velocidad y parámetros espectrales del flujo sanguíneo así como el cálculo de algunos índices. Todos los equipos actuales de imagen con Doppler utilizan Doppler pulsado. Con él se puede calcular el Índice de Resistencia y

el Índice de Pulsatilidad. El cálculo de estos dos índices se calculan con las siguientes fórmulas (**Figura 5**).

$$\text{Índice de Resistencia: } \frac{A \text{ (cm/s)} - B \text{ (cm/s)}}{A \text{ (cm/s)}} \qquad \text{Índice de Pulsatilidad: } \frac{A \text{ (cm/s)} - B \text{ (cm/s)}}{TA \text{ (cm/s)}}$$

Figura 5. Cálculo de los Índices de Resistencia y Pulsatilidad, donde A= velocidad en cm/s en el pico sistólico del trazado espectral; B= velocidad en cm/s en el punto mínimo de la diástole del trazado espectral; TA= promedio de los picos de velocidad en el tiempo.

1.4.3. APLICACIONES DE ESTUDIO EN LA ECOGRAFÍA.

Los pacientes con anomalías tiroideas pueden ser adecuadamente estudiados mediante ecografía. Las distintas opciones de ecografía utilizadas para el diagnóstico de la patología tiroidea son las siguientes:

1.4.3.1. ESCALA DE GRISES (MODO-B, MODO-2D).

Es el tipo básico de exploración. Proporciona una imagen del tiroides en escala de grises (típicamente una gama de 256 grises).

1.4.3.2. DOPPLER.

Para estudiar la vascularización del tiroides se utilizan las imágenes Doppler color y energía y para la valoración de la onda espectral se utiliza el Doppler pulsado.

1.4.3.3. ECOGRAFÍA EN 3D.

Esta opción puede ser incorporada en los aparatos de ultrasonidos comunes con un software adicional. Con un barrido con el transductor se genera un volumen de imagen que puede ser presentado en los planos axial, coronal y sagital. En un estudio reciente comparando medidas de volumen de nódulos tiroideos, las medidas con ecografía 3D fueron más exactas, con menor variabilidad interobservador y mayor reproducibilidad, comparadas con la valoración en dos dimensiones⁶⁶.

1.4.3.4. ECOGRAFÍA EN 4D (3D EN TIEMPO REAL).

Usa sondas especiales y equipos ecográficos de alta gama. La adquisición y la reconstrucción de las imágenes en 3D se hacen de forma muy rápida permitiendo la visualización en 3D en tiempo real.

1.4.3.5. COLORACIÓN ADAPTATIVA.

Utiliza un mapa de colores para colorear una imagen en escala de grises. La densidad del coloreado depende de la intensidad del eco reflejado. La inversión del color de la imagen es posible. Esta opción a menudo se añade a los estudios en escala de grises con sondas estándar. Mejora la percepción subjetiva de las imágenes, por lo tanto, ayuda en la detección de lesiones tiroideas isoecoicas, en la definición de los contornos de un nódulo y en los hallazgos acústicos posteriores, sobre todo en lesiones pequeñas.

1.4.3.6. IMÁGENES COMPUESTAS.

Son técnicas que producen una señal promedio que sirven para disminuir el ruido de fondo y mejorar la relación señal-ruido⁶⁶. La *imagen panorámica* es una opción que

permite un campo de visión extendido, por lo tanto simplifica la visualización y las medidas en estructuras largas³².

1.4.3.7. VISUALIZACIÓN ARMÓNICA (SEGUNDO ARMÓNICO).

A menudo está disponible como una opción en los estudios en escala de grises y se realiza con sondas estándar. Su fundamento es, que en el barrido convencional, la frecuencia sónica de los pulsos sonoros transmitidos es la misma frecuencia que la de los ecos que se usan para crear la imagen. Los pulsos sonoros convencionales y sus ecos de retorno disminuyen progresivamente de intensidad a medida que viajan a través del cuerpo.

Las frecuencias armónicas son múltiplos enteros mayores de la frecuencia transmitida y se producen cuando la onda sonora viaja a través de los tejidos y aumenta progresivamente de intensidad antes de reducirse finalmente debido a la atenuación. Con la visualización armónica se usa un filtro para eliminar los ecos fundamentales de modo que para producir una imagen solo se procesa la señal armónica de alta frecuencia. Aunque con la propagación del pulso inicial se generan muchas frecuencias armónicas, la tecnología actual usa solo *el segundo armónico que es el doble de la frecuencia transmitida*. Los haces armónicos son más estrechos que el haz transmitido con lo cual la reducción de la amplitud del haz mejora la resolución lateral. Además, las señales armónicas se producen después de que la onda sonora entra en los tejidos del cuerpo, de modo que se minimiza el efecto de degradación por la grasa de la pared corporal. La utilización del segundo armónico mejora la calidad de visualizar y definir las características del nódulo coloide en el 80% de casos³².

1.4.3.8. AGENTES DE CONTRASTE ECOGRÁFICO.

Han sido usados en otros órganos pero hasta la fecha no tienen un papel significativo en el estudio del nódulo tiroideo⁶⁶ o éste es controvertido⁶⁷. Otros autores^{32,68} señalan la mejora de la visualización de los nódulos de 0,5-1cm de tamaño con el uso de Levovist.

1.4.3.9. ELASTOGRAFÍA.

Es una aplicación de la ecografía que, de forma análoga a la palpación, se basa en que un nódulo canceroso, al ser más rígido, muestra menor deformación elástica comparado con el músculo o un nódulo tiroideo benigno. Es un método dinámico en el cual una fuerza de compresión externa es aplicada durante la exploración y el grado de distorsión encontrado se usa para estimar la rigidez del tejido de interés. La elasticidad de los tejidos muestra una coloración sobre las imágenes en escala de grises. Se documenta una alta eficacia de la elastografía por ultrasonidos para el diagnóstico diferencial de los ganglios linfáticos anormales del cuello³².

1.4.4. SONDAS DE ECOGRAFÍA.

Existen diferentes tipos de sondas, entre las que destacan:

- **SONDAS LINEALES.**

Proporcionan un formato de imagen rectangular. Se usan para el estudio de estructuras superficiales (músculos, tendones, mama, tiroides, escroto, vasos superficiales, etc.) puesto que ofrecen una alta resolución en el campo cercano y utilizan frecuencias de trabajo que suelen oscilar entre 7.5 y 13 MHz, aunque existen hasta de 20 MHz.

En el estudio del tiroides se utilizan transductores lineales con una frecuencia de 5-17MHz, normalmente de 7,5 a 12 MHz (**Figuras 6 y 7**).



Figura 6. Sondas lineales del equipo Siemens Acuson S2000, de 4-9 y 6-18 MHz.



Figura 7. Sondas lineales del equipo Philips iU22, de 3-9 y 5-12 MHz.

- **SONDAS SECTORIALES O EN FASE.**

Proporcionan un formato de imagen triangular o en abanico con una base de inicio de la emisión de ecos mínima, con lo cual tienen un pequeño campo superficial de visión y unas malas capacidades de enfoque en el campo cercano pero sin embargo ofrecen un gran campo de visión profunda. Se usan en la exploración abdominal y en la cardiaca (puesto que la sonda es pequeña y permite tener un abordaje intercostal). Al usarse para la exploración de estructuras más profundas su frecuencia de trabajo suele ser entre 3.5 y 5 MHz.

- **SONDAS CONVEX.**

Tienen una forma curva y proporcionan un formato de imagen en trapecio o de sector con el vértice convexo. Se usan en la exploración abdominal general y obstétrica. Las

frecuencias de trabajo son similares a las sondas sectoriales. Se caracterizan por tener buena resolución y un gran campo de visión tanto superficial como profundo.

- **SONDAS INTRACAVITARIAS O INTRALUMINALES.**

Son sondas de pequeño tamaño que se usan para exploraciones intrarrectales e intravaginales. Ofrecen la posibilidad de visualizar órganos sin tener que transmitir el haz del sonido a través de la pared abdominal ayudando a minimizar las propiedades de degradación de la imagen por el tejido adiposo. Las frecuencias de trabajo suelen ser entre 5 y 7.5 MHz con lo que se obtienen imágenes de mayor resolución al utilizar frecuencias más altas pero la desventaja es la escasa profundidad de visualización.

1.4.5. INDICACIONES-VENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA.

INDICACIONES DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA.

Las indicaciones más relevantes de la ecografía en el estudio del tiroides son:

- Palpación de una masa en la región anterior del cuello.
- Molestias que a menudo son consecuencia de patología tiroidea: disnea, palpitaciones, molestias precordiales, tos...
- Patología tiroidea detectada por otros métodos.
- Patología cardiovascular, sobre todo anormalidades del ritmo cardiaco.
- Disfagia.
- Enfermedades persistentes de laringe, faringe, tráquea (disfonía, afonía...).
- Monitorización de la eficacia del tratamiento de las enfermedades tiroideas.

- Seguimiento en el postoperatorio de cirugía tiroidea.

VENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA.

Las principales ventajas de estudiar el tiroides por ecografía son las siguientes:

- Es relativamente rápido de realizar y es barato.
- No es doloroso ni invasivo.
- No se necesita de una especial preparación del paciente antes de la exploración.
- No hay contraindicaciones.
- Es inofensiva y segura para el paciente y el personal de trabajo. Se pueden usar de forma repetida en niños, embarazadas y mujeres en periodo de lactancia así como en pacientes gravemente enfermos con patología severa concomitante.
- Los pacientes pueden ser examinados a pesar de las medicaciones que se encuentren tomando.
- Es una técnica de alta resolución. La resolución se refiere a la nitidez y el detalle de la imagen.
- Proporciona una vía fácil para la realización de procedimientos mínimamente invasivos como la PAAF, inyección de alcohol percutánea...
- Proporciona imágenes estáticas y en vídeo y permite una transmisión fácil de la información por modernos canales de comunicación con consultas virtuales.

1.4.6. FACTORES CONDICIONANTES DEL ESTUDIO ECOGRÁFICO TIROIDEO.

Los factores que pueden producir una valoración inadecuada del tiroides por ecografía se pueden dividir en dos grupos:

FACTORES OBJETIVOS

- Características anatómicas, fisiológicas y constitucionales del paciente pueden condicionar una disminución de su visualización.
- Limitaciones del equipo (la calidad del aparato, las características de las sondas....)

FACTORES SUBJETIVOS

- Una desventaja de la ecografía tiroidea es la alta dependencia de la habilidad del que la realiza. La variabilidad en los resultados obtenidos cuando diferentes especialistas en ultrasonidos examinan los mismos pacientes es del 10-30%³².
- Mala técnica en la realización de la ecografía tiroidea.

1.4.7. ESTUDIO DEL TIROIDES NORMAL POR ECOGRAFÍA.

El parénquima tiroideo normal es uniformemente ecogénico en relación a la musculatura del cuello adyacente. Presenta una ecogenicidad homogénea de medio-alto nivel creado por las ondas de ultrasonidos cuando interactúan con los folículos normales (**Figura 8**).

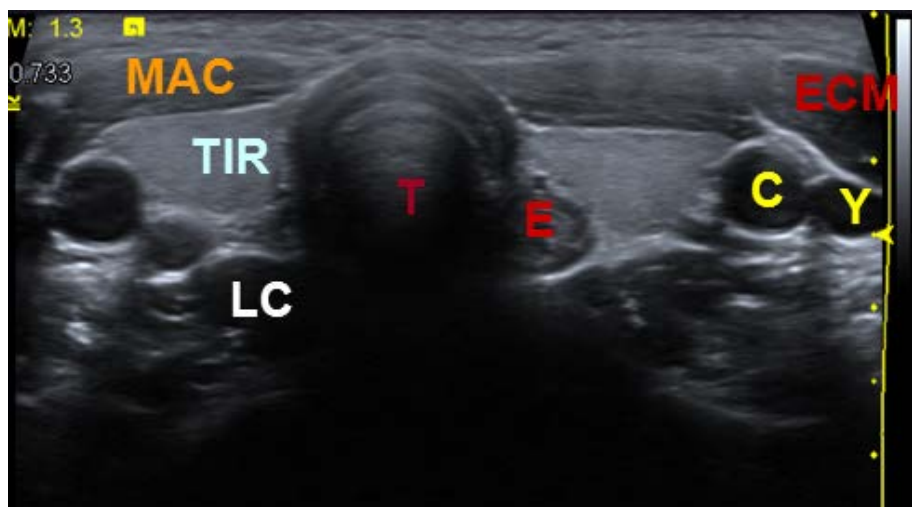


Figura 8. Tiroides normal por ecografía. El tiroides (TIR) es homogéneo y uniformemente hiperecoico en relación a los músculos anteriores del cuello (MAC). Esófago (E), tráquea (T), músculos esternocleidomastoideos (ECM), arteria carótida interna (C), vena yugular interna (Y) y músculos longus colli (LC).

El peso promedio de la glándula es de entre 15 y 25g, los lóbulos muestran normalmente unas dimensiones de 4-6cm de eje craneocaudal y de 1,3 a 1,8cm en sus dimensiones transversa y anteroposterior. El istmo normalmente tiene un grosor anteroposterior de hasta 3mm³⁰; otros, con una estimación generosa del grosor del istmo, lo sitúan en hasta 4 a 6mm⁶⁹.

Con los equipos actuales y las sondas de alta frecuencia la ecografía es capaz de detectar estructuras de menos de 1mm de tamaño⁵.

1.4.8. ARTEFACTOS QUE PUEDEN ALTERAR LA ECOGRAFÍA.

En imagen radiológica el término artefacto es usado para describir cualquier parte de una imagen que no representa exactamente las estructuras anatómicas presentes dentro del caso que está siendo evaluado. En ecografía los artefactos pueden provocar que aparezcan

estructuras en la imagen que no están presentes anatómicamente o que una estructura que está presente anatómicamente pueda desaparecer de la imagen. Pueden mostrar que están presentes pero de forma incorrecta en la localización, tamaño o brillo⁷⁰. Los US son propensos a numerosos artefactos de imagen que se encuentran comunmente en la práctica clínica y tienen el potencial de interferir con la interpretación de la imagen. Para evitar confusiones, el radiólogo debe ser capaz de reconocer estos artefactos cuando se produzcan. Los médicos que comprendan la explicación física de estos artefactos serán capaces de usar este conocimiento para mejorar tanto la calidad de la imagen de sus aparatos y el poder diagnóstico de sus interpretaciones.

La creación de una imagen de ecografía está basada en las propiedades físicas de la formación del pulso de ultrasonidos, la propagación del sonido en la materia, la interacción del sonido con las distintas interfaces reflectivas y la detección del sonido y de su procesado. Lo que muestra el equipo de ultrasonidos se basa en la asunción física de asignar localización e intensidad a cada eco recibido. Estas asunciones son que los ecos detectados se originan del haz de ultrasonidos principal, que el eco vuela al transductor después de una reflexión única, que la profundidad de un objeto está directamente relacionada con la cantidad de tiempo que tarda en volver un pulso de ultrasonido como un eco, que la velocidad del sonido en el tejido humano sea constante, que el haz de ultrasonido y sus ecos se muevan en una dirección recta y que la energía acústica del campo de ultrasonidos sea atenuada de forma uniforme⁷¹.

En la ecografía clínica diaria, estas asunciones a menudo no se mantienen; cuando esto ocurre, los ecos pueden ser desplazados erróneamente y percibidos como un artefacto. Los artefactos por tanto se producen secundarios a errores inherentes a las características del

haz de ultrasonidos, la existencia de varias trayectorias en los ecos, errores en la velocidad y errores en la atenuación⁷².

1.4.9. REVISIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS ASOCIADOS A MALIGNIDAD.

La ecografía tiene un papel imprescindible en la evaluación inicial del nódulo tiroideo⁷³. Se han descrito en la literatura diferentes características ecográficas asociadas a malignidad y benignidad del nódulo tiroideo. Hasta la fecha no hay ninguna característica ecográfica aislada de suficiente valor para detectar malignidad^{20,74,8} y en la práctica clínica una combinación de características ecográficas en 2D y Doppler ayudan a distinguir un nódulo maligno de un nódulo benigno.

No hay un consenso total sobre el valor de las distintas características ecográficas del nódulo tiroideo que se asocian a malignidad, encontrando diferencias en la literatura en su asociación con la misma. Existe una considerable superposición de hallazgos que ocasiona resultados discordantes en los distintos estudios publicados, así como también hay un falta de consenso entre las guías de actuación principales⁷⁵.

Se va a hacer un recordatorio de las características ecográficas que de forma más aceptada se asocian a malignidad y benignidad del nódulo tiroideo. Hay que tener en cuenta que no todos los autores describen la misma utilidad a las distintas características ecográficas en cuanto a su asociación con malignidad o benignidad.

Las distintas características se exponen a continuación:

1. Consistencia.

Los nódulos pueden ser sólidos, quísticos y mixtos (sólido-quísticos). Se habla de aspecto esponjiforme cuando se da la agregación de múltiples componentes microquísticos en más del 50% del volumen del nódulo²⁰ (Figuras 9, 10 y 11).

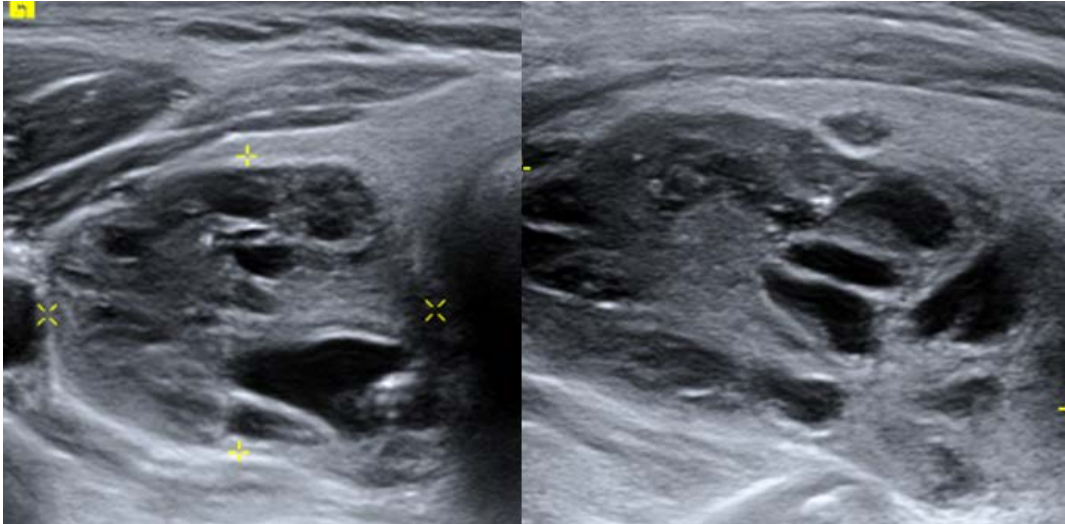


Figura 9. Nódulo visto en plano coronal (izquierda) y sagital (derecha), en el que más del 50% del volumen del nódulo muestra componentes microquísticos (aspecto esponjiforme). Nódulo coloide.

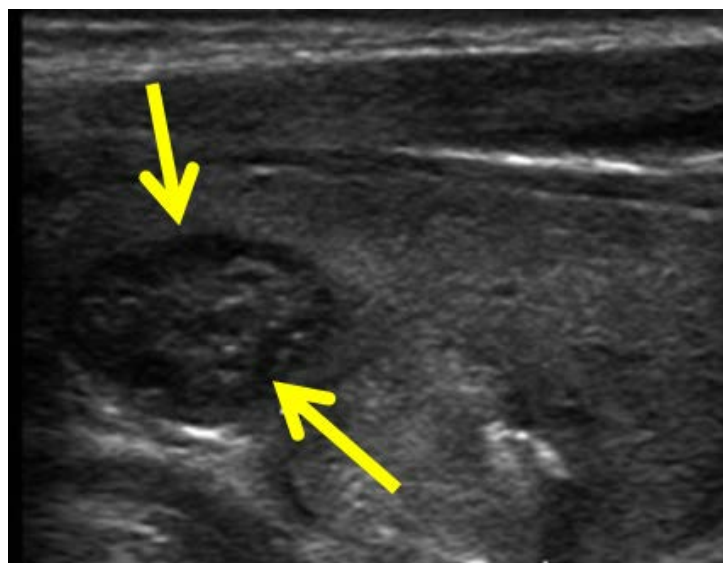


Figura 10. Nódulo de aspecto “esponjiforme”, también llamado en “panel de abeja”. Nódulo coloide.

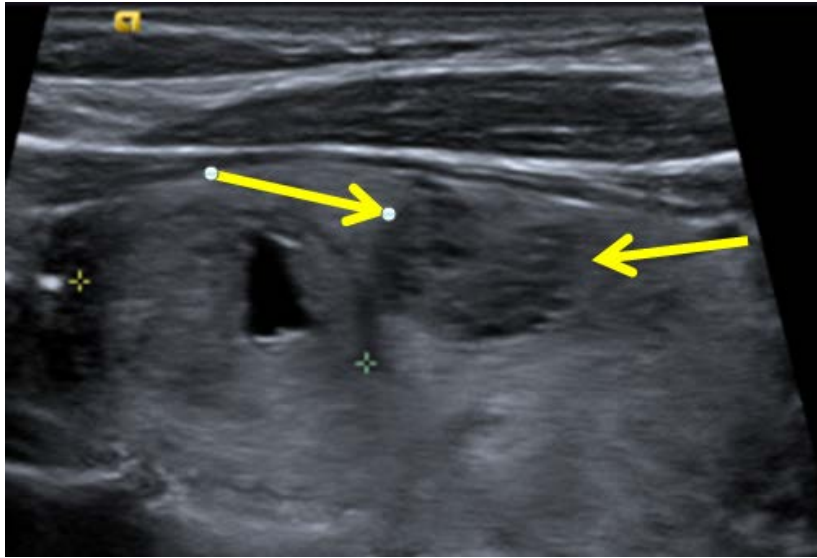


Figura 11. Nódulo esponjiforme, de paredes muy finas y avascular. Nódulo coloide.

Con frecuencia los nódulos malignos son sólidos e hipocogénicos. La característica más sensible de malignidad es la consistencia sólida^{76,20,77,78}.

Las lesiones quísticas pueden contener focos ecogénicos brillantes con artefacto posterior de reverberación en "cola de cometa" que corresponden a contenido coloide espeso (**Figura 12**) y suelen verse en nódulos hiperplásicos benignos.

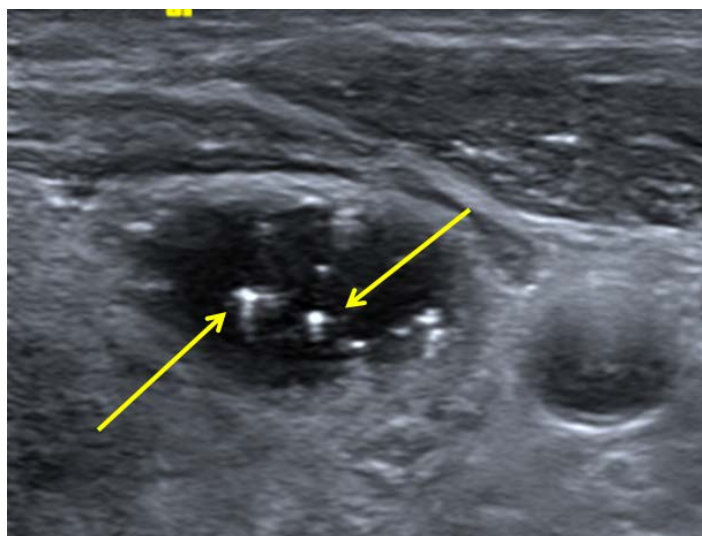


Figura 12. Nódulo de aspecto quístico con focos ecogénicos en su interior con artefacto posterior de reverberación en "cola de cometa". Nódulo coloide.

En relación con los focos ecogénicos brillantes que podemos encontrar en un nódulo (como acabamos de ver con el coloide espeso) mencionar el estudio realizado por Michael D. Beland et al.⁷⁹ en el que se estudian los focos ecogénicos sin sombra acústica posterior en los nódulos tiroideos y valoraron cuatro posibles focos hiperecoicos:

- Tipo 1. Con artefacto posterior en cola de cometa, donde un claro triángulo invertido ecogénico estaba claramente detrás del foco (**Figura 13**).

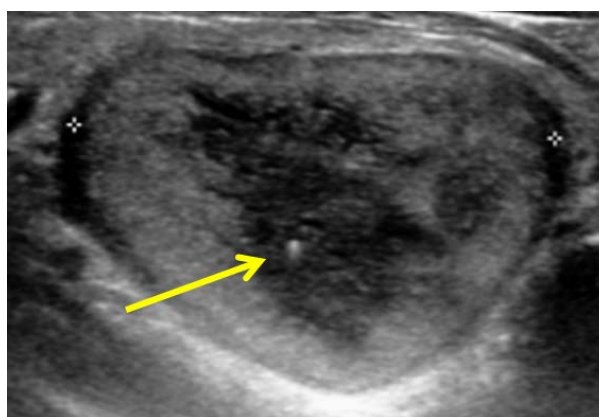


Figura 13. Nódulo de ecogenicidad compleja con artefacto posterior en “cola de cometa”. Nódulo coloide.

- Tipo 2. Focos ecogénicos lineales mayores que las típicas microcalcificaciones (si algún eco posterior estaba presente, éste no tenía una forma triangular clara) (**Figura 14**).

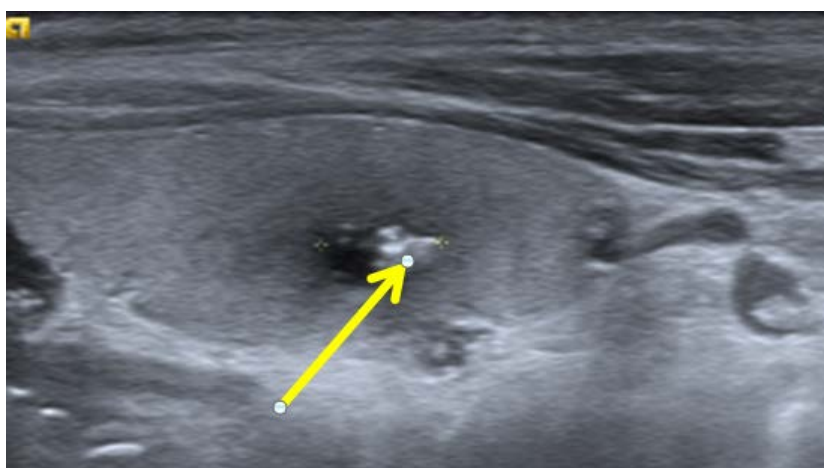


Figura 14. Focos ecogénicos lineales dentro de un nódulo anecoico. Nódulo coloide.

- Tipo 3. Focos ecogénicos redondeados, más brillantes y grandes que las típicas microcalcificaciones sin ecos posteriores visibles (**Figura 15**).

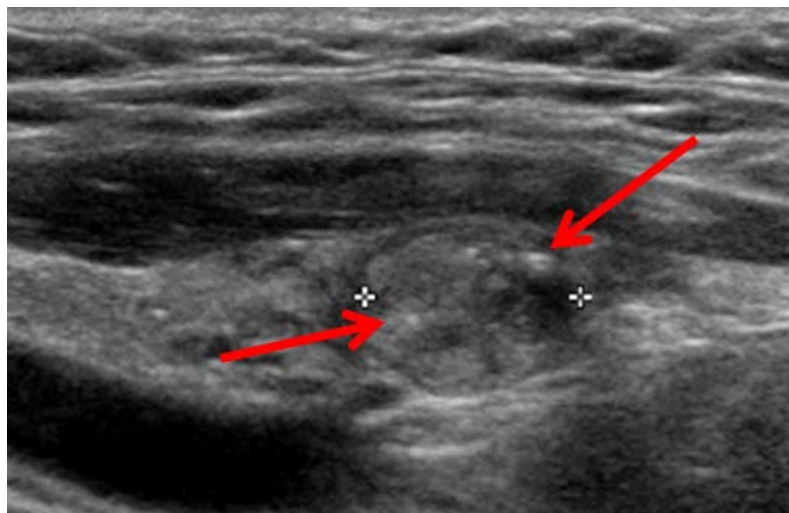


Figura 15. Nódulo de ecoestructura heterogénea con pequeños focos redondeados ecogénicos en su interior.
Nódulo coloide.

- Tipo 4. Múltiples focos redondeados puntiformes sugestivos de microcalcificaciones (**Figura 16**).

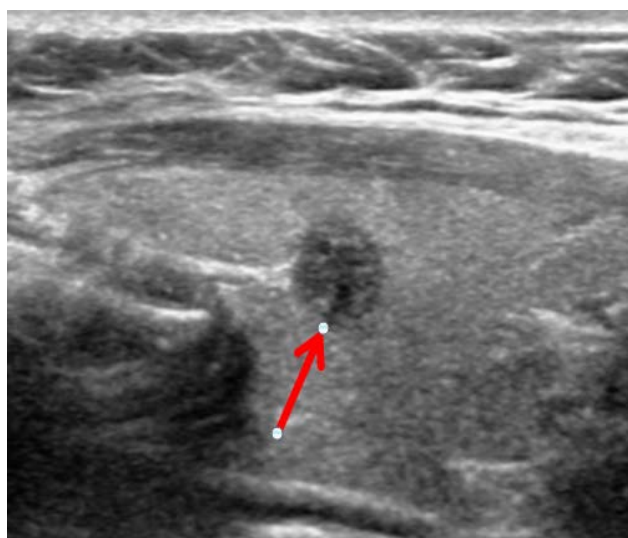


Figura 16. Nódulo con múltiples focos redondeados sugestivos de microcalcificaciones. Carcinoma papilar.

Todos los que mostraron el tipo 1 y 2 fueron nódulos benignos, por lo que, además de los focos ecogénicos con artefacto posterior en cola de cometa indicativos de coloide espeso, **los focos lineales ecogénicos podrían también considerarse como un hallazgo de benignidad**, aunque se precisan más estudios para confirmar este hallazgo.

Siguiendo con la variable ecográfica consistencia del nódulo, resaltar que las lesiones quísticas (**Figuras 17, 18 y 19**) y los nódulos espongiiformes se consideran patrones ecográficos de benignidad, con un elevado valor predictivo positivo (99%)^{20,74}.

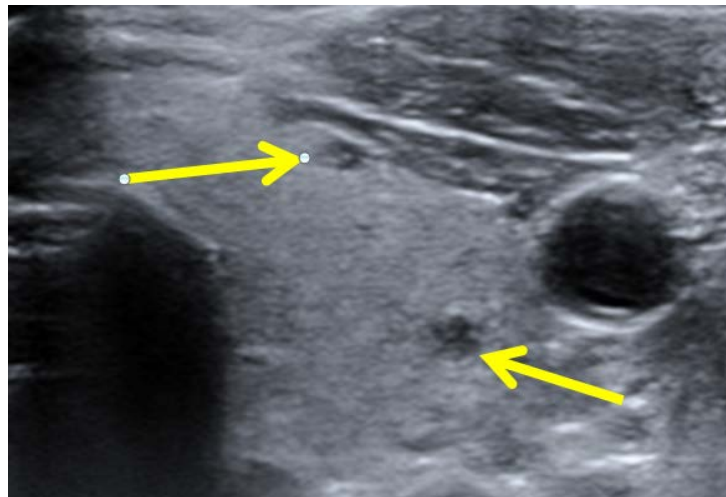


Figura 17. Pequeños focos quísticos en lóbulo tiroideo izquierdo. Quistes coloides.

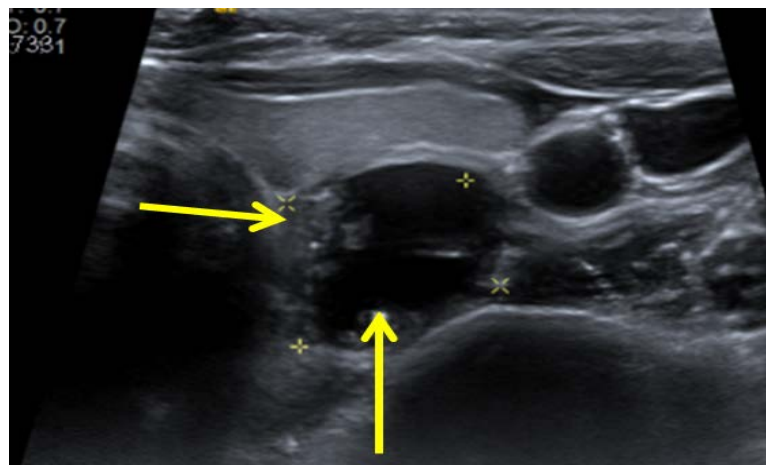


Figura 18. Nódulo predominantemente quístico. Nódulo coloide hemorrágico.

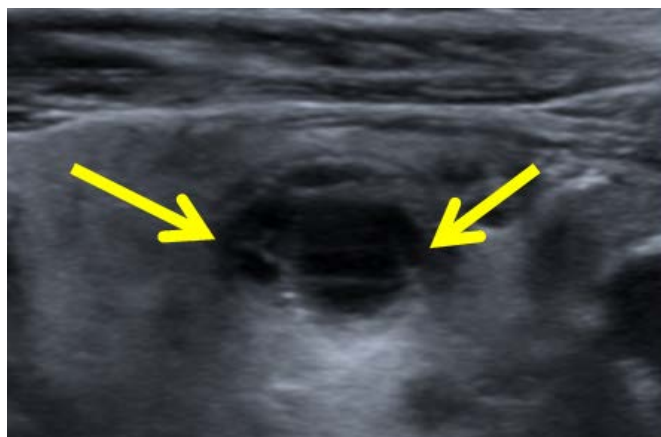


Figura 19. Nódulo de aspecto quístico. Nódulo coloide.

Hay que conocer que los cánceres papilares tienen componente quístico en el 13 al 25% de los casos y que este componente quístico suele ser pequeño⁷⁷. Incluso si un cáncer es predominantemente quístico, otras características sospechosas de malignidad suelen aparecer, como microcalcificaciones y un ángulo agudo entre el componente sólido del nódulo y la pared del mismo⁸⁰.

Un dato interesante es que los cambios quísticos del carcinoma papilar a menudo son más comunes y extensos en las metástasis de los ganglios linfáticos que en el tumor primario³³ (**Figuras 20 y 21**).

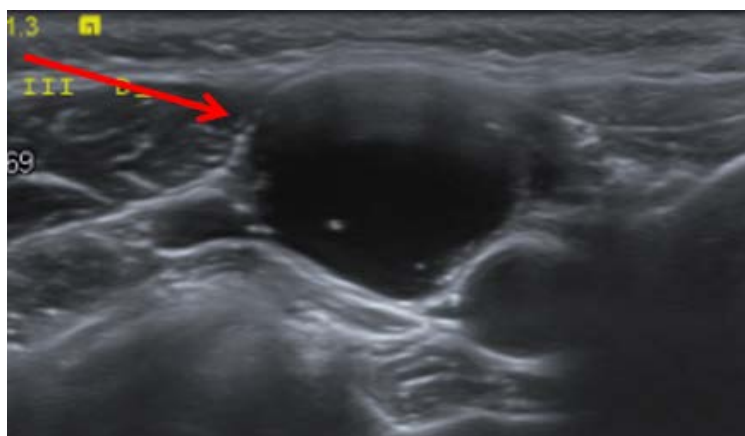


Figura 20. Ganglio cervical aumentado de tamaño y aspecto quístico. Metástasis de carcinoma papilar. El carcinoma originario se muestra sólido (siguiente Figura).



Figura 21. Mismo paciente que la Figura 20. La flecha roja señala un nódulo hipoeoico, de aspecto sólido, con microcalcificaciones en su interior. Carcinoma papilar. La flecha naranja señala un ganglio metastásico cervical, de aspecto quístico.

2. Márgenes.

Los márgenes del nódulo tiroideo pueden estar bien o mal definidos (irregulares, microlobulados). Cuando más del 50% del borde o contorno de un nódulo no está claramente definido, se considera como mal definido. Las lesiones malignas tienden a tener márgenes mal definidos o irregulares^{20,74} (**Figura 22**).

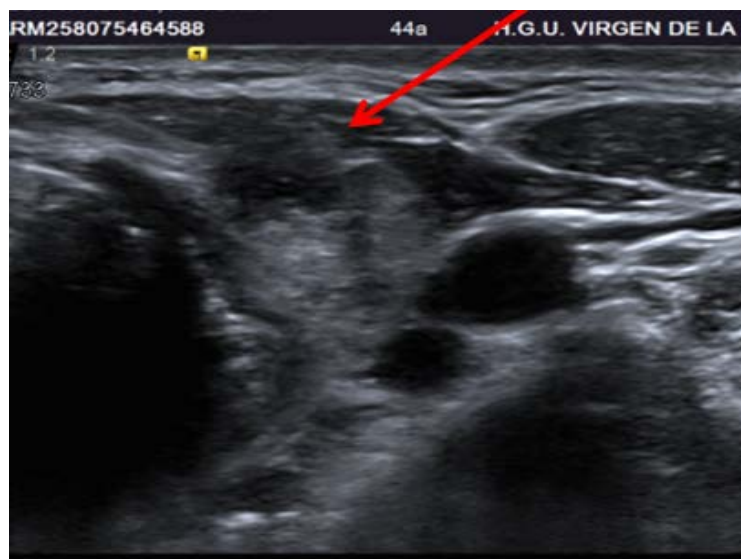


Figura 22. Nódulo de bordes mal definidos y espiculados. Carcinoma papilar.

Mientras que los nódulos benignos tienden a tenerlos bien definidos⁸¹ (**Figura 23**).

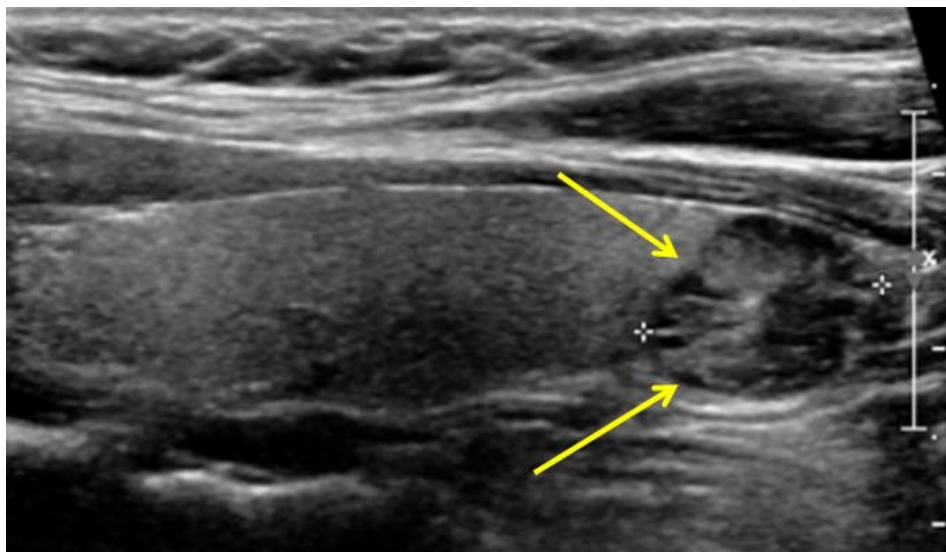


Figura 23. Nódulo de bordes bien definidos. Nódulo coloide.

3. Morfología.

La forma más habitual que adopta un nódulo es la ovalada (en la vista transversal, el nódulo es "más ancho que alto") (**Figura 24**).



Figura 24. Nódulo hipoeoico con un diámetro transversal mayor que el anteroposterior. Nódulo hiperplásico.

Parece que esta característica, nódulo ovalado, se debe a la presión ejercida por la sonda en la exploración, lo que traduce de forma indirecta la compresibilidad del nódulo como propiedad histológica⁸². En general, los nódulos benignos son más elásticos y se deforman con la presión.

Se debe tener en cuenta el ratio entre los diámetros anteroposterior y transversal, dado que cuando es superior a uno (llamado nódulo "más alto que ancho", medido en el plano transversal) es un signo de sospecha de malignidad, con una especificidad del 93%^{76,74} (**Figura 25**).

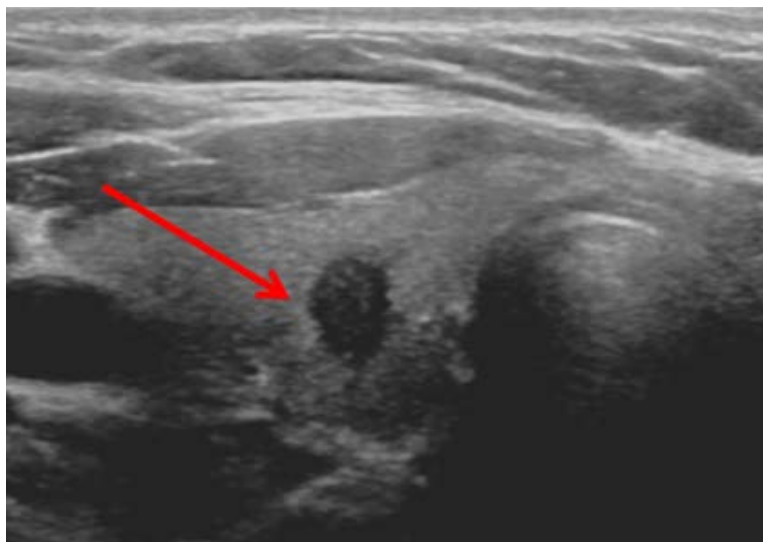


Figura 25. Nódulo de diámetro antero-posterior mayor que el transversal. Carcinoma papilar.

4. Halo.

Es un anillo hipocogénico debido a una pseudocápsula fibrosa, a un infiltrado inflamatorio o a parénquima comprimido. Un halo uniforme y completo es muy indicativo de benignidad con un valor predictivo negativo del 95%⁷⁴ (**Figura 26**).

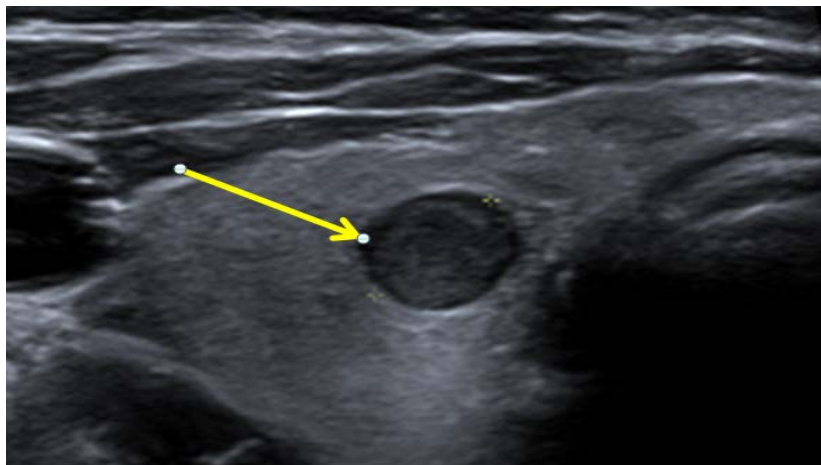


Figura 26. Nódulo hipoeicoico con halo bien definido. Adenoma de células de Hürtle.

Sin embargo, no ver el halo es de baja especificidad para el cáncer de tiroides, porque no se detecta halo en más de la mitad de los nódulos benignos y en hasta un 10-24% de los carcinomas papilares.

Un halo mal definido e irregular sugiere infiltración tumoral en el tejido adyacente (**Figura 27**).

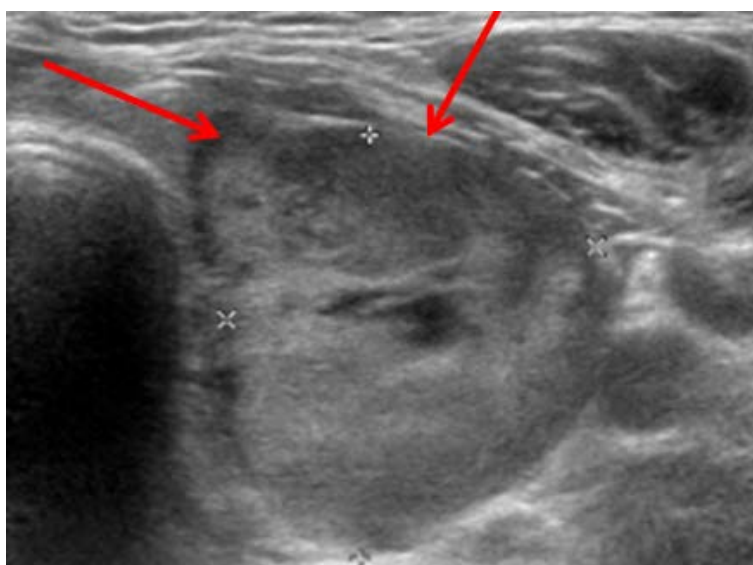


Figura 27. Nódulo con halo mal definido. Carcinoma folicular mínimamente invasivo.

5. Ecogenicidad.

Se valora comparando la ecogenicidad del nódulo tiroideo con el parénquima tiroideo adyacente. Los nódulos pueden ser hipoecogénicos cuando muestran menor ecogenicidad que el parénquima tiroideo (**Figura 28**), isoecogénicos cuando tienen la misma ecogenicidad que el parénquima tiroideo (**Figura 29**) o hiperecogénicos cuando la ecogenicidad es mayor (**Figura 30**).

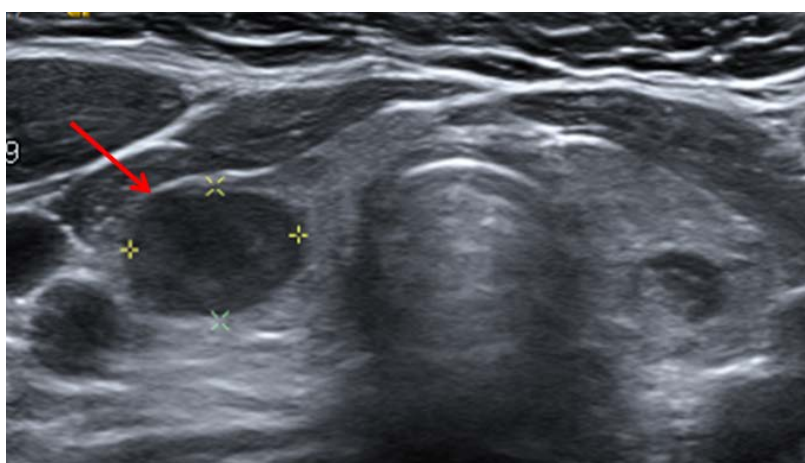


Figura 28. Nódulo de menor ecogenicidad que el parénquima adyacente, hipoecoico. Nódulo coloide.

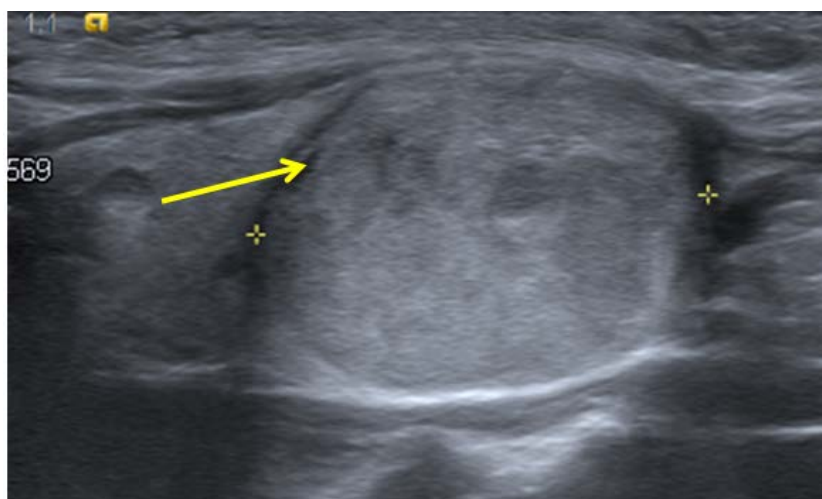


Figura 29. Nódulo de similar ecogenicidad que el parénquima adyacente, isoecoico. Hiperplasia nodular de tiroides.

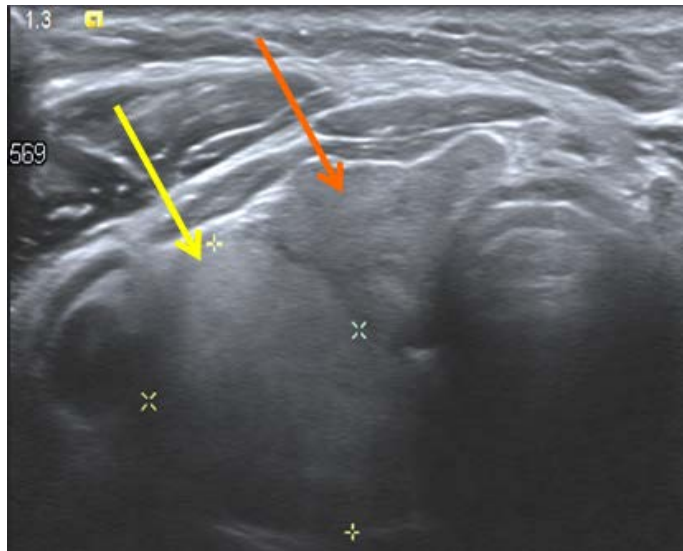


Figura 30. Nódulo (flecha amarilla) de mayor ecogenicidad que el parénquima adyacente (flecha naranja), hiperecoico. Nódulo hiperplásico.

La hipoecogenicidad marcada es muy específica (92-99%) de malignidad^{20,74} y se determina normalmente cuando el nódulo muestra una menor ecogenicidad que los músculos cervicales (**Figura 31**).

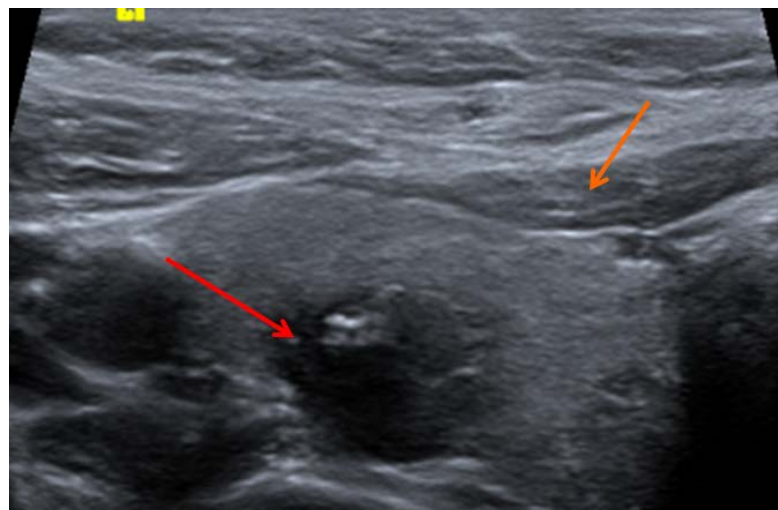


Figura 31. Nódulo (flecha roja) de menor ecogenicidad que la musculatura cervical adyacente (flecha naranja). Carcinoma papilar.

Para determinar la ecogenicidad de un nódulo mixto se tiene en cuenta sólo la parte sólida. Algunos nódulos sólidos son heterogéneos, con áreas de distinta ecogenicidad.

6. Sombra acústica posterior desde los bordes de un nódulo sólido.

El carcinoma papilar de tiroides frecuentemente contiene abundante cantidad de tejido conectivo fibroso reactivo, particularmente en la periferia del tumor. Puede ser que esta reacción fibrosa densa en los bordes del cáncer tiroideo cause la sombra acústica³³ (**Figura 32**)

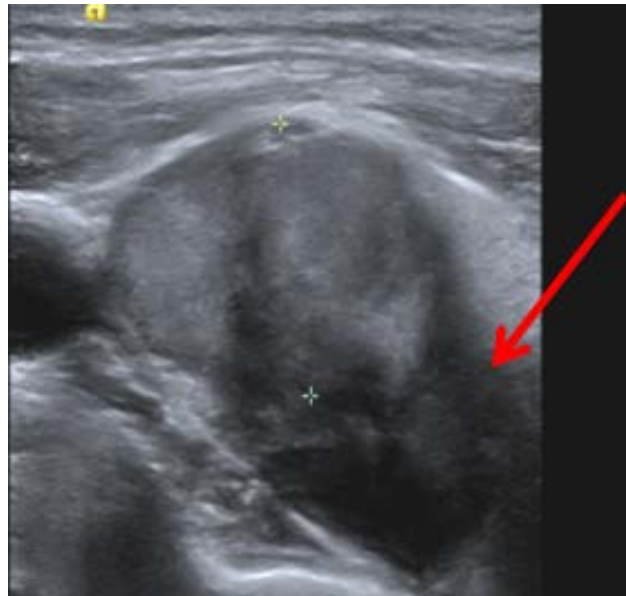


Figura 32. Sombra acústica posterior desde el borde del nódulo sólido. Carcinoma papilar.

7. Calcificaciones.

Las calcificaciones son frecuentes en los nódulos tiroideos, tanto benignos como malignos. Se suelen clasificar como microcalcificaciones, calcificaciones groseras o calcificaciones en cáscara de huevo (periféricas).

Las microcalcificaciones son una de las características más específicas de malignidad, con alto valor predictivo positivo. Corresponden generalmente a "cuerpos de psamoma", típicos del carcinoma papilar. Ecográficamente hay cierta controversia en su definición y se suelen definir como pequeños focos hiperecoicos sin sombra acústica posterior (aunque otros autores en su definición sí incluyen que pueden asociarse a sombra acústica posterior) (**Figura 33**). También se pueden ver en neoplasias de otras estirpes y en lesiones benignas como el adenoma folicular y la tiroiditis de Hashimoto¹³.

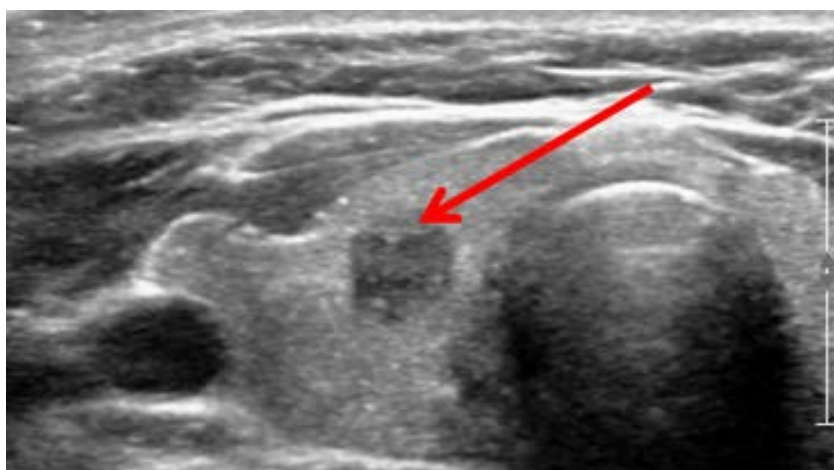


Figura 33. Nódulo sólido hipoeoico con pequeños focos ecogénicos puntiformes. Carcinoma papilar.

Las calcificaciones groseras y las calcificaciones en cáscara de huevo se suelen definir como inespecíficas. No obstante, las calcificaciones toscas intranodulares, distróficas, representan necrosis y pueden aparecer también en nódulos malignos⁸³. Cuando se dan en un nódulo solitario, aumenta el grado de sospecha. Pueden coexistir con las microcalcificaciones de un carcinoma papilar y son las más características del carcinoma medular (**Figura 34**).

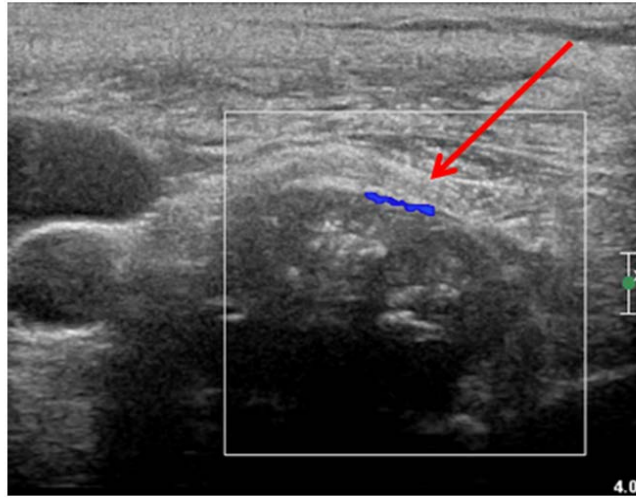


Figura 34. Nódulo sólido hipoecoico con calcificaciones groseras. Carcinoma medular.

Las calcificaciones periféricas en "cáscara de huevo" son típicamente benignas (**Figuras 35 y 36**).

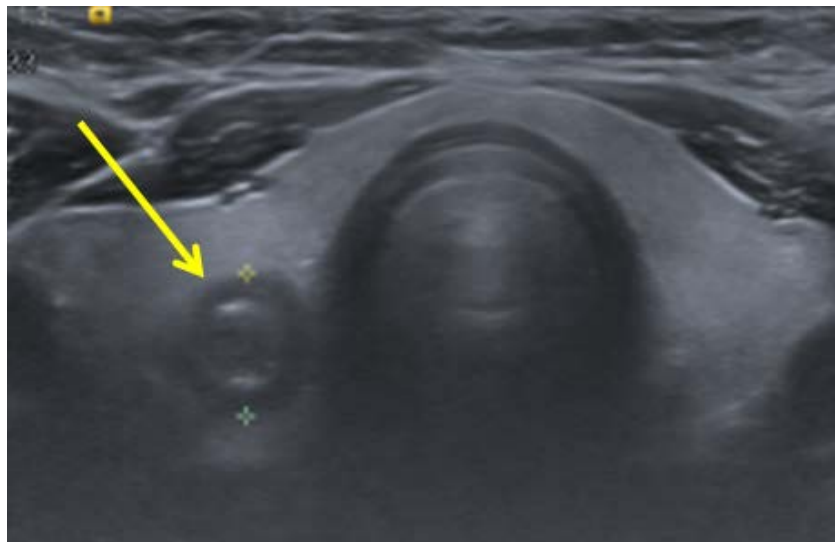


Figura 35. Nódulo con calcificaciones en cáscara de huevo. Nódulo coloide.

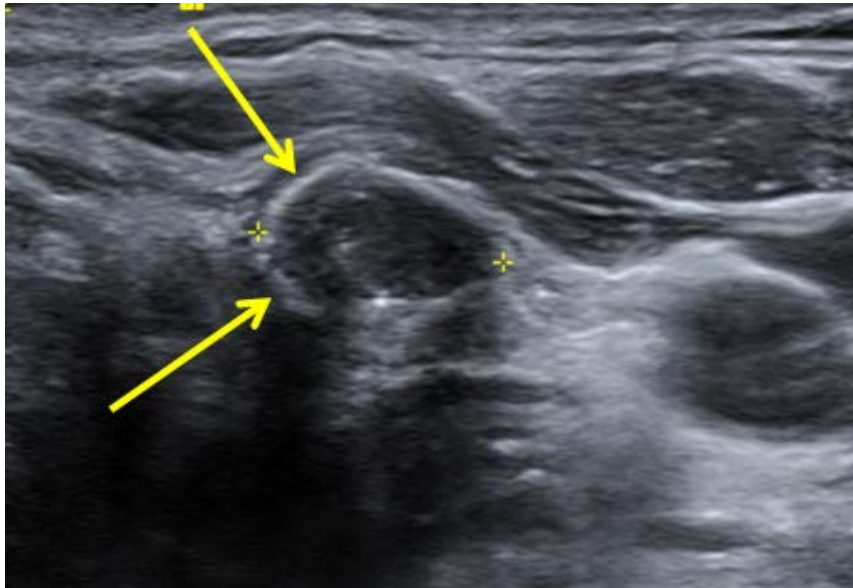


Figura 36. Nódulo con calcificaciones en cáscara de huevo. Nódulo coloide.

8. Patrón de vascularización.

Para el estudio del flujo nodular se utiliza la aplicación Doppler. La correlación del patrón de flujo con el grado de sospecha es ampliamente discutida. Se clasifica en flujo ausente, vasos periféricos y vasos centrales.

Algunos estudios han relacionado el flujo central con un mayor riesgo de malignidad, frente a la vascularización de predominio periférico, más relacionada con nódulos benignos (el patrón más característico de los nódulos benignos es la vascularización periférica) (**Figura 37**).

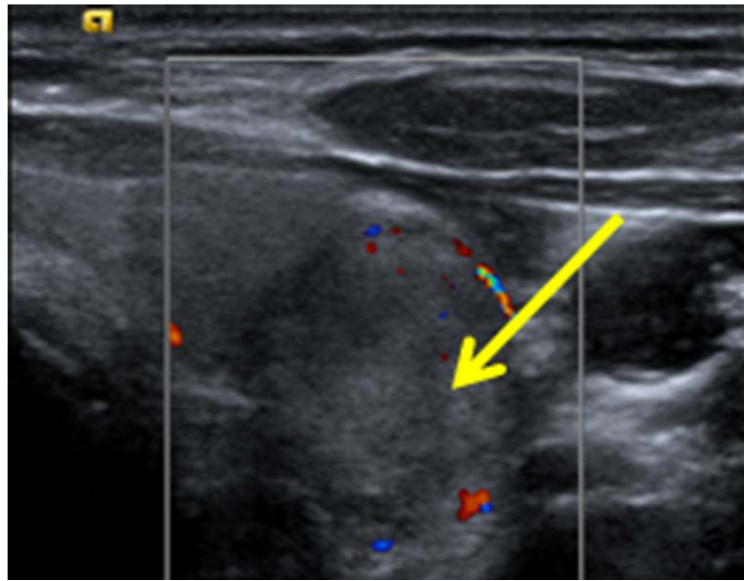


Figura 37. Nódulo de vascularización periférica. Nódulo coloide.

La distribución de los vasos recta desde la periferia al centro ("en rueda de carro") también es una característica asociada a benignidad (**Figuras 38 y 39**).

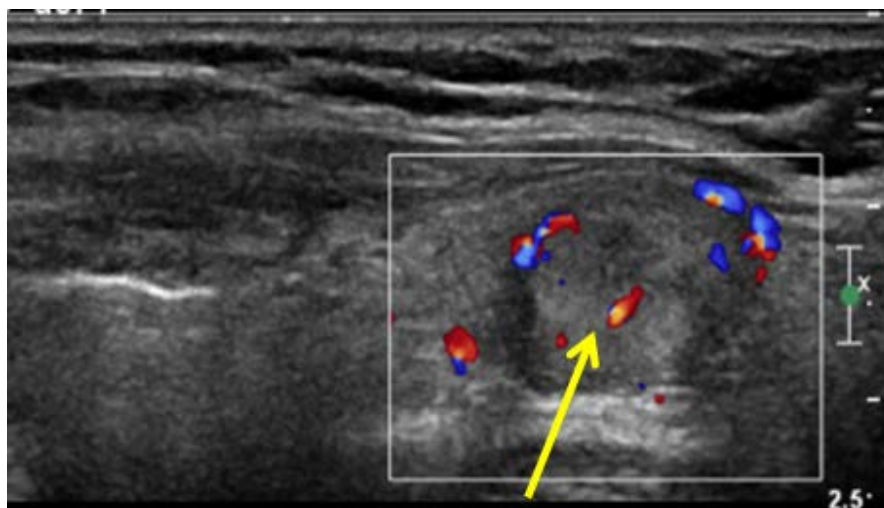


Figura 38. Nódulo con distribución recta de los vasos desde la periferia al centro (en "rueda de carro").
Nódulo coloide.

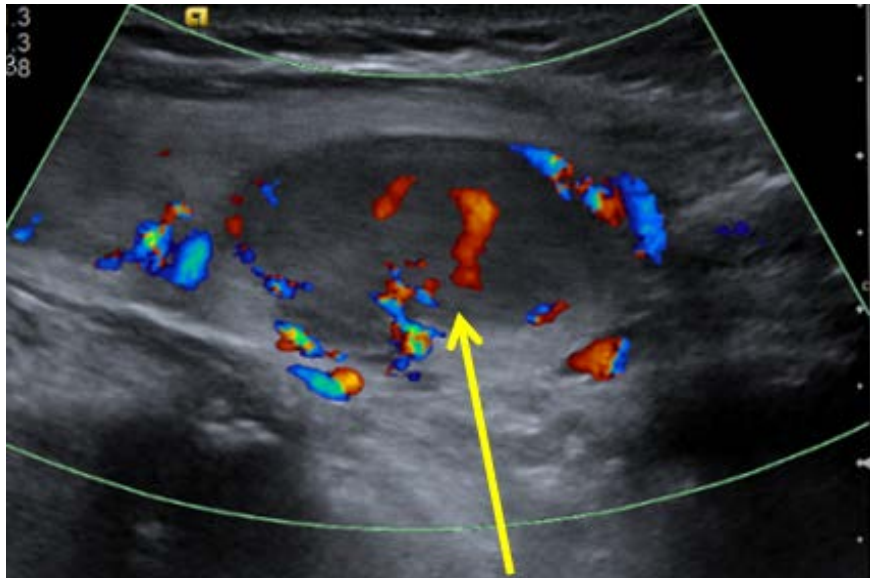


Figura 39. Nódulo con distribución recta de los vasos desde la periferia al centro (en “rueda de carro”).
Hiperplasia nodular de tiroides

Un nódulo completamente avascular es muy improbable que sea maligno (**Figura 40**), aunque siempre hay que tener en cuenta la sensibilidad de los diferentes equipos y la variabilidad en la interpretación^{76,84,8}.

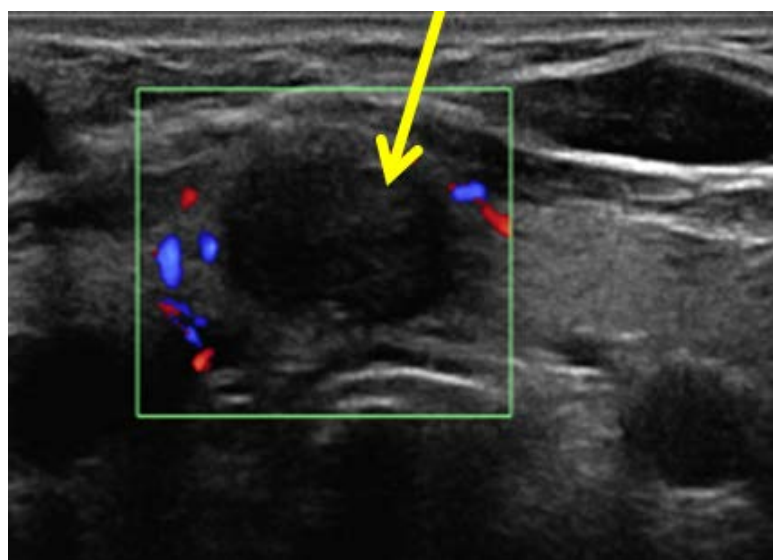


Figura 40. Nódulo hipoecoico sin vascularización en su interior. Nódulo coloide.

Aunque el patrón central está presente en el 74% de los nódulos malignos, es un signo poco específico de malignidad^{74,85,86} (Figuras 41 y 42).

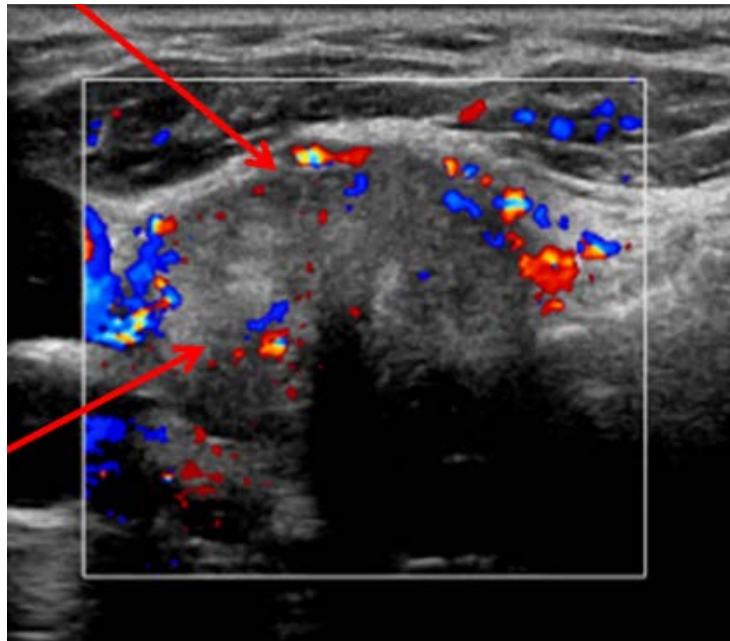


Figura 41. Nódulo con vascularización central y periférica, de distribución caótica. Carcinoma papilar.

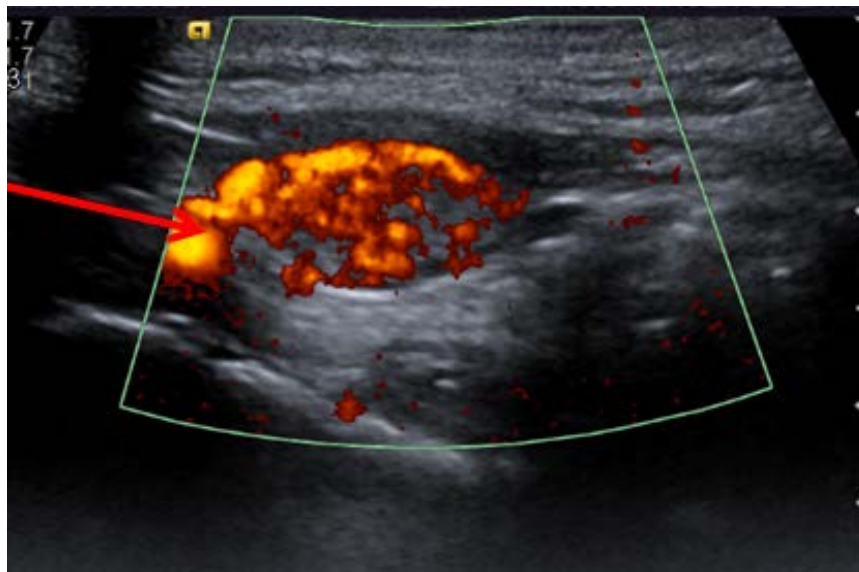


Figura 42. Nódulo con gran vascularización central y periférica, algo irregular. Nódulo coloidal.

9. Invasión local o metástasis en los ganglios linfáticos.

Son signos muy específicos de malignidad. Las características ecográficas de las adenopatías metastásicas son alteración de su ecoestructura normal, microcalcificaciones o áreas quísticas⁷⁴. La invasión de estructuras vecinas se relaciona con tumores agresivos como el carcinoma anaplásico, linfoma y sarcoma. Las metástasis en los ganglios linfáticos son más comunes en el carcinoma papilar y raras en el folicular^{87,84}.

Otras características menos específicas asociadas a malignidad son:

- Tamaño del nódulo.

Según la mayoría de autores no influye en el diagnóstico de benignidad o malignidad^{76,88}. Las primeras guías establecían en 10mm el punto de corte para realizar una PAAF, pero se ha demostrado que no es menos frecuente el cáncer en nódulos de tamaños inferiores, por lo que se infradiagnosticaría un número importante de casos. El tamaño mínimo para biopsiar un nódulo está en debate⁸⁹. No obstante, se refiere que en las neoplasias foliculares cuanto mayor sea el tamaño del nódulo folicular, mayor la probabilidad de encontrar focos malignos en su interior³³. Otros autores refieren que los nódulos de un tamaño de más de 4cm tienen una probabilidad levemente mayor de ser malignos que los nódulos más pequeños, si bien es bien conocido que los nódulos benignos pueden alcanzar gran tamaño¹³.

- Número de nódulos.

La mayoría de autores refieren que el riesgo de malignidad de un nódulo en una glándula con múltiples nódulos es comparable al de un nódulo solitario^{19,9,13}. El carcinoma

folicular se encuentra con frecuencia en glándulas multinodulares y el carcinoma papilar es multifocal en el 20% de los casos^{76,20}.

- Crecimiento del nódulo.

El nódulo crece significativamente cuando aumenta su diámetro en más del 20% o existe un incremento de al menos 2mm en 2 o más dimensiones, en un intervalo de seguimiento de 6-18 meses^{76,84}. En general, un crecimiento progresivo del nódulo es un indicador deficiente de malignidad^{20,73,85}.

Las características ecográficas de un nódulo son más útiles que su tamaño para predecir malignidad. De existir una neoplasia en un tiroides multinodular, ésta no será necesariamente el nódulo de mayor tamaño^{90,91}, lo cual no es tenido en cuenta por muchos médicos preceptores de punciones, que solicitan al radiólogo "realizar punción del nódulo dominante". Ante un tiroides multinodular, si solo se estudia el nódulo más grande, muchas neoplasias quedarán sin diagnosticar. Se debe analizar las características ecográficas de cada uno de los nódulos y seleccionar los que deben ser puncionados atendiendo a estas características, como se haría con un nódulo único.

En resumen, las características ecográficas asociadas de forma más aceptada a malignidad en la literatura son^{92,8,93}:

- Composición totalmente sólida.
- Márgenes irregulares o espiculados.
- Morfología "más alta que ancha".
- Ausencia de halo o halo irregular/grueso.

- Hipoecogenicidad/marcada hipoecogenicidad del nódulo.
- Sombra acústica desde los bordes de un nódulo sólido.
- Microcalcificaciones.
- Flujo intranodular aumentado y de distribución irregular.
- Invasión local o metástasis en los ganglios linfáticos.

Otras características ecográficas más debatidas asociadas a malignidad:

- Nódulo solitario.
- Gran tamaño del nódulo.

Características ecográficas encontradas en la literatura asociadas de forma más aceptada a benignidad del nódulo tiroideo son:

- Presencia de componente quístico significativo (coloide espeso, degeneración coloide).
- Nódulos hiper-isoecoicos.
- Halo completo uniforme alrededor del nódulo.
- Nódulo hipovascular o vascularización periférica.
- Calcificaciones periféricas "en cáscara de huevo".

Un resumen conjunto de las características ecográficas en modo 2D y Doppler encontradas en la bibliografía asociadas a benignidad y malignidad del nódulo tiroideo se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 4**).

Tabla 4. Asociación con benignidad y malignidad de las diferentes variables ecográficas en modo 2D y Doppler de los nódulos tiroideos. Resumen de la bibliografía publicada en pubmed.

Variables	Malignidad	Benignidad
Componente quístico significativo/Sólido	Sólido	Componente quístico
Presencia de coloide espeso	No	Sí
Márgenes del nódulo	Mal definidos	Bien definidos
Orientación del eje mayor del nódulo con la piel	Perpendicular	Paralelo
Presencia de Halo	Halo grueso/heterogéneo Ausencia halo	Presencia de halo homogéneo
Ecogenicidad del Nódulo	Hipoecoico – Marcadamente hipoecoico	Hiper-Isoecoico
Sombra acústica desde márgenes nódulo	Sí	No
Calcificaciones en el Nódulo	Microcalcificaciones	Calcificaciones en “cáscara de huevo”
Existencia vasos en el estudio Doppler	Intranódulo central	No-Periférica
Características de los Vasos Intranódulo con Doppler	Vascularización irregular-caótica	Vascularización Periférica recta
Invasión local o metástasis ganglios	Sí	No

1.4.10. TIRADS.

El término TIRADS fue usado por primera vez por Horvath et al⁹⁴. Ellos describieron 10 patrones ecográficos del nódulo tiroideo y relacionaron la tasa de malignidad según el patrón. Sin embargo, estos patrones ecográficos no son aplicables a todos los nódulos y es difícil de utilizar. Por lo tanto, no es fácil aplicar este tipo de aproximación a la práctica clínica.

Después del estudio de Horvath et al., se propuso⁹⁵ una ecuación para predecir la probabilidad de malignidad en los nódulos tiroideos sobre la base de 12 características ecográficas. Aunque esta aproximación hace posible estratificar los nódulos en categorías, puede ser difícil asignar cada nódulo tiroideo a la ecuación propuesta en la práctica clínica.

Ante esta difícil adecuación de los nódulos tiroideos en prácticas clínicas asequibles, Jin Young Kwak et al.⁸ propusieron un TIRADS más práctico para el manejo de los nódulos tiroideos. Su sistema de clasificación es similar al BI-RADS utilizado en la mama y está basado tanto en la probabilidad ajustada como en el riesgo de malignidad. Varias características ecográficas, tales como hipoecogenicidad, marcada hipoecogenicidad, márgenes irregulares o microlobulados, microcalcificaciones y una morfología más alta que ancha fueron consideradas como características ecográficas independientes de malignidad. Encontraron que a medida que aumentaba el número de características ecográficas sospechosas, la probabilidad ajustada y el riesgo de malignidad aumentaban. Este resultado puede apoyar los comentarios de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos en los que señalan que la coexistencia de al menos dos características ecográficas sospechosas incrementa de forma evidente el riesgo de cáncer tiroideo⁹⁶.

En su estudio, los nódulos tiroideos sin características ecográficas sospechosas de malignidad tenían una probabilidad ajustada de malignidad de 0,02-0,028 (rango de 0 a 1) y un riesgo de malignidad de 1,7%, lo que puede indicar que es seguro hacer seguimiento del nódulo más que realizar PAAF y se tratarían de un **TIRADS 3**.

Los nódulos clasificados como **TIRADS 4** (**4a**, una característica ecográfica sospechosa con riesgo de malignidad del 3,3%, **4b**, dos características ecográficas sospechosas con riesgo de malignidad del 9,2% y **4c**, tres características sospechosas, con riesgo de malignidad del 44,4% o cuatro características, con riesgo de malignidad del 72,4%) o **TIRADS 5** (cinco características ecográficas sospechosas, con un riesgo de malignidad del 87,5%), haciéndolos candidatos a PAAF (al igual que el sistema BI-RADS de la mama).

El **TIRADS 1** se trataría de un estudio negativo y el **TIRADS 2** de nódulos benignos (entrarían las lesiones quísticas y los nódulos espongiiformes ya comentados en la sección 1.4.9. en la página 75).

Un resumen del TIRADS se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 5**).

Tabla 5. TIRADS

TIRADS	HALLAZGOS	RIESGO DE MALIGNIDAD	SEGUIMIENTO
1	Negativo	0%	-
2	Benigno	0%	-
3	Nódulo sin características ecográficas de malignidad (probablemente benigno)	1,70%	Control Periódico
4	4a (1 característica de malignidad)	3,30%	PAAF
	4b (2 características de malignidad)	9,20%	
	4c (3 características de malignidad)	44,40%	
	4c (4 características de malignidad)	72,40%	
5	5 características ecográficas de malignidad	87,50%	PAAF

Este nuevo TIRADS puede ser fácilmente aplicado en la práctica clínica diaria porque no es difícil para aquellos que están realizando la ecografía contar el número de características ecográficas sospechosas. Sin embargo, esta clasificación tiene varias limitaciones y se precisan más estudios en los cuales el TIRADS se aplique de forma prospectiva en varias organizaciones (como hizo el Colegio Americano de Radiología con el sistema BI-RADS) para verificar esta nueva clasificación.

1.4.11. REVISIÓN DE LOS PATRONES ECOGRÁFICOS DEL NÓDULO TIROIDEO.

Hay una limitación de la especificidad y sensibilidad de las características ecográficas individuales para predecir malignidad en los nódulos tiroideos. Algunos autores^{33,97} advocan por un cambio en la aproximación al diagnóstico del nódulo tiroideo, con “patrones ecográficos” específicos más que con características ecográficas individuales. Carl C. Reading et al. y Bonavita et al. describen distintos tipos de patrones ecográficos del nódulo tiroideo que describimos a continuación.

PATRONES ECOGRÁFICOS DE READING.

Carl C. Reading et al.³³ describen ocho patrones ecográficos, cuatro de los cuales precisarían una PAAF posterior y los otros cuatro no. Más de la mitad de los nódulos encontrados en el día a día entrarían en estos patrones y se aplican independientemente del tamaño del nódulo, de si es palpable o no y de si se trata de un nódulo solitario o está dentro de una glándula que contiene muchos nódulos. Por lo tanto, en un bocio multinodular, son las características de un nódulo dado las que se valoran para estudiar si precisa o no una PAAF, sin tener en cuenta si se trata o no de un bocio.

Si el nódulo tiene un patrón que sugiere benignidad (patrones del 4 al 8) no se recomiendan más estudios de imagen, a no ser que se produzca algún cambio significativo en el seguimiento del nódulo.

Patrones ecográficos de Reading que habitualmente necesitarían PAAF.

Patrón 1 de Reading.

Nódulo sólido hipoecoico que contenga pequeños focos ecogénicos. Se puede tratar de un carcinoma papilar con alta probabilidad.

Patrón 2 de Reading.

Nódulo sólido hipoecoico con calcificaciones groseras. Se podría tratar de un carcinoma papilar o medular. Ecográficamente la mayoría de los carcinomas medulares son hipoecoicos, tienden a estar bien definidos y con frecuencia presentan focos de calcificaciones groseras.

Patrón 3 de Reading.

Nódulo sólido, homogéneo, ovalado y bien definido con una fina cápsula indica una neoplasia folicular con alta probabilidad.

La mayoría de las neoplasias foliculares son sólidas y en el 70% de los casos presentan una ecogenicidad homogénea⁹⁸. Pueden ser isoecoicas, hiperecoicas, hipoecoicas o mixtas. La morfología suele ser ovalada o redonda y la apariencia ecográfica es muy similar a la de un testículo normal. Un fino halo hipoecoico está presente en el 80% de los casos⁹⁸. Pequeños componentes quísticos focales pueden estar presentes, las calcificaciones son raras y la vascularización en el interior del nódulo está normalmente aumentada de forma difusa.

Recordar que las neoplasias foliculares pueden ser debidas tanto a un adenoma folicular benigno como a un carcinoma folicular maligno. El término “neoplasia” técnicamente sólo significa que la masa en cuestión se deriva de una sola línea celular. Algunos han usado el término “lesión folicular” mejor que el de neoplasia folicular, ya que el término neoplasia es a menudo malinterpretado como maligno.

Patrón 4 de Reading.

Presencia de sombra acústica posterior desde los bordes de una lesión sólida. El carcinoma papilar de tiroides frecuentemente contiene abundante cantidad de tejido conectivo fibroso reactivo, particularmente en la periferia del tumor. Puede ser que esta reacción fibrosa densa en los bordes del cáncer tiroideo cause la sombra acústica.

Patrones ecográficos de Reading que habitualmente no necesitarían PAAF.

Patrón 5 de Reading.

Pequeños nódulos quísticos, con o sin focos ecogénicos en su interior, indicarían nódulos benignos no neoplásicos.

Nódulos pequeños, menores de 1cm, solitarios o múltiples y llenos de líquido son debidos la mayoría de las veces a una hiperplasia nodular con quistes llenos de coloide. A menudo contienen pequeños focos ecogénicos con artefacto posterior en “cola de cometa”, lo que se interpreta como coloide espeso⁹⁹.

Patrón 6 de Reading.

Nódulo con múltiples espacios quísticos separados por finos septos, con un patrón en “panel de abeja” sugiere con mucha probabilidad que se trata de un nódulo benigno debido a hiperplasia. Típicamente son avasculares.

Patrón 7 de Reading.

Un nódulo predominantemente quístico es altamente probable que se trate de un nódulo benigno.

Patrón 8 de Reading.

Innumerables y mínimos nódulos hipoeoicos en ambos lóbulos casi indudablemente indican una tiroiditis de Hashimoto.

De las enfermedades inflamatorias del tiroides, la enfermedad de Hashimoto es la más común y también es la causa más frecuente de hipotiroidismo. Tiene una incidencia del 4% en la población femenina. Los nódulos suelen mostrar un tamaño de 1 a 6mm y muestran una apariencia homogénea.

En la práctica clínica este diagnóstico a menudo se hace por ecografía sin sospecha ecográfica previa, confirmándose normalmente por serología (anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antienzima peroxidasa) más que con PAAF.

PATRONES ECOGRÁFICOS DE BONAVIDA.

Bonavita et al.¹⁷ también describen cuatro patrones que fueron invariablemente benignos tras la PAAF, que son los siguientes:

1. Patrón esponjiforme o en panal de abeja, de paredes finas.

También lo describen como un patrón en “hojaldre”. El único nódulo esponjiforme no clásicamente benigno es cuando es hipervascular. Por tanto, este patrón de nódulo tipo 1 de Bonavita es definido como avascular y, ocasionalmente, isovascular en relación al resto de la glándula. Es el patrón más común de los descritos por Bonavita.

2. Segundo patrón de Bonavita.

Se trata de un nódulo quístico con un pequeño foco central de material coloide avascular (similar al patrón 7 de Reading et al). Es importante la caracterización de este foco coloide como avascular y como en “hojaldre”; es decir, si sustraemos visualmente la porción quística del nódulo, permanecería un nódulo tipo 1 de Bonavita.

3. Tercer patrón de Bonavita o patrón en “jirafa”.

Se caracteriza por áreas globulares de hiperecogenicidad rodeadas por finas líneas hipoecoicas; es bastante característico de la tiroiditis de Hashimoto.

4. Cuarto patrón de Bonavita.

El patrón tipo 4 es una variación del tipo 3, llamado “el caballero blanco” o nódulo homogéneo hiperecoico, que se encuentra frecuentemente como un nódulo regenerativo en las tiroiditis de Hashimoto.

Posteriormente se realizaron comentarios sobre los patrones de Bonavita, que se se mencionan a continuación.

Size Wu et al.¹⁰⁰ publican en el 2010 que los patrones de Bonavita no se ajustan a los hallazgos encontrados por ellos.

En el 2011, Vivek Virmani et al.¹⁰¹ publican los resultados de su estudio para valorar los cuatro patrones descritos por Bonavita et al. y refieren que la aplicación de sus criterios fue 100% específico para la detección de nódulos tiroideos benignos. No obstante, recalcan que hay que ser muy estrictos con los criterios sonográficos que definen cada patrón si se quieren evitar las PAAF. Encontraron también como hallazgo incidental la evolución de un nódulo probado benigno coloide con un patrón tipo 1 de Bonavita a un tipo 2, lo que sugiere que estos dos patrones sean parte de un continuo.

Finalmente, Bonavita realiza en el 2012 otras aclaraciones acerca de sus patrones, que son los siguientes¹⁰²:

- Sobre el patrón 2: el foco de material dentro de un nódulo quístico debe tener ecos lineales (en la sección 1.4.9. página 73 ya se ha comentado el estudio de Michael D. Beland et al.⁷⁹ en los cuales estos focos lineales se asocian a benignidad), parecer coloide y ser avascular o casi avascular. Para cualquier lesión quística él recomienda obviar visualmente la porción quística y poner toda nuestra atención en la porción no quística. Si ésta última no es definitivamente coloide entonces puede haber un problema. En resumen, la única porción de las lesiones parcialmente quísticas que es importante estudiar son las zonas no quísticas y aquí se deben aplicar estrictamente los criterios referidos previamente.
- Sobre el patrón 4: “el caballero blanco”. Sólo se puede decir que es benigno cuando se encuentra en el marco de una tiroiditis. Un nódulo definido en una tiroiditis de Hashimoto es siempre un problema a no ser que se trate de una lesión del “caballero blanco”.

Él recomienda no realizar PAAF de los cuatro patrones descritos pero haciendo unas consideraciones:

- Sobre los nódulos espongiiformes o en hojaldre. La cuestión es que todo el nódulo debe ser espongiiforme y no puede ser hipervascular.
- Sobre los nódulos quísticos con focos de coloide en su interior. La única parte que cuenta aquí es el componente no quístico. Si este foco no es espongiiforme y avascular o casi avascular, no cumple los criterios del patrón 2.
- Patrón en jirafa de la tiroiditis. Deben ser pseudonódulos, no nódulos verdaderos.

- “El caballero blanco”. Lo ya referido, sólo cumple los criterios si se encuentra en el contexto de una tiroiditis.

Hay bastante controversia en la literatura con respecto al manejo de los nódulos tiroideos. Bonavita refiere que cuando se detecta uno de sus cuatro patrones, en los que no se recomienda PAAF (los cuatro anteriormente vistos), él recomienda seguimiento a los 6 meses a no ser que sea un nódulo quístico simple o un nódulo esponjiforme no complicado. Un paciente con una tiroiditis de Hashimoto, con o sin “el caballero blanco” también merece un seguimiento.

A continuación se muestra una comparación entre la guía de recomendación de la PAAF del nódulo tiroideo de Bonavita et al. (New York University) y la de la American Thyroid Association del 2009 (ATA) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Comparación de la guía de la ATA (American Thyroid Association) con la de NYU (New York University)

Tamaño nódulo	Características		Diferencias
	ATA	NYU	
> 5mm	Nódulo sospechoso en paciente con alto riesgo.	Nódulo sospechoso, cualquier riesgo.	Igual
> 1cm	Microcalcificación, hipocóico.	Hipocóico = tipo 7; siempre necesita PAAF.	Igual
> 1-1,5cm	Isoecóico.	Isoecóico = tipo 8 o 9; siempre necesita PAAF.	Igual
> 1-1,5cm	Hiperecóico.	Con tiroiditis Hashimoto NO.	Diferente
		Sin tiroiditis Hashimoto SÍ.	Igual
> 1-1,5cm	Quiste complejo con características sospechosas.	En función de la parte sólida (obviando la parte quística).	Igual
		Si es un quiste con foco de coloide avascular no es sospechoso.	Diferente
>2cm	Espongiforme.	NO.	Diferente

Por último, comentar con respecto a los patrones tanto de Reading et al. como Bonavita et al. que, aunque el 8 de Reading y los 3 y 4 de Bonavita son altamente útiles para el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, hay que valorar bien el parénquima tiroideo, ya que algunos autores han publicado una incidencia aumentada del carcinoma papilar en mujeres con la enfermedad de Hashimoto¹⁰³. Otros autores refieren que la tasa de malignidad es similar a la de los pacientes sin la misma²².

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio prospectivo de cohortes. Se trata de un estudio prospectivo realizado desde Abril del 2004 hasta Marzo del 2010.

2.2. POBLACIÓN A ESTUDIO.

2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Nódulo tiroideo solitario.
- Nódulo en un bocio multinodular. Se selecciona el nódulo que presenta alguna característica ecográfica asociada a malignidad de las reconocidas en la literatura, o el mayor número de ellas, y, en el caso de que ningún nódulo presentara estas características, se selecciona el de mayor tamaño.

2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Cirugía tiroidea previa
- Punción aspiración con aguja fina en el último mes, para no interferir con los datos ecográficos.

2.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Los pacientes incluidos en el estudio siguen el siguiente protocolo:

- 1.- Valoración inicial.
- 2.- Valoración ecográfica.
- 3.- Valoración citológica.
- 4.- Valoración quirúrgica.
- 5.- Diagnóstico final de Benignidad-Malignidad.

A continuación se detallan los diferentes apartados:

2.3.1. VALORACIÓN INICIAL.

Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión son valorados en la consulta de Endocrinología y/o Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Tras la realización de la historia clínica, la exploración física cervical y la petición de hormonas tiroideas (T4l y TSH), se confirma que cumple los criterios de inclusión y no los de exclusión y se incluye en el estudio.

Al paciente se le informa de que se le va a realizar una ecografía, con aparatos de alta resolución.

2.3.2. VALORACIÓN ECOGRÁFICA.

Tras la valoración inicial en la consulta el paciente es remitido a la sección de ecografía.

El estudio ecográfico se ha llevado a cabo por dos radiólogos con experiencia en ecografía tiroidea.

Se utilizaron dos equipos de ecografía: iU22 (Philips Healthcare, Best, Holanda) y ACUSON S2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) (**Figuras 43 y 44**).



Figura 43. Equipo ACUSON S2000.



Figura 44. Equipo iU22 PHILIPS.

En ambos aparatos se utilizaron sondas de alta frecuencia.

Para el estudio del tiroides se colocó al paciente en decúbito supino en una camilla con el cuello levemente extendido, colocando una pequeña almohada debajo de la región dorsal alta y la cabeza apoyada en la camilla. En pacientes añosos o en aquellos con cambios

degenerativos en el cuello se pueden colocar paños pequeños debajo de la cabeza para que el paciente esté más cómodo pero permitiendo un acceso adecuado al cuello.

Se coloca la sonda en la superficie anterior del cuello y se mueve desde el esternón hasta el hueso hioides. Se debe producir mínima compresión con la sonda para evitar distorsiones de la morfología de las estructuras a estudio (**Figura 45**).



Figura 45. Método de realización de la ecografía tiroidea.

Se debe tener en cuenta que el aplicar una leve compresión con el transductor mejora la visualización de microcalcificaciones y de áreas quísticas en los nódulos tiroideos así como también puede mejorar la visualización de tejidos profundos en el compartimento central²⁸.

El tiroides se examina tanto en los planos transversales como en los longitudinales. Para un adecuado estudio es necesario una correcta colocación de la sonda. Para valorar las

estructuras anatómicas en 2D la colocación de la sonda será perpendicular a la piel, sin ángulo.

Se explora toda el área del cuello, incluyendo superiormente la glándula submandibular, en el borde inferior hasta las clavículas y lateralmente hasta la vena yugular interna. Se usa la mayor frecuencia posible que permita una adecuada penetración.

Para el estudio de la vascularización se ha utilizado:

- Doppler color: muestra las partículas en movimiento con color y se puede determinar la dirección (rojo: se acerca al transductor, azul: se aleja del transductor) y la velocidad. Depende del ángulo del haz de ultrasonidos respecto a los vasos y muestra ruido aleatorio inherente y aliasing.
- Doppler energía: más sensible para la detección de vasos en zonas de baja perfusión, no depende del ángulo, está libre de aliasing y tiene menor nivel de ruido. No determina la dirección ni la velocidad.
- Doppler pulsado: permite el análisis de la velocidad y parámetros espectrales del flujo sanguíneo así como el cálculo de algunos índices.

Aunque el estudio está enfocado en la valoración del nódulo tiroideo, también se valora la existencia de ganglios linfáticos, la presencia de afectación extratiroidea y la presencia de trombosis o afectación de la arteria carótida o la vena yugular interna.

Ecográficamente, un ganglio se considera benigno cuando tiene una morfología elongada (ratio 2:1 entre las dimensiones de longitud y eje corto), un hilio graso ecogénico, el flujo vascular entra el ganglio linfático por el hilio graso y la corteza es simétricamente hipoecocica.

Se valora la localización de los ganglios en función de los compartimentos que componen el cuello y que son: (**Figura 46**).

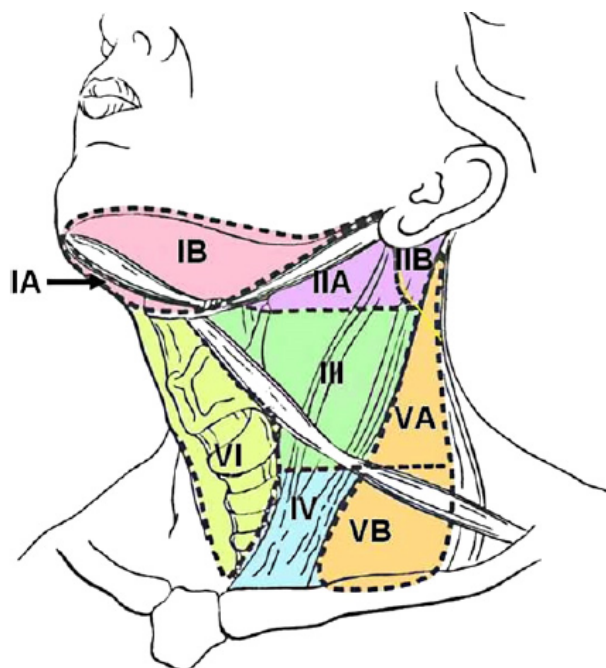


Figura 46. Localización anatómica de los compartimentos ganglionares cervicales.

I: grupo submentoniano y submandibular, IA: submentoniano y IB: submandibular.

II: grupo yugular superior, alrededor de la cadena de la vena yugular interna desde la base del cráneo hasta el borde inferior del hioides, IIA: anterior a la vena yugular interna y IIB: posterior a la vena yugular interna.

III: grupo yugular medio, alrededor de la cadena de la vena yugular interna desde el borde inferior del hueso hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides.

IV: grupo yugular inferior, alrededor de la cadena de la vena yugular interna desde el borde inferior del cartílago cricoides hasta la fosa supraclavicular.

V: grupo del triángulo posterior, posterior al músculo esternocleidomastoideo. Va: desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides. Vb: desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula.

VI: grupo del compartimento central, desde el hueso hioides hasta la hendidura supraesternal. El borde medial de la arteria carótida común sirve como marca para dividir el compartimento central del lateral¹⁰⁴.

VII: grupo del compartimento mediastínico superior, inferior a la hendidura supraesternal en el mediastino superior.

2.3.3. VALORACIÓN CITOLÓGICA.

Después del estudio ecográfico se realiza una PAAF al nódulo estudiado, previa explicación del procedimiento al paciente y firma del consentimiento informado.

Un estudio previo de coagulación no se realiza de forma rutinaria, pero al paciente se le debe preguntar de forma minuciosa por la posible toma reciente o actual de medicación anticoagulante. En dicho caso se remite a punción tras suspender la medicación y ajustar el tratamiento.

Para realizar la PAAF el paciente continúa en posición supina con el cuello levemente extendido. Después de localizar la lesión ecográficamente, se limpia la zona de punción con un antiséptico así como la sonda que vamos a utilizar. Si hay más de un nódulo a estudio, la PAAF se realiza del nódulo que presenta alguna característica ecográfica sospechosa de malignidad. En caso de que no hubiera ningún nódulo con sospecha ecográfica se realizó la PAAF al de mayor tamaño. La PAAF se realiza de forma eco-dirigida por los mismos radiólogos que realizan el estudio ecográfico (**Figura 47**).



Figura 47. Realización de PAAF de forma eco-guiada.

Para realizar las PAAF usamos agujas de 22G en una jeringa de 20ml y un aspirador CAMECO (**Figura 48**).



Figura 48. Aspirador CAMECO

No se administra anestesia local de forma rutinaria.

Antes de realizar la PAAF, la ecografía localiza la lesión, normalmente en el plano transversal, y se realiza un barrido con Doppler color para detectar cualquier vaso sanguíneo de calibre significativo para poder así evitarlo en la punción. Al paciente se le informa de que no hable ni trague durante la introducción de la aguja. La aguja se introduce lo más paralela posible a la sonda y la punta de la aguja es vigilada durante todo el procedimiento (**Figuras 49 y 50**).

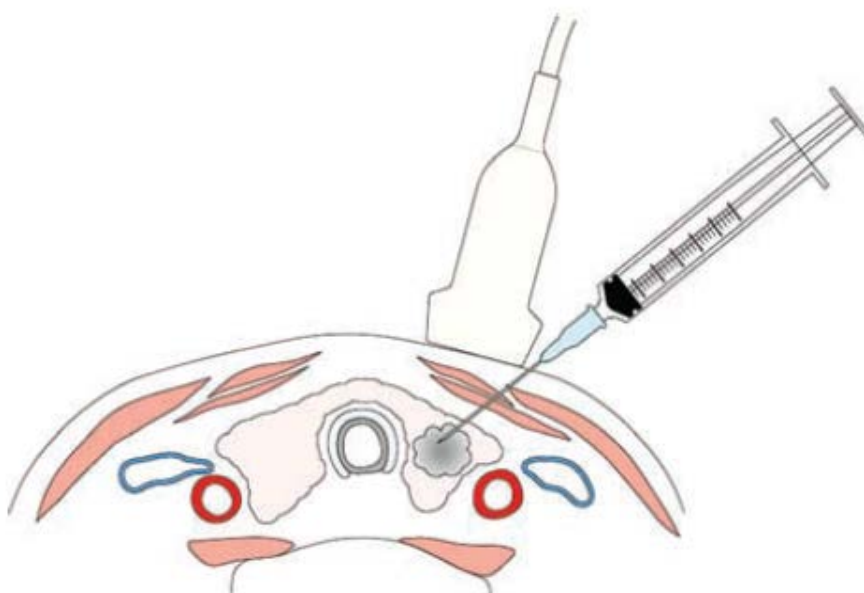


Figura 49. Posición paralela de la aguja con el transductor, para maximizar el número de ecos reflejados por la aguja.



Figura 50. Aguja de la PAAF dentro del nódulo.

Cuando se ve que la aguja está dentro del nódulo se adquiere el material mediante aspiración (como ya se comentó en el apartado 1.3.7. página 48 hay dos modos de realizar la PAAF, con aspiración y sin aspiración). Se realiza la PAAF al menos dos veces.

El material se extiende en varios portas de cristal (**Figuras 51, 52 y 53**).



Figura 51. Portas preparados para realizar la extensión del material obtenido mediante la PAAF.



Figura 52. Extensión del aspirado en los portas.



Figura 53. Colocación de los portas tras la extensión en el recipiente en seco.

Durante la realización de la PAAF eco-guiada, el citopatólogo, con experiencia en patología tiroidea, se encuentra presente.

Se utiliza las tinciones de Fiff-Quik o Giemsa, por lo que las muestras se dejan secar al aire.

Después de realizar la punción se aplica un esparadrapo y se le dice al paciente que comprima manualmente el sitio de punción durante aproximadamente 30 minutos y que acuda al hospital si nota hinchazón del cuello o cualquier otro problema.

2.3.4. VALORACIÓN QUIRÚRGICA.

Con los resultados de las exploraciones previas se indica cirugía en los siguientes casos:

- PAAF indeterminada (Bethesda III– IV) o de malignidad (Bethesda V – VI).
- PAAF benigna (Bethesda I – II). En los siguientes casos:
 - Con características ecográficas de malignidad.
 - Indicación de cirugía en patología benigna:
 - Nódulo benigno >3-4cm.
 - Nódulos quísticos recidivados.
 - BMN grande, intratorácico o con síntomas compresivos.
 - Por decisión del paciente.

Posteriormente se realiza el estudio anatomopatológico de la lesión extirpada.

2.3.5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO.

Todos los nódulos a estudio se clasificaron al final del estudio en dos grupos, en función de los siguientes criterios:

NÓDULO MALIGNO.

- Intervenido con histología de malignidad

NÓDULO BENIGNO.

- Intervenido con histología de benignidad
- No intervenido y cumpliendo los siguientes criterios:
 - Exploración clínica de benignidad (elástico, no fijo a planos profundos, no afectación cutánea).
 - Citología Bethesda I o II.
 - No signos ecográficos asociados a malignidad.
 - Control clínico y ecográfico anual durante 2 años sin cambios significativos.

Definimos crecimiento de un nódulo como un incremento mayor del 20% de la media de los diámetros del nódulo, con un incremento mínimo en 2 o más dimensiones de al menos 2mm, basándonos en la guía de la Asociación Americana de Tiroides⁸⁴.

2.4. VARIABLES ESTUDIADAS.

2.4.1. DEMOGRÁFICAS.

- SEXO: varón/mujer.
- EDAD: en años.

2.4.2. VARIABLES ECOGRÁFICAS.

Se van a estudiar variables ecográficas tanto en modo 2D (14 variables) como Doppler (6 variables) que detallamos en los dos siguientes apartados.

2.4.2.1. VARIABLES ECOGRÁFICAS EN MODO 2D.

2.4.2.1.1. Focos de degeneración coloide intranódulo.

Se trata de detectar focos anecoicos/quísticos en el interior del nódulo, indicativos de degeneración coloide. (**Figuras 54, 55 y 56**).

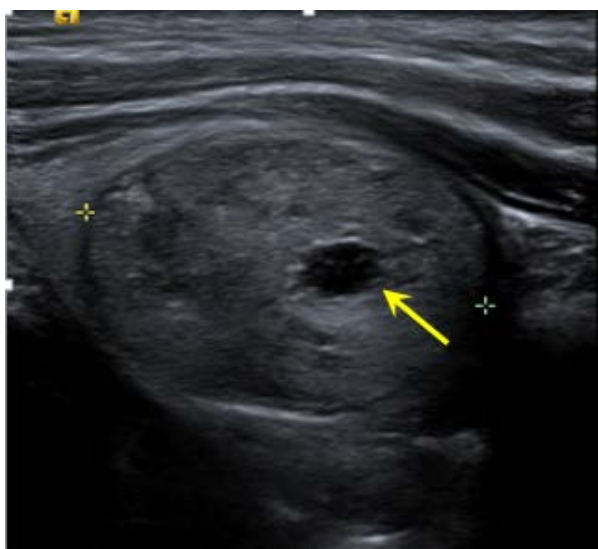


Figura 54. Foco anecoico de degeneración coloide intranódulo. Nódulo hiperplásico.



Figura 55. Focos anecoico de degeneración coloide intranódulo. Nódulo coloide.

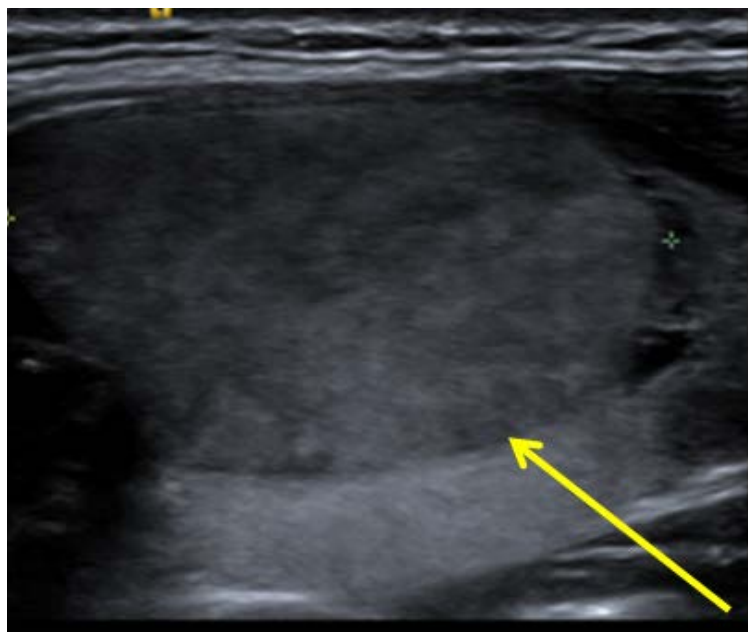


Figura 56. Nódulo hipoeicoico que no mostraba focos de degeneración coloide. Adenoma folicular.

2.4.2.1.2. Márgenes del nódulo.

Se clasifican en:

- Mal definidos: Cuando más del 50% del borde o contorno de un nódulo no está claramente definido (**Figuras 57 y 58**).

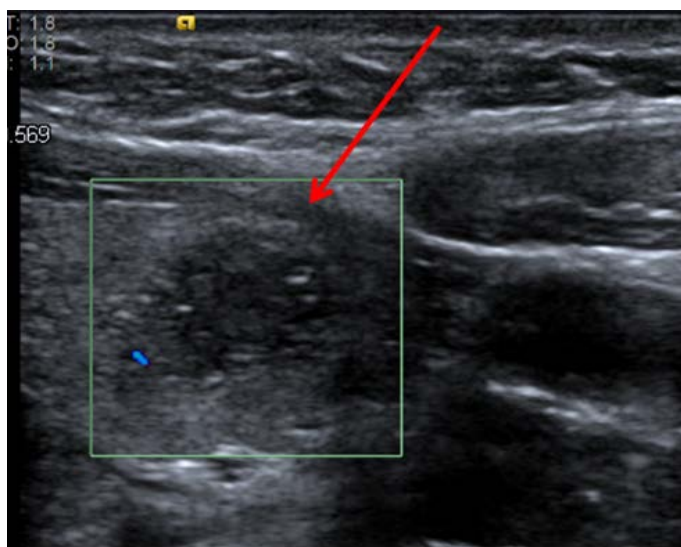


Figura 57. Nódulo de bordes mal definidos. Carcinoma papilar.

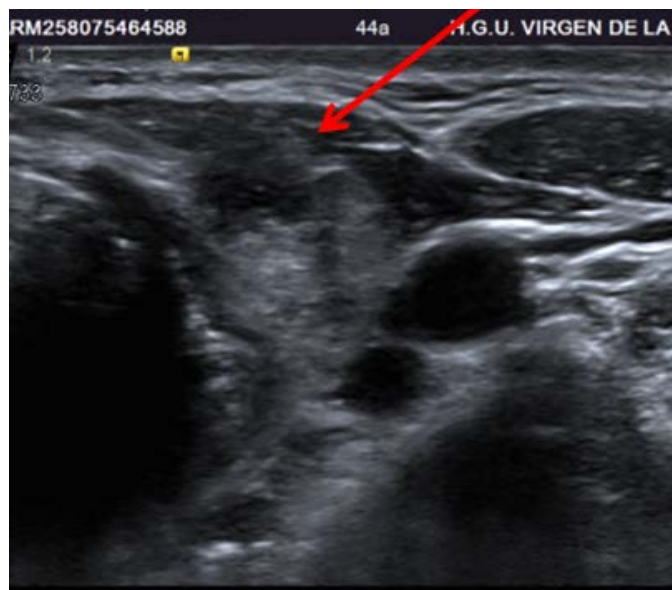


Figura 58. Nódulo de bordes mal definidos y espiculados. Carcinoma papilar.

- Bien definidos: más del 50% de sus bordes se muestran claramente delimitados o con contornos lisos (**Figuras 59 y 60**).

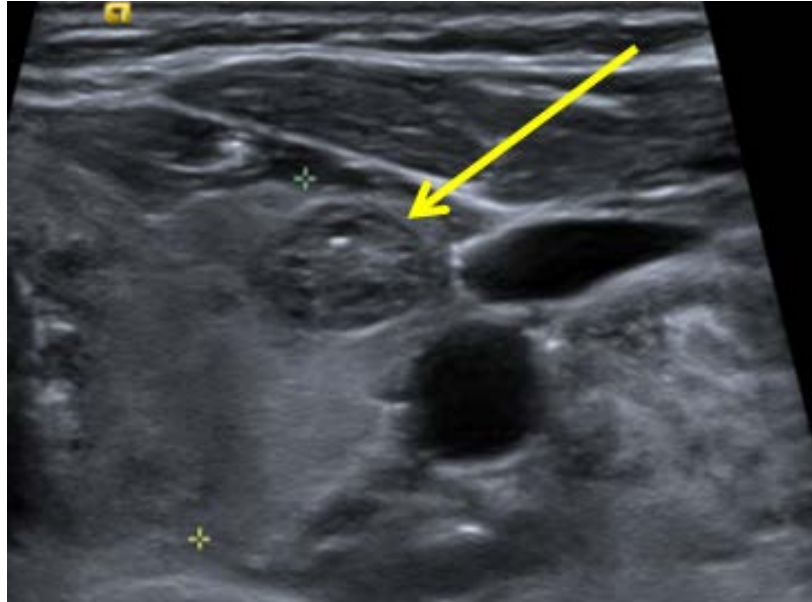


Figura 59. Nódulo de bordes bien definidos. Nódulo coloide.

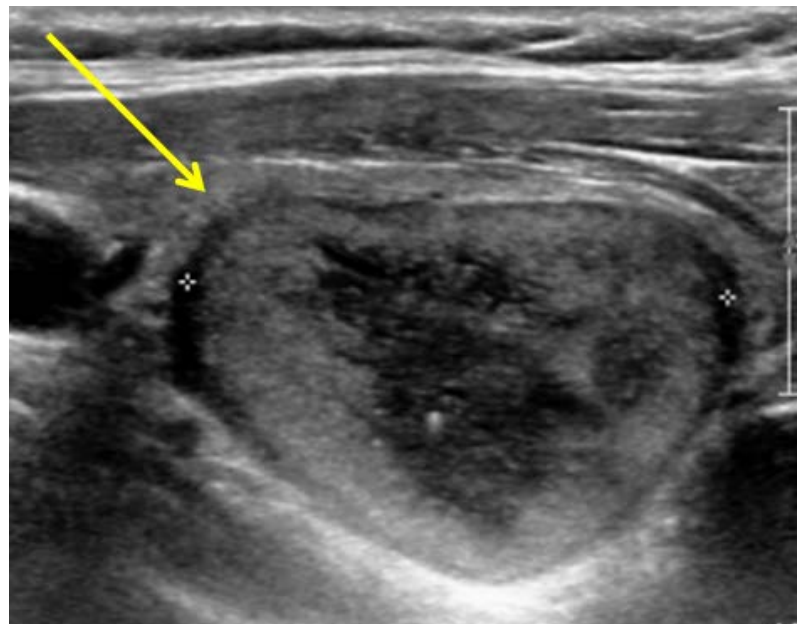


Figura 60. Nódulo de bordes bien definidos. Nódulo coloide.

2.4.2.1.3. Morfología del nódulo.

Se determina en el nódulo la orientación de su eje mayor con respecto a la piel. Si el eje mayor es paralelo a la piel, con un ratio entre el diámetro transversal/anteroposterior >1 , se trata de un nódulo “más ancho que alto” (morfología ovalada) (**Figuras 61 y 62**).

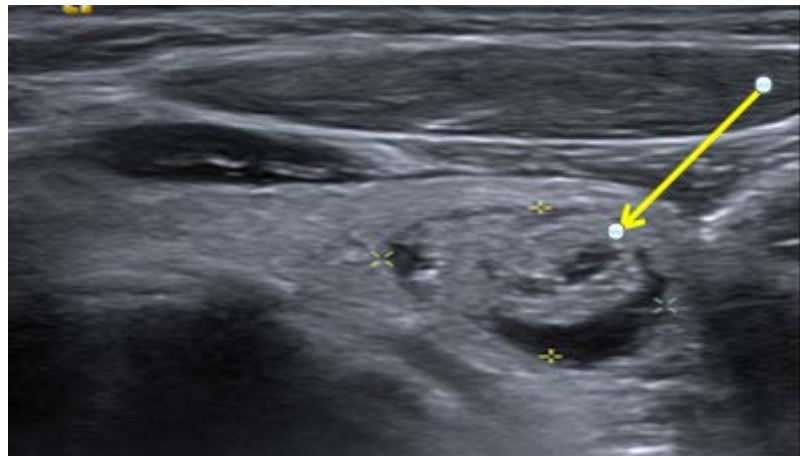


Figura 61. Nódulo con morfología “más ancha que alta”, ya que su diámetro mayor es paralelo a la piel, adoptando una morfología ovalada, con un ratio diámetro transversal/diámetro anteroposterior >1 . Nódulo adenomatoide.

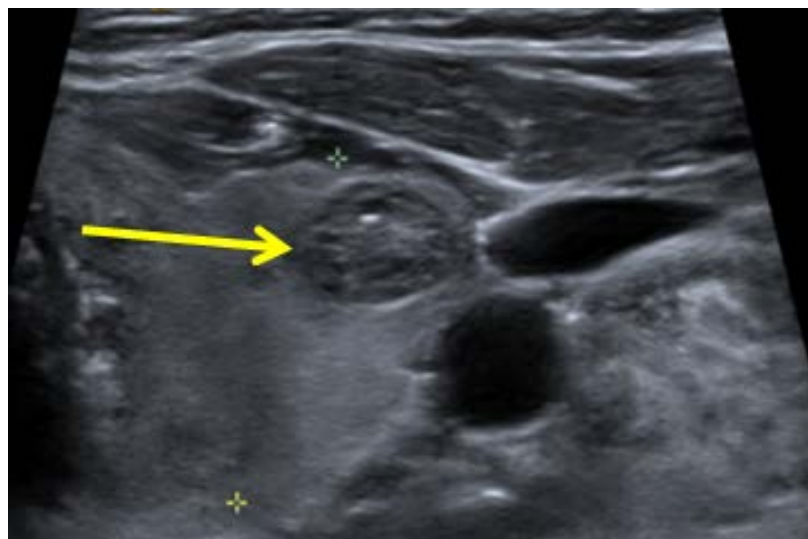


Figura 62. Nódulo con morfología “más ancha que alta”, ya que su diámetro mayor es paralelo a la piel, adoptando una morfología ovalada, con un ratio diámetro transversal/diámetro anteroposterior >1 . Nódulo coloide.

Si el eje mayor es perpendicular a la piel, con un ratio entre el diámetro anteroposterior/transversal >1 , se trata de un nódulo “más alto que ancho” (morfología no ovalada) (Figuras 63 y 64).



Figura 63. Nódulo con ratio entre el diámetro anteroposterior/transversal >1 , morfología “más alta que ancha”. Carcinoma papilar.

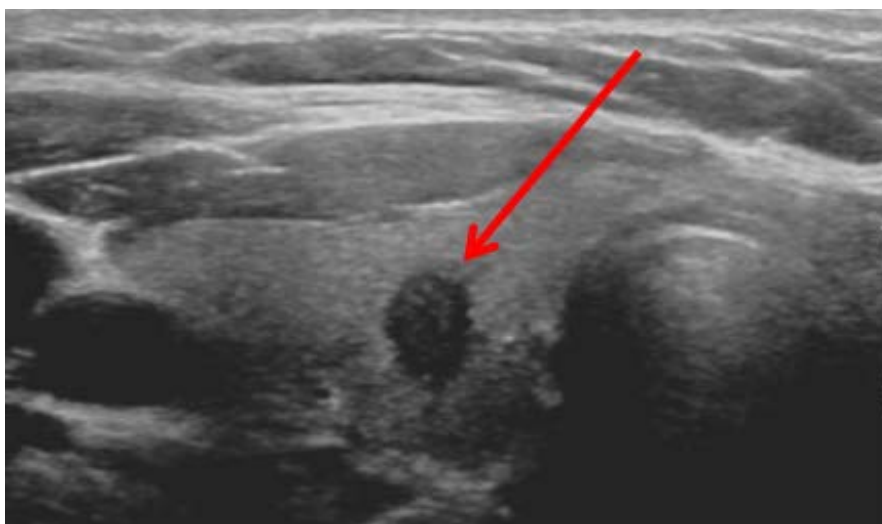


Figura 64. Nódulo hipoecoico de diámetro mayor perpendicular a la piel, “más alto que ancho”. Carcinoma papilar.

2.4.2.1.4. Nódulo dominante en bocio multinodular (BMN).

Cuando el nódulo a estudio se encuentra en un tiroides multinodular y agrandado (diámetro antero-posterior de los lóbulos tiroideos $>2\text{cm}$). El nódulo es de similares características ecográficas al resto de nódulos pero de mayor tamaño (**Figura 65**).

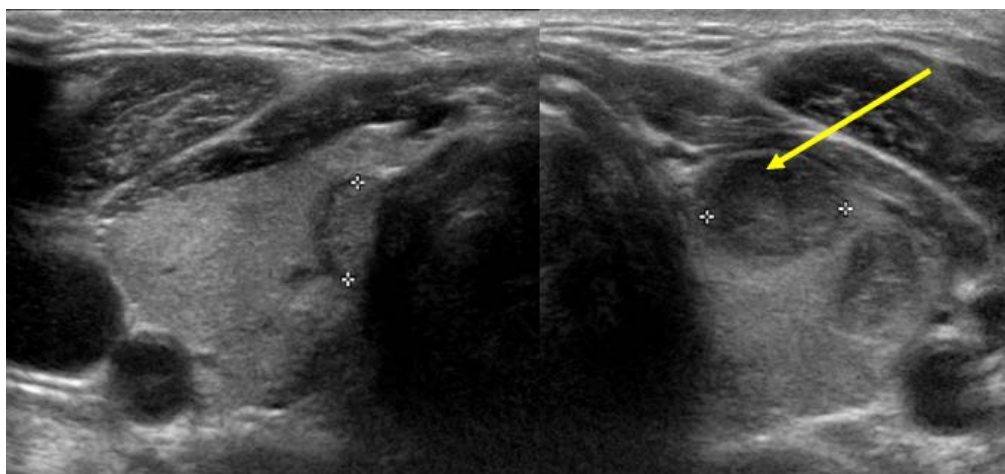


Figura 65. Nódulo dominante en BMN (nódulos con resto de características ecográficas similares), al que se le realizó PAAF (flecha amarilla). Nódulo coloide.

2.4.2.1.5. Más de un nódulo intratiroideo a estudio sin BMN.

Cuando el nódulo a estudio se encuentra en un tiroides multinodular y de tamaño normal (diámetro antero-posterior de los lóbulos tiroideos $<2\text{cm}$). El nódulo es de similares características ecográficas al resto de nódulos pero de mayor tamaño (**Figuras 66 y 67**).

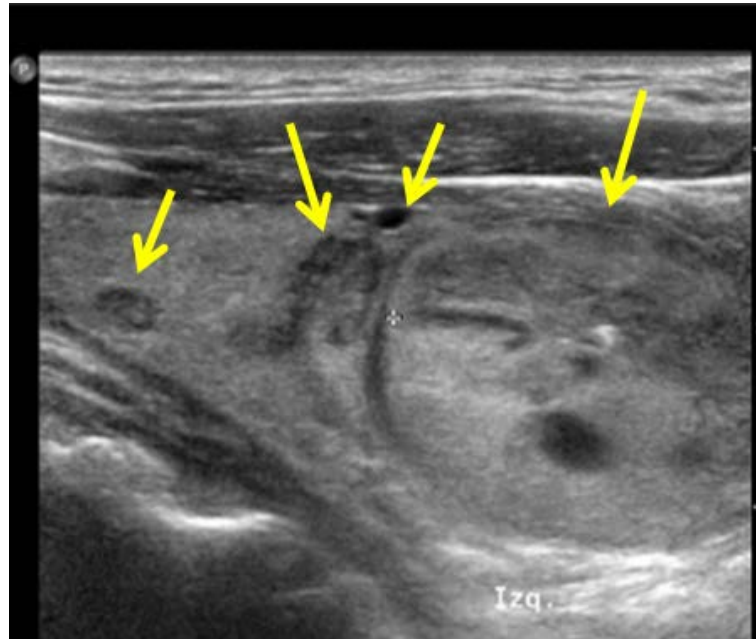


Figura 66. Varios nódulos intratiroideos de similares características ecográficas, sin aumento de tamaño del tiroides. Se realizó PAAF del de mayor tamaño. Nódulo coloide.

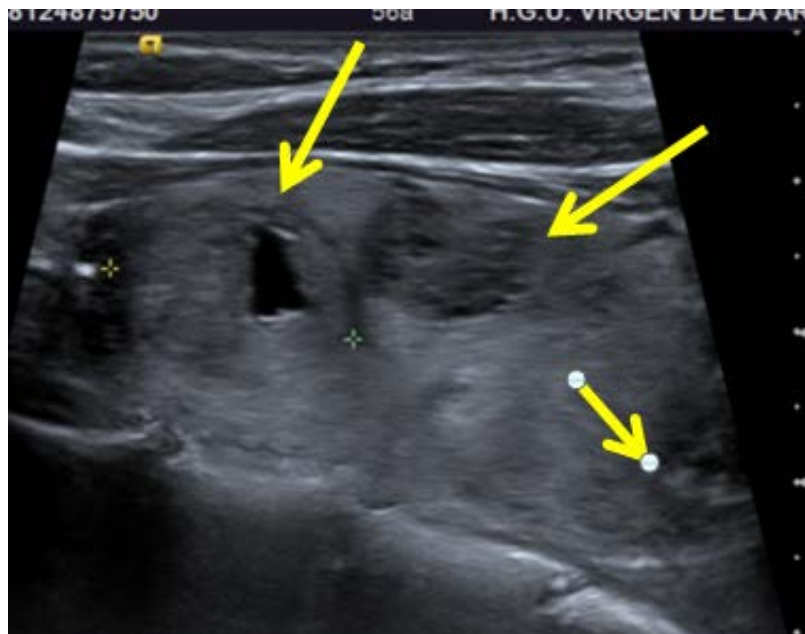


Figura 67. Varios nódulos intratiroideos de similares características ecográficas, sin aumento de tamaño del tiroides. Se realizó PAAF del de mayor tamaño. Nódulo coloide.

2.4.2.1.6. Presencia de halo.

Se define el halo como un fino anillo hipoeicoico rodeando un nódulo tiroideo. Representa una pseudocápsula fibrosa, infiltrado inflamatorio o parénquima comprimido. (Figuras 68 y 69).

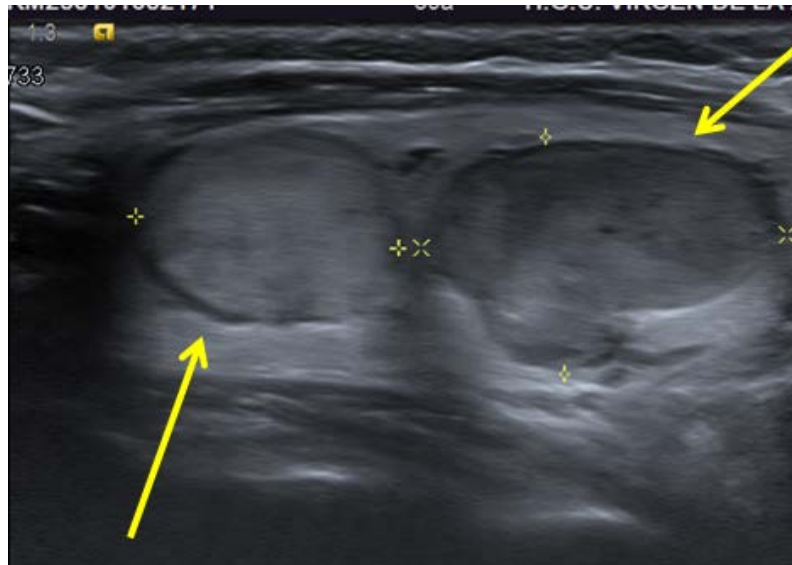


Figura 68. Dos nódulos con halos alrededor. Hiperplasia nodular de tiroides.

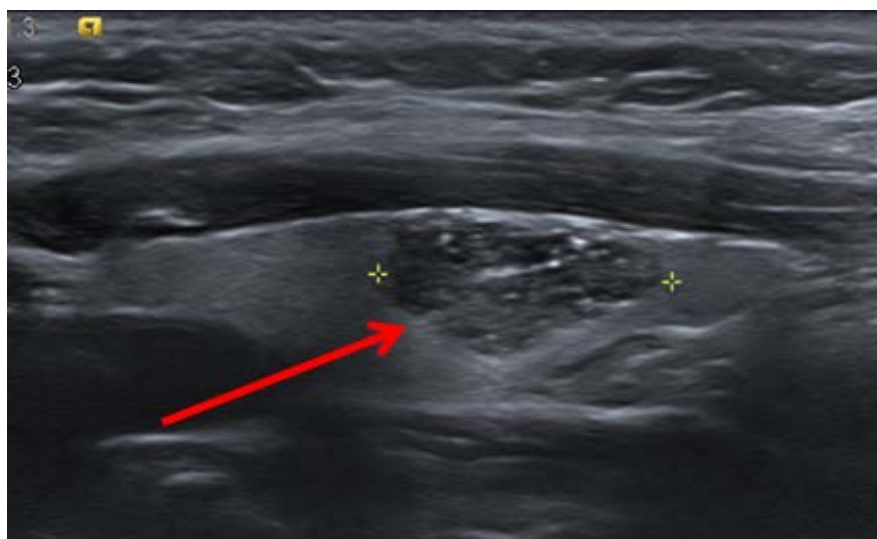


Figura 69. Nódulo sin halo. Nódulo coloide.

Cuando se detecta halo se valora también su grosor y morfología.

2.4.2.1.7. Grosor del halo.

Se mide en milímetros (Figuras 70 y 71).

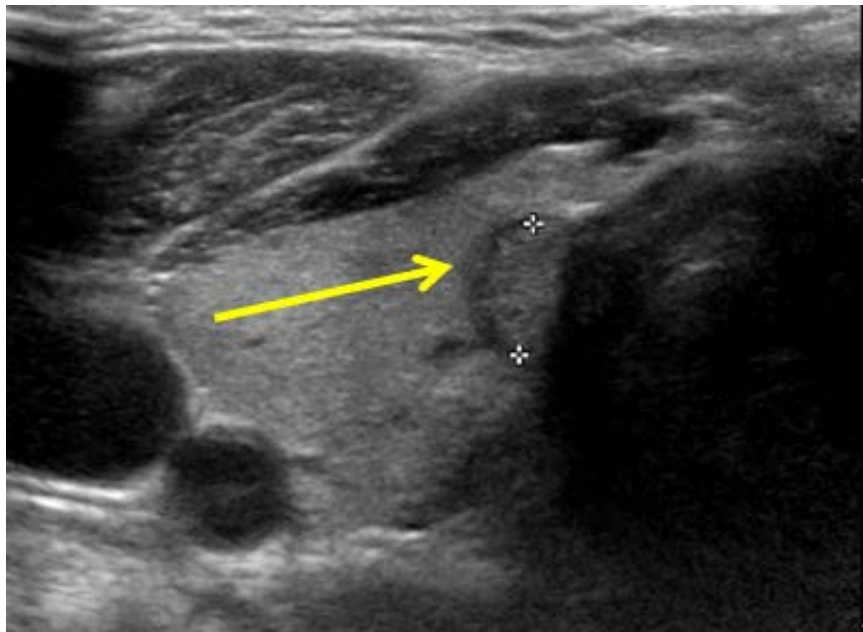


Figura 70. Halo de 1,1mm. Nódulo coloide.



Figura 71. Halo de 0,6mm. Adenoma folicular.

2.4.2.1.8. Morfología del halo.

Hay dos categorías:

- El halo regular u homogéneo se define como de bordes lisos y continuos (**Figura 72**).

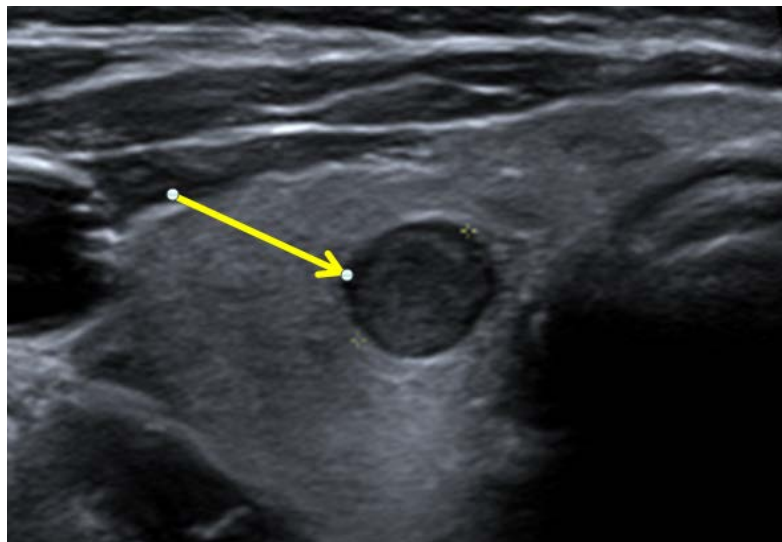


Figura 72. Nódulo con halo regular, con bordes lisos y continuos. Adenoma de células de Hürthle.

- El halo irregular o heterogéneo se define como de bordes irregulares y discontinuos (**Figura 73**).

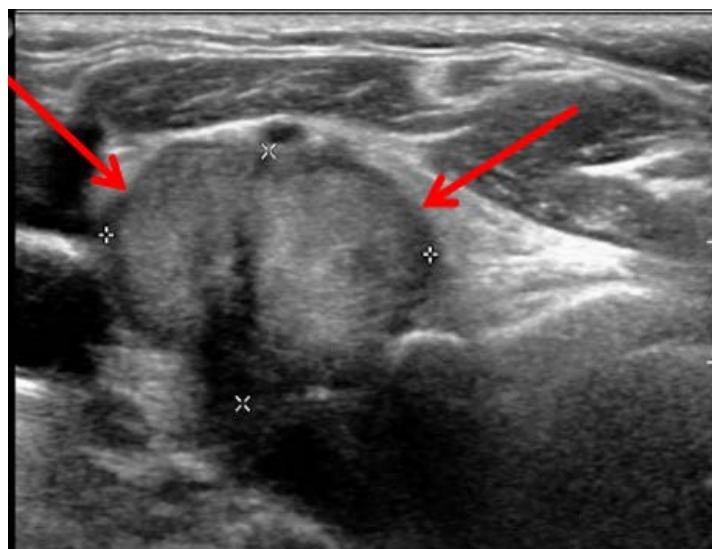


Figura 73. Nódulo con halo irregular y discontinuo. Carcinoma papilar.

2.4.2.1.9. Tamaño del nódulo.

Se toman las medidas del eje mayor por el eje menor en centímetros (**Figuras 74 y 75**).

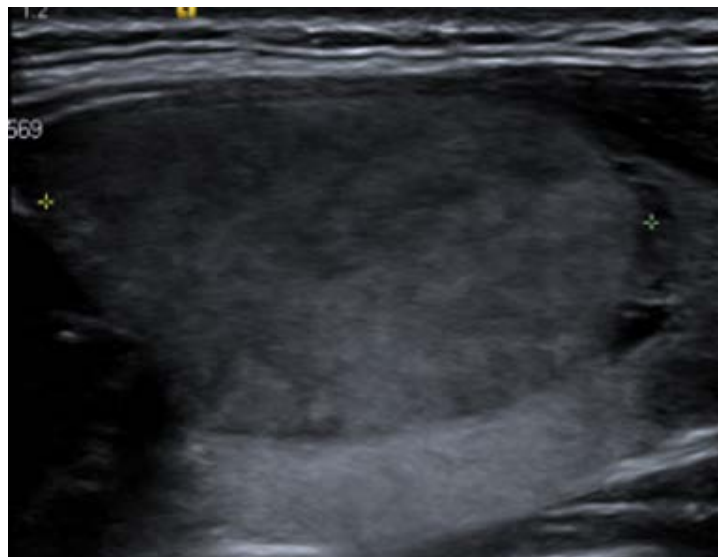


Figura 74. Nódulo hipoeoico en el que se mide el eje mayor, en el plano longitudinal (entre los marcadores).
Neoplasia folicular.

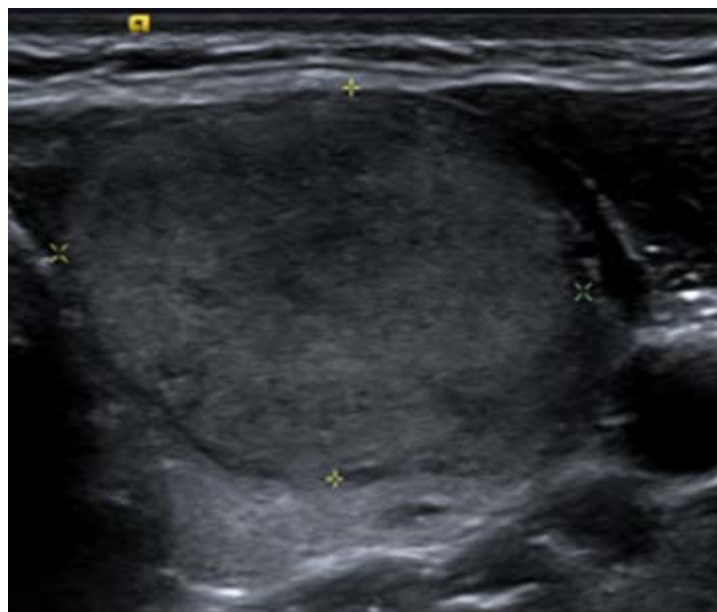


Figura 75. Mismo nódulo de la figura 75. Se toma la medida del diámetro menor, en este caso en el plano coronal.

2.4.2.1.10. Ecogenicidad del nódulo.

Se valora la porción sólida del nódulo respecto al parénquima tiroideo.

- Hiperecoico. Nódulo de mayor ecogenicidad que el parénquima tiroideo adyacente (Figuras 76 y 77).

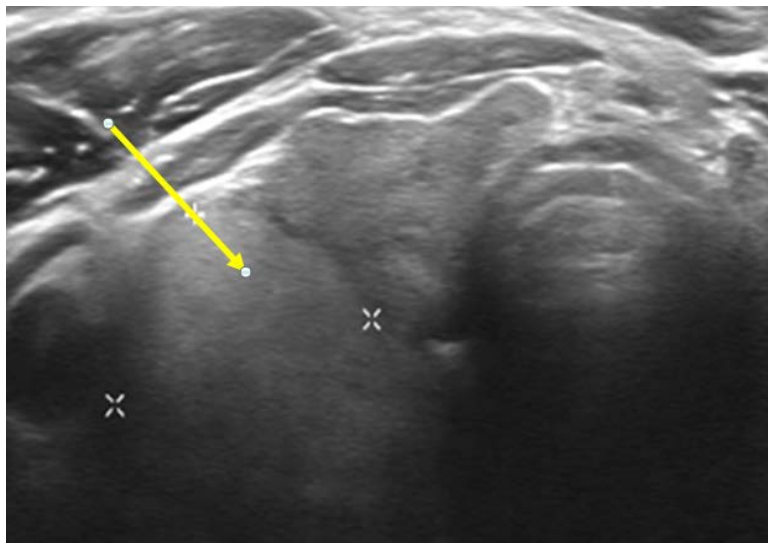


Figura 76. Nódulo de mayor ecogenicidad (hiperecoico) respecto al parénquima tiroideo. Nódulo hiperplásico.

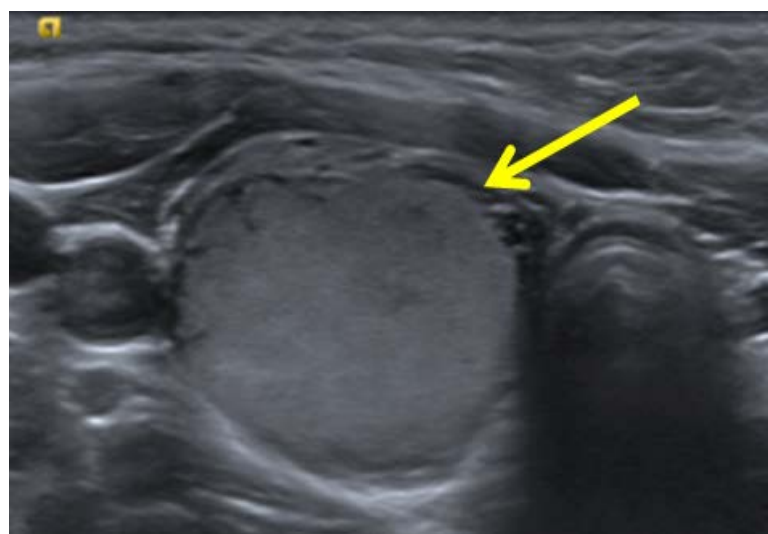


Figura 77. Nódulo de mayor ecogenicidad (hiperecoico) respecto al parénquima tiroideo. Nódulo adenomatoide.

- Isoecoico. Nódulo de similar ecogenicidad que el parénquima tiroideo adyacente (Figuras 78 y 79).

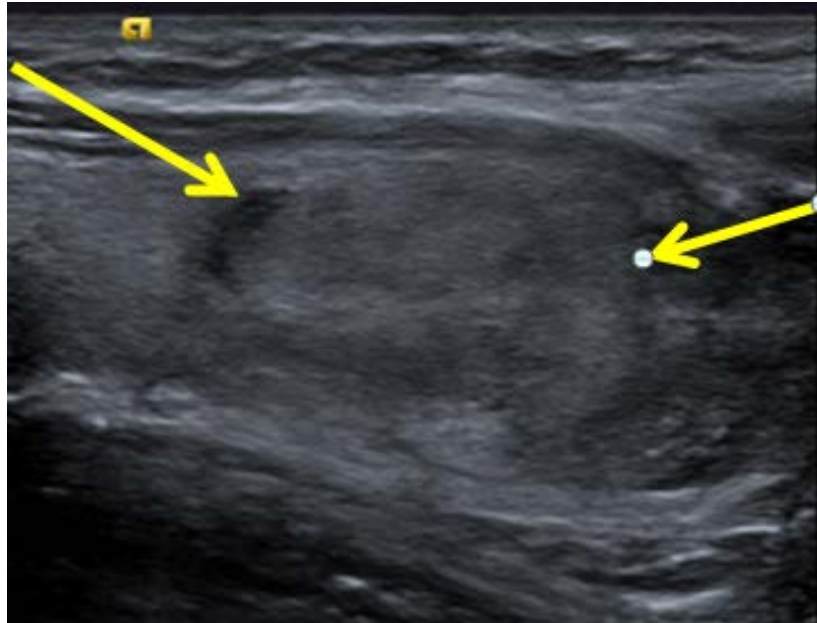


Figura 78. Nódulo de similar ecogenicidad (isoecoico) respecto al parénquima tiroideo. Nódulo coloide.

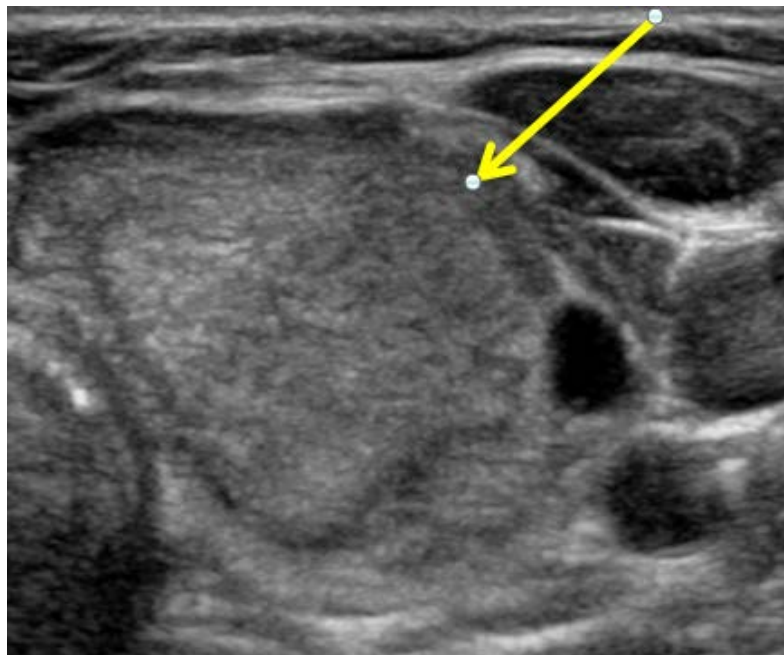


Figura 79. Nódulo de similar ecogenicidad (isoecoico) respecto al parénquima tiroideo. Nódulo coloide.

- Hipoecoico. Nódulo de menor ecogenicidad que el parénquima tiroideo adyacente (Figuras 80 y 81).

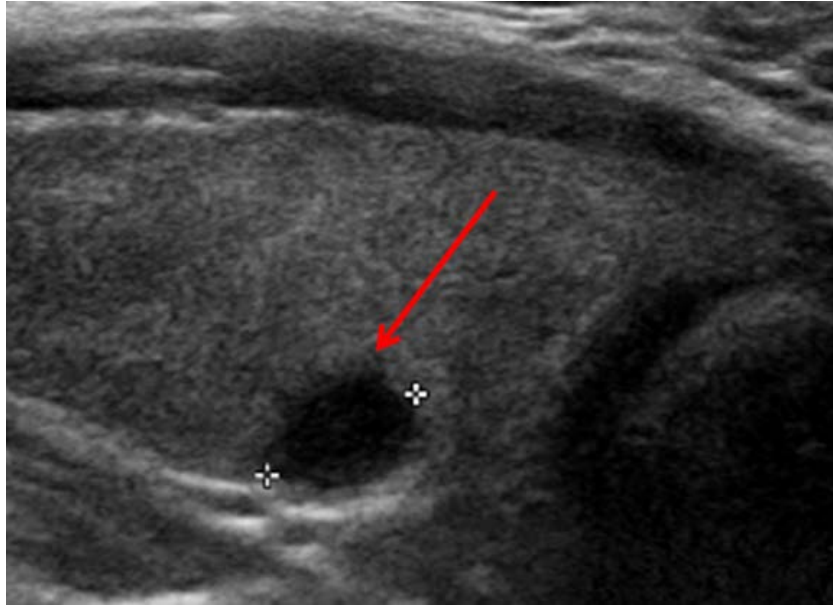


Figura 80. Nódulo de menor ecogenicidad (hipoecoico) respecto al parénquima tiroideo. Carcinoma papilar.

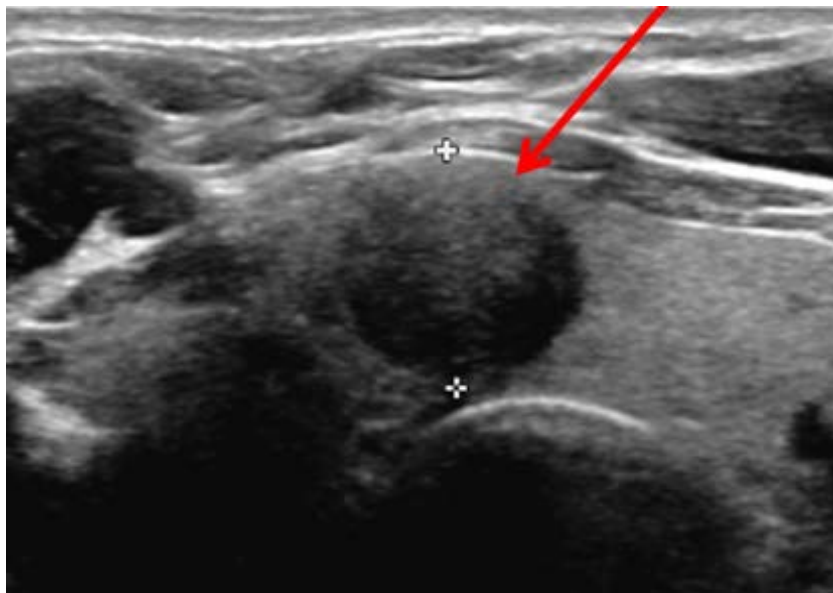


Figura 81. Nódulo de menor ecogenicidad (hipoecoico) respecto al parénquima tiroideo. Nódulo coloidal.

- Complejo-heterogéneo. Nódulo que muestra componentes de varias ecogenicidades con respecto al parénquima tiroideo, sin predominio claro de ninguna ecogenicidad (Figuras 82 y 83).

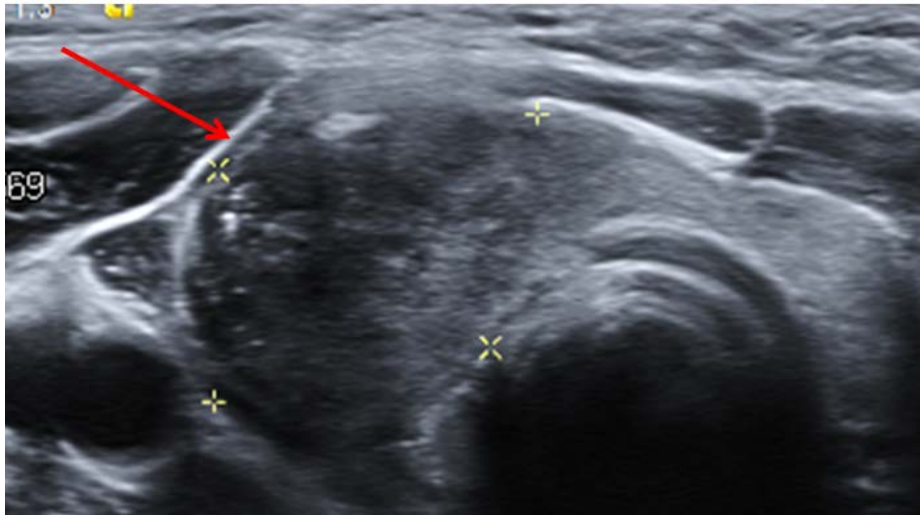


Figura 82. Nódulo de ecoestructura compleja-heterogénea. Foco de tiroiditis subaguda.



Figura 83. Nódulo de ecoestructura compleja-heterogénea. Nódulo coloidal.

2.4.2.1.11. Hallazgos acústicos posteriores al nódulo.

Podemos encontrar:

- Refuerzo acústico posterior. Cuando se encuentra un aumento de la delimitación de la pared posterior del nódulo debido a un mayor paso de ondas sonoras (**Figuras 84 y 85**).

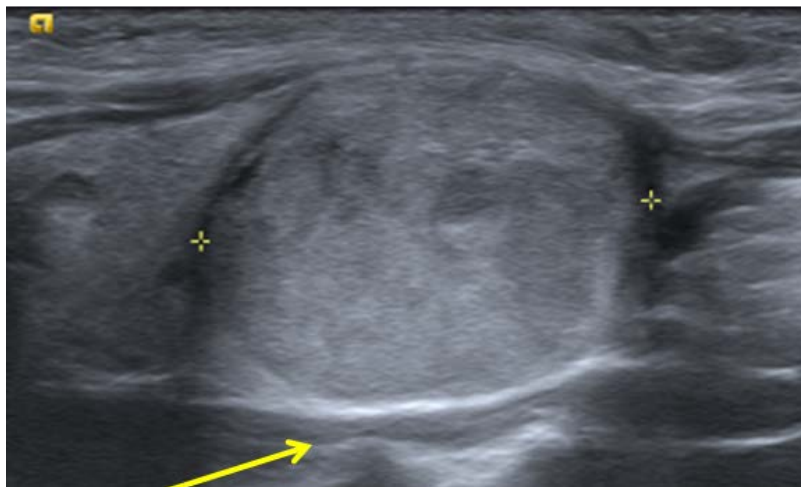


Figura 84. Nódulo isoecoico con refuerzo acústico posterior. Nódulo coloide.

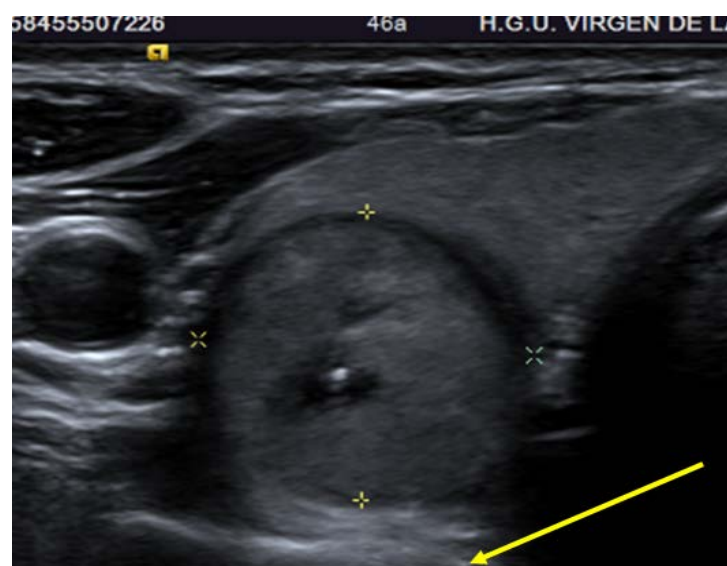


Figura 85. Nódulo isoecoico con refuerzo acústico posterior, con gran delimitación de la pared posterior. Nódulo coloide.

- Sombra acústica posterior. Cuando los bordes de la pared no se delimitan bien debido a que no hay un paso adecuado de las ondas sonoras a través de la pared. (Figuras 86 y 87).



Figura 86. Nódulo de ecogenicidad heterogénea con focos de sombra acústica posterior, con zonas de la pared que no se pueden discernir adecuadamente. Carcinoma papilar.



Figura 87. Nódulo hipoeoico con microcalcificaciones y zonas de sombra posterior desde los márgenes del nódulo, no pudiendo delimitar bien el contorno de la pared posterior. Carcinoma papilar.

- Sin hallazgos acústicos posteriores. Cuando no encontramos claros hallazgos en la pared (ni aumento ni disminución de sus bordes) (**Figuras 88 y 89**).

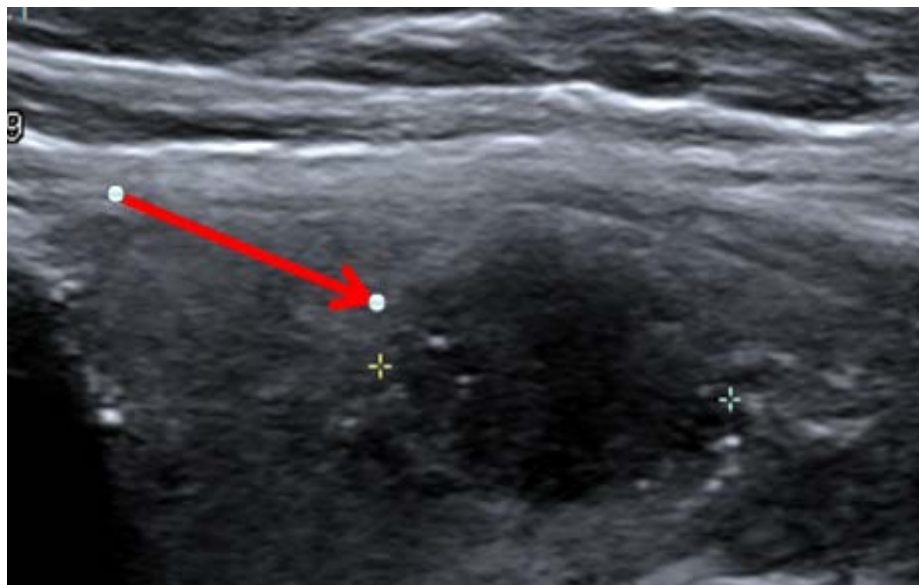


Figura 88. Nódulo hipoeicoico sin hallazgos acústicos posteriores, ya que no hay ni aumento ni disminución de la delimitación de la pared. Carcinoma papilar.

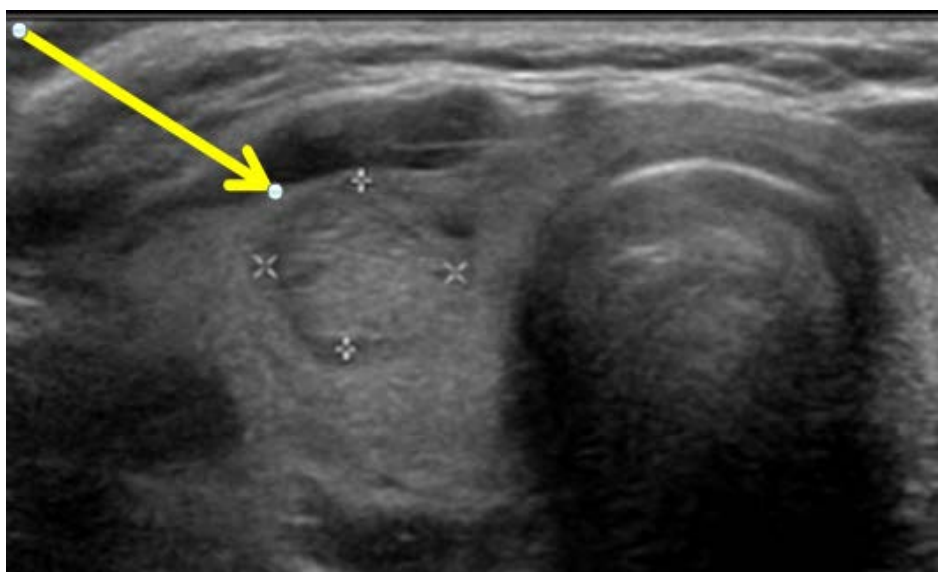


Figura 89. Nódulo isoecoicoico sin hallazgos acústicos posteriores (ni aumento ni disminución de la definición de los bordes del nódulo). Nódulo adenomatoide.

2.4.2.1.12. Calcificaciones.

Hay tres posibilidades:

- Microcalcificaciones: focos puntiformes hiperecoicos $\leq 2\text{mm}^{105}$, con o sin sombra acústica posterior^{33,106} (**Figuras 90 y 91**).

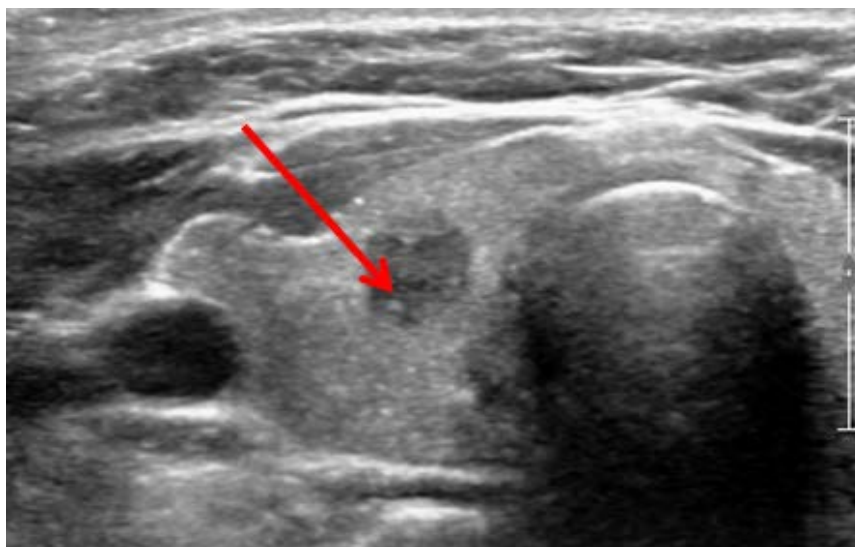


Figura 90. Nódulo hipoeico con microcalcificaciones en su interior. Carcinoma papilar.

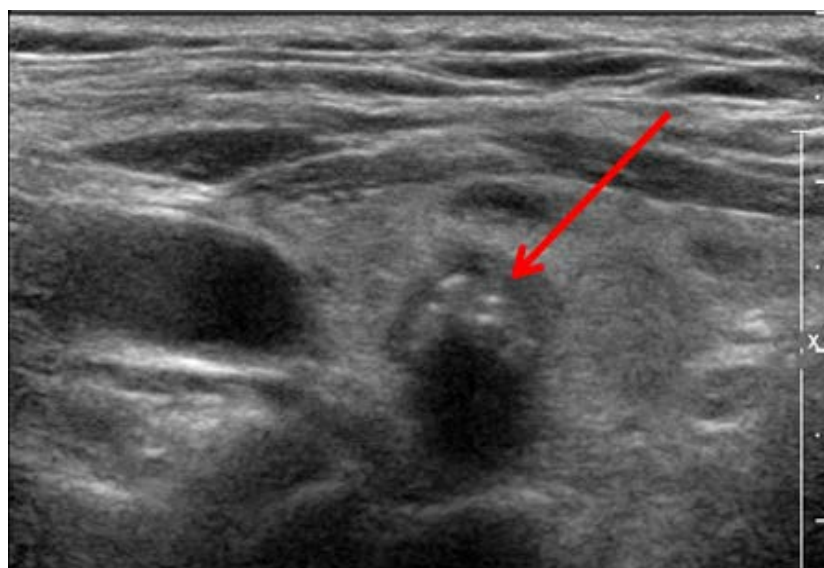


Figura 91. Nódulo hipoeico con microcalcificaciones en su interior. Carcinoma papilar.

- Macrocalcificaciones: cuando las calcificaciones son $> 2\text{mm}$ (**Figuras 92 y 93**).

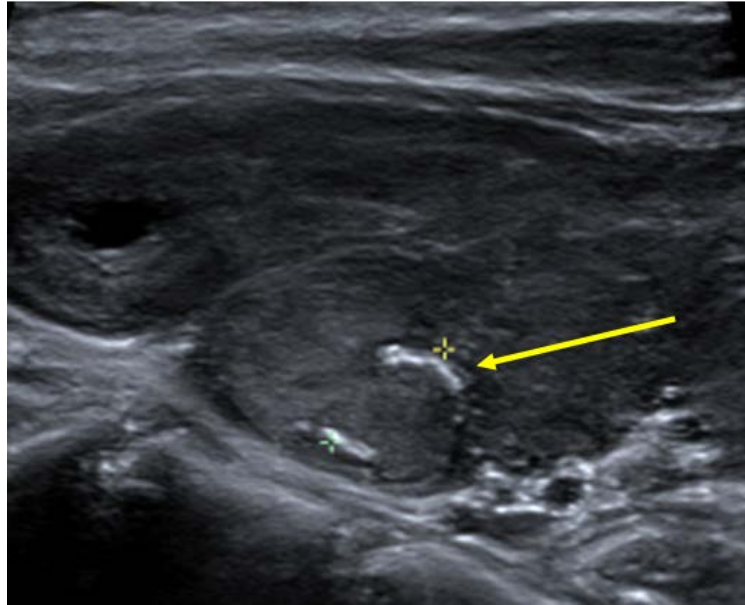


Figura 92. Macrocalcificaciones. Nódulo isoeocico con focos de macrocalcificación lineal en su interior.
Adenoma folicular.

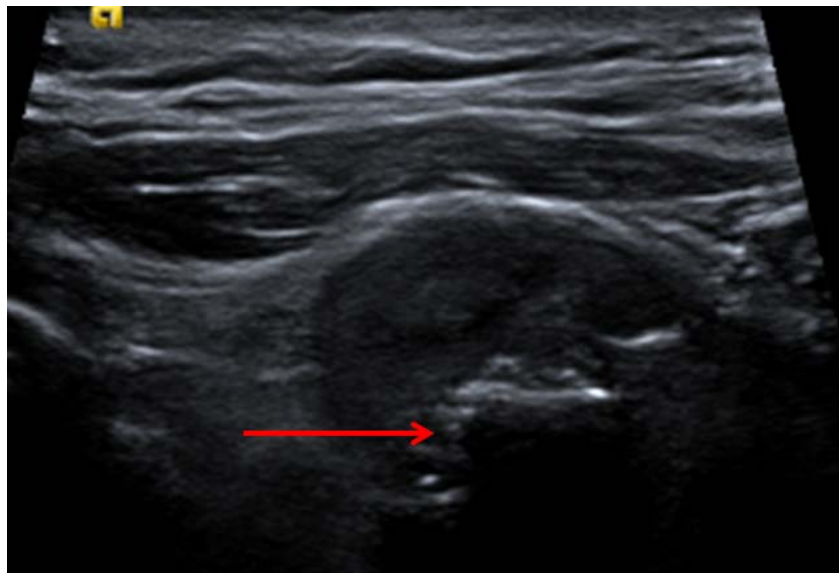


Figura 93. Macrocalcificación. Nódulo hipoeocico con macrocalcificación en su interior, la cual produce gran sombra acústica posterior. Carcinoma papilar patrón folicular.

- No se detectan calcificaciones: no se observa ningún tipo de calcificación (**Figura 94**).

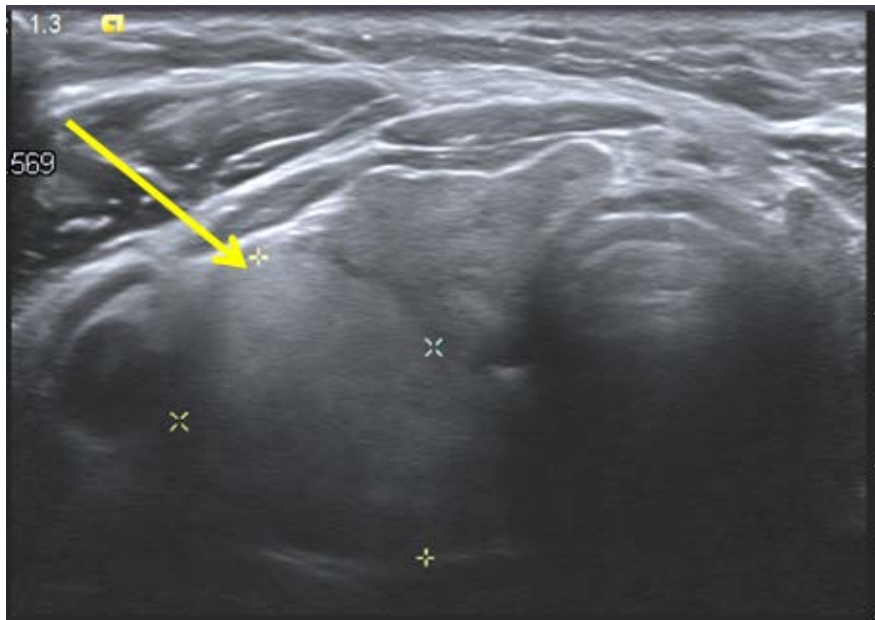


Figura 94. Nódulo hiperecoico sin calcificaciones. Nódulo hiperplásico.

2.4.2.1.13. Presencia de coloide espeso.

Se define la existencia de coloide espeso dentro del nódulo si se detectan pequeños focos hiperecoicos con artefacto posterior de reverberación “en cola de cometa” (**Figuras 95 y 96**).

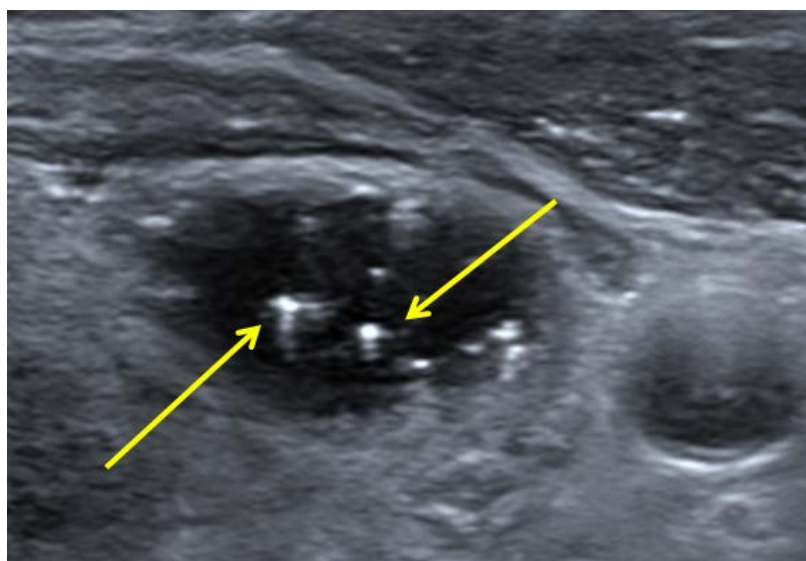


Figura 95. Nódulo anecoico con focos de coloide espeso en su interior. Nódulo coloide.

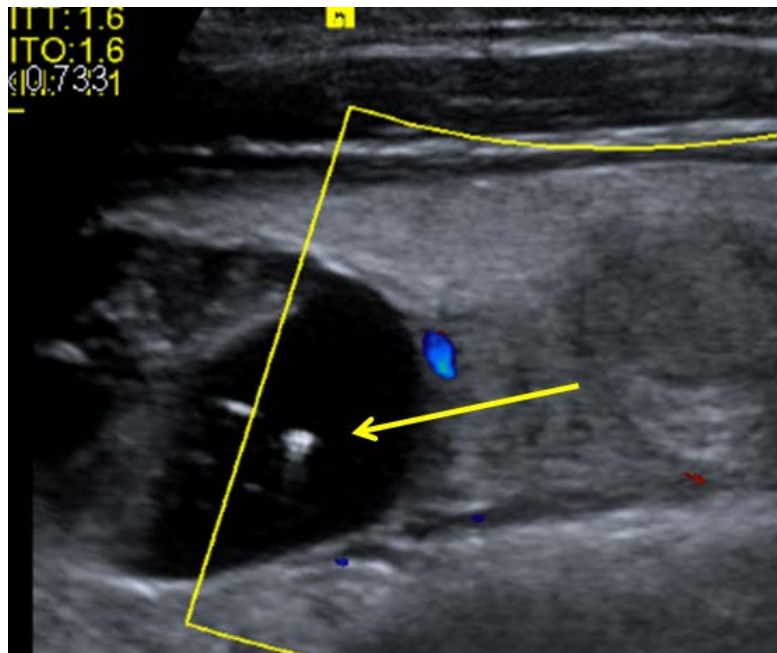


Figura 96. Nódulo anecoico con focos de coloide espeso en su interior. Nódulo coloide.

2.4.2.1.14. Localización del nódulo en el tiroides.

Hemos dividido la localización del nódulo en:

- Tercio superior (**Figura 97**).

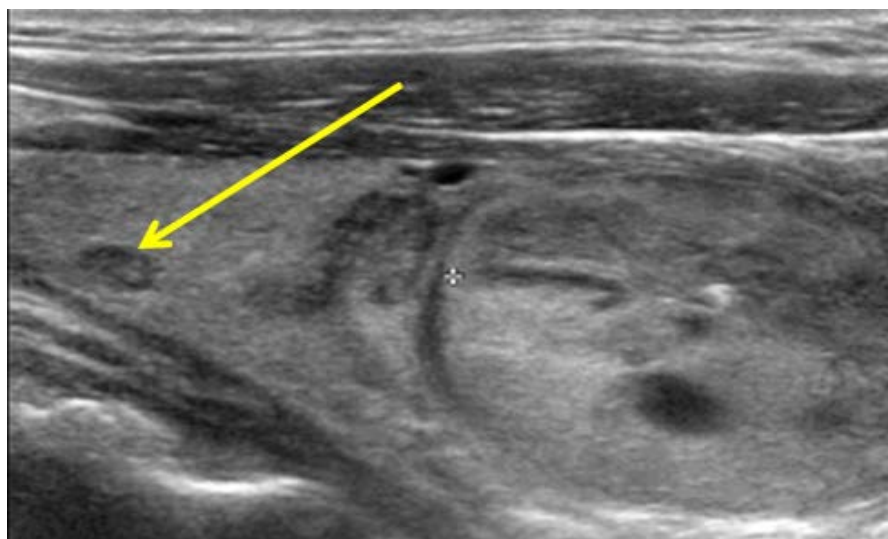


Figura 97. Nódulo en el tercio superior del lóbulo tiroideo derecho. Nódulo coloide.

- Tercio medio (**Figura 98**).

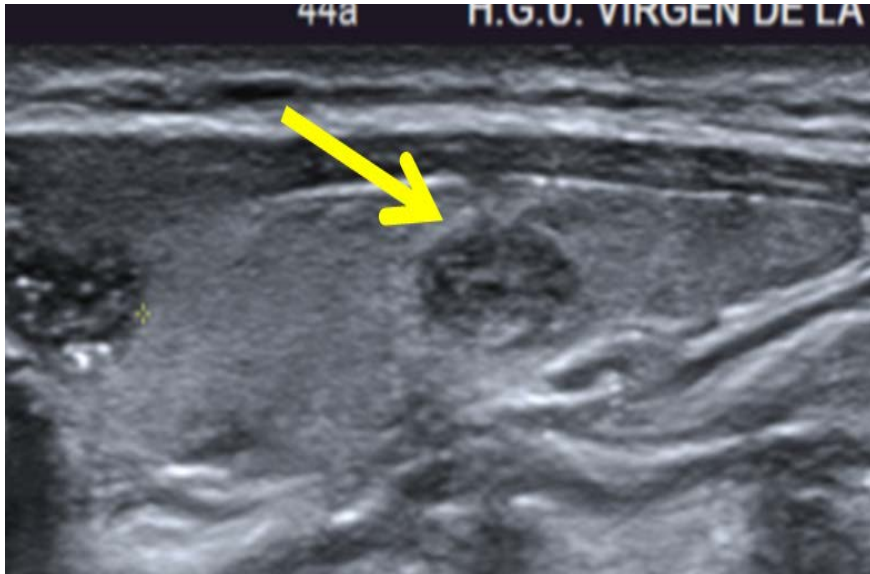


Figura 98. Nódulo en el tercio medio del lóbulo tiroideo derecho. Nódulo coloide.

- Tercio inferior (**Figura 99**).

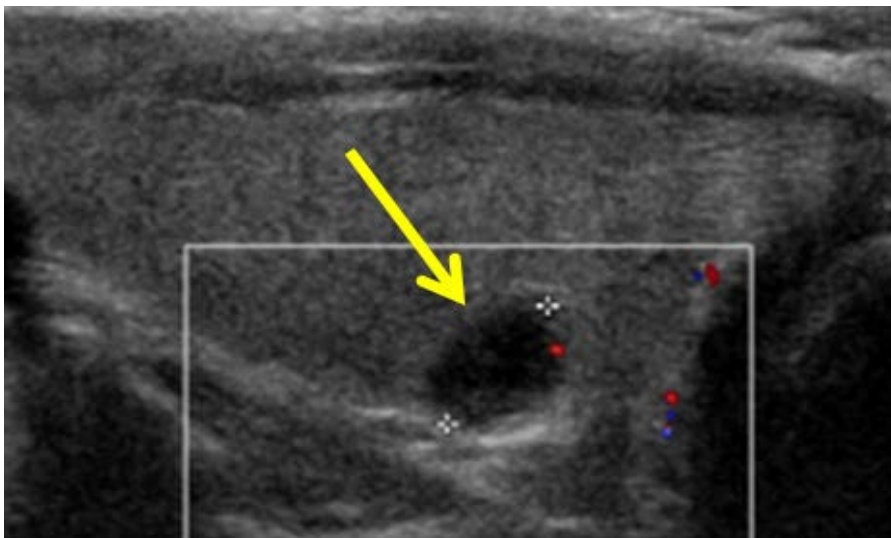


Figura 99. Nódulo en el tercio inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. Carcinoma papilar.

- Ocupa más de un tercio (**Figura 100**).

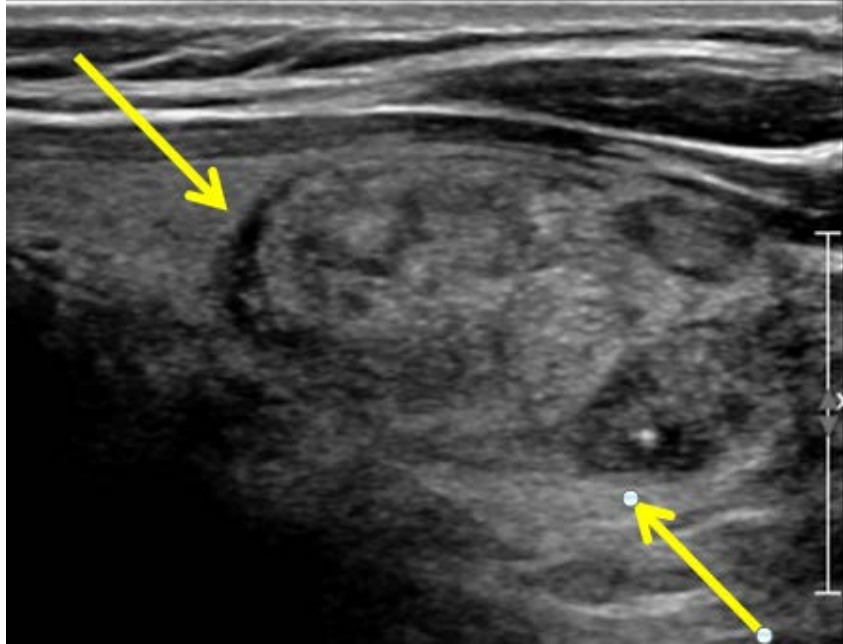


Figura 100. Nódulo que ocupa los tercios inferior, medio y parte del superior del lóbulo tiroideo derecho. Nódulo coloide.

2.4.2.2. VARIABLES ECOGRÁFICAS EN DOPPLER COLOR, ENERGÍA Y PULSADO.

2.4.2.2.1. Vascularización detectable en el nódulo con Doppler color.

- Se estudia si se detecta cualquier tipo de vascularización en el nódulo (**Figuras 101 y 102**).

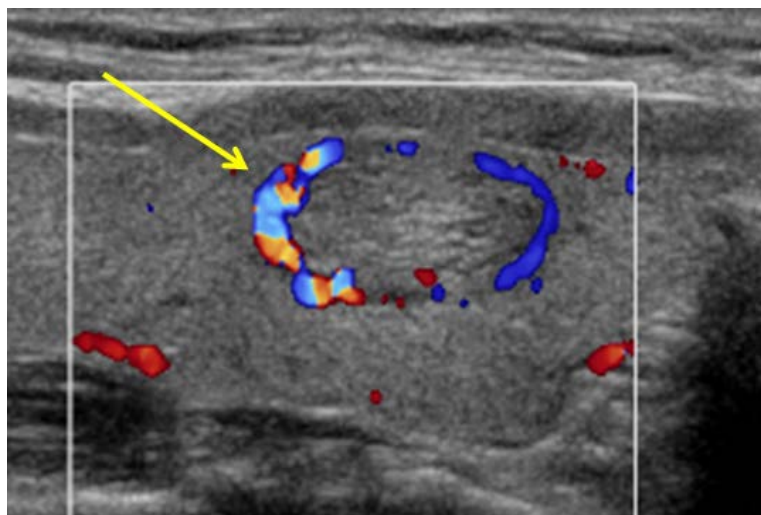


Figura 101. Estudio con Doppler color. Nódulo en el que SÍ se detecta vascularización. Nódulo adenomatoide.

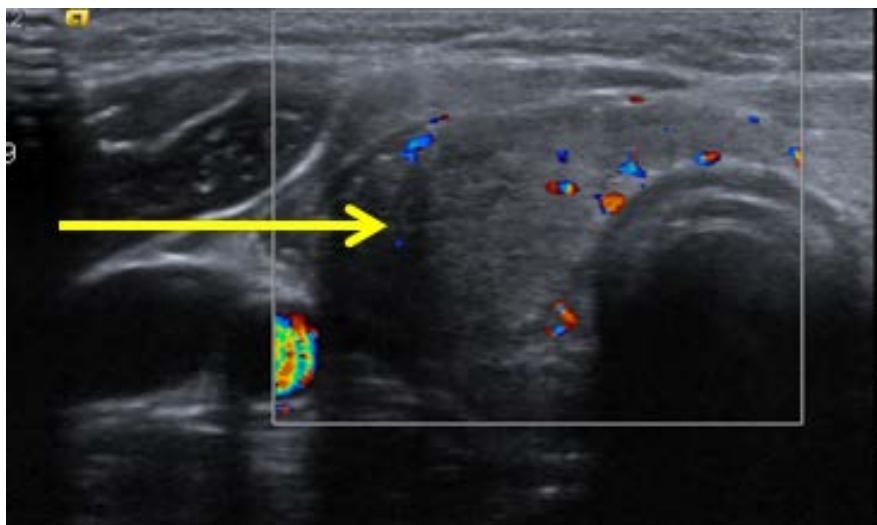


Figura 102. Estudio con Doppler color. Nódulo en el que SÍ se detecta vascularización. Foco de tiroiditis subaguda.

- O por el contrario, si no se detecta ningún tipo de vascularización (**Figura 103**).

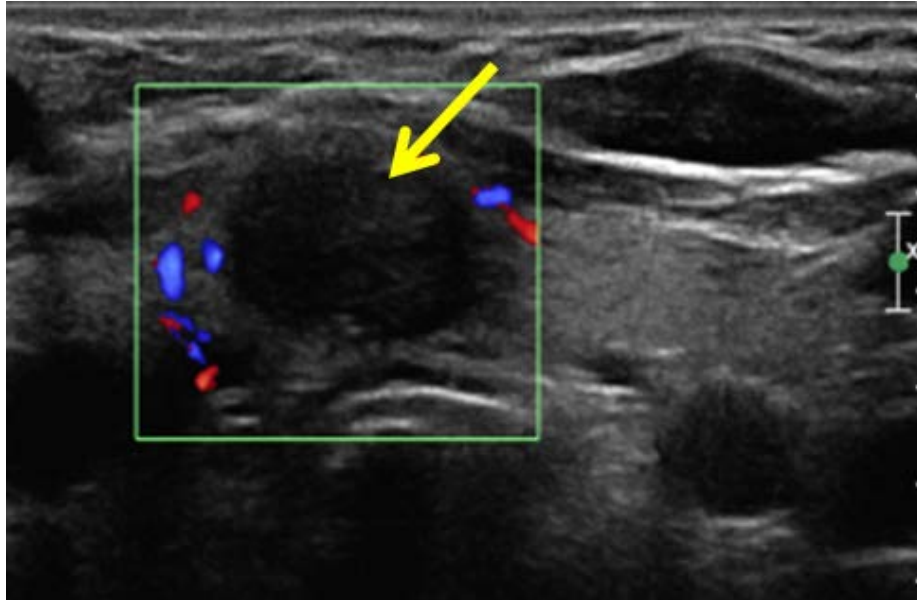


Figura 103. Estudio con Doppler color. Nódulo en el que NO se detecta vascularización. Nódulo coloide.

2.4.2.2.2. Características de los vasos intranódulo con Doppler color

Se valora cómo se distribuyen los vasos dentro del nódulo:

- Vasos rectos desde la periferia al centro. Los vasos se introducen al interior del nódulo desde la periferia con una morfología de aspecto recto, lineal (**Figuras 104 y 105**).

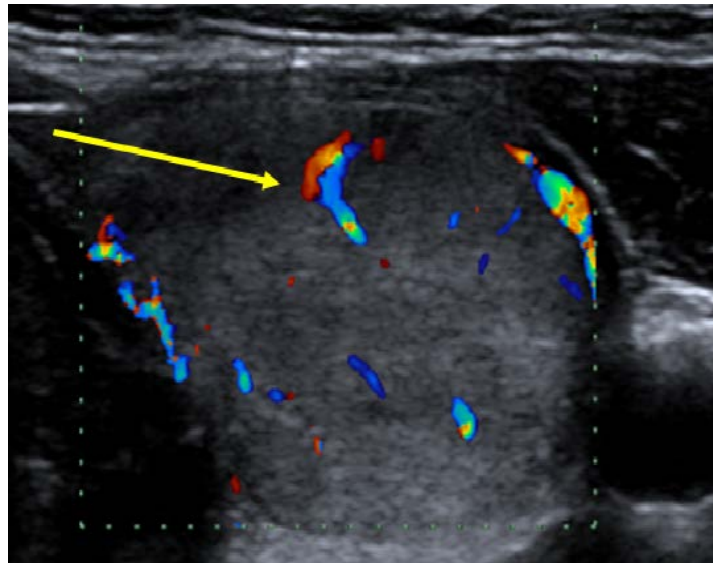


Figura 104. Estudio con Doppler color. Nódulo con distribución de los vasos intranódulo rectos desde la periferia al centro. Adenoma folicular.

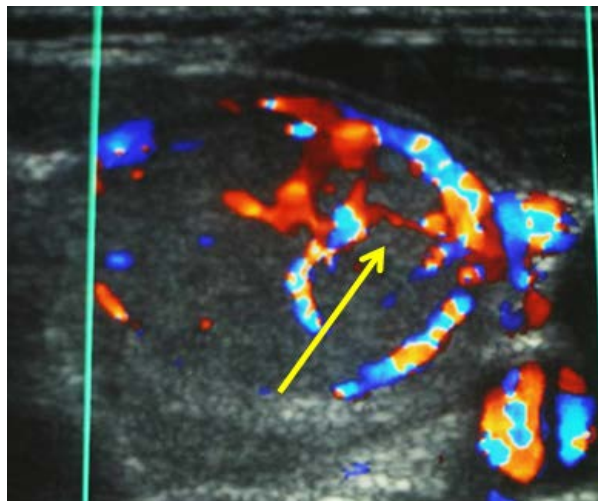


Figura 105. Estudio con Doppler color. Nódulo con con distribución de los vasos rectos desde la periferia al centro. Otro adenoma folicular.

- Distribución caótica. Los vasos se distribuyen de forma irregular y arbitraria en el interior del nódulo (**Figuras 106 y 107**).

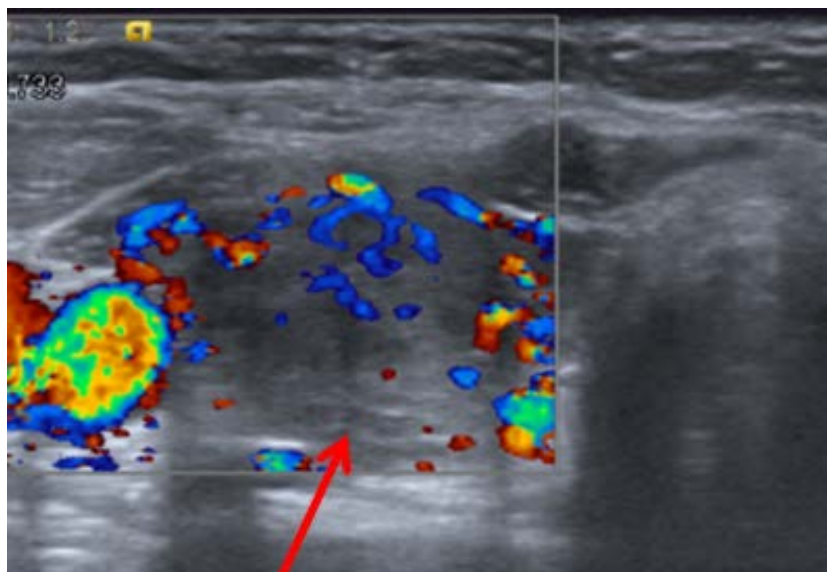


Figura 106. Nódulo con vascularización caótica e irregular intranódulo con Doppler color. Adenoma de células oncocíticas.

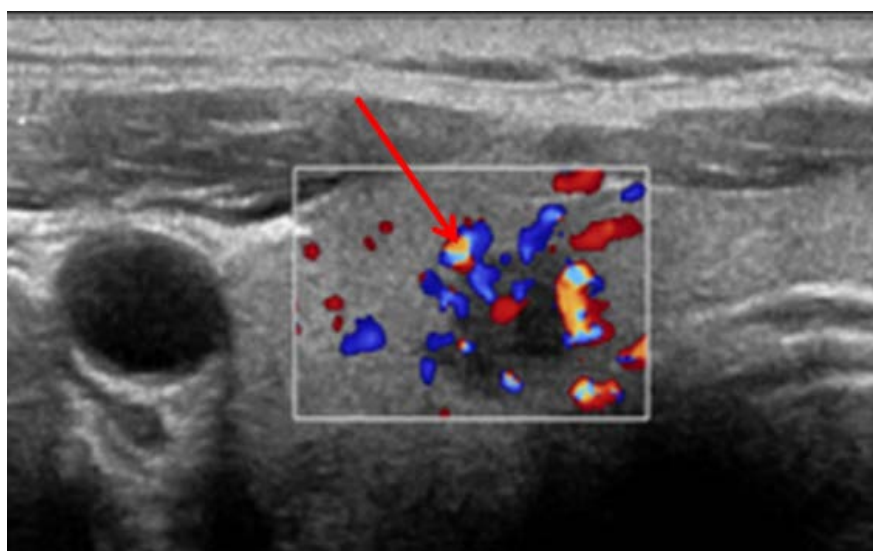


Figura 107. Nódulo con vascularización caótica e irregular intranódulo con Doppler color. Nódulo coloide.

2.4.2.2.3. Vascularización detectable en el nódulo con Doppler energía

- Se estudia si se detecta cualquier tipo de vascularización en el nódulo (**Figuras 108 y 109**).

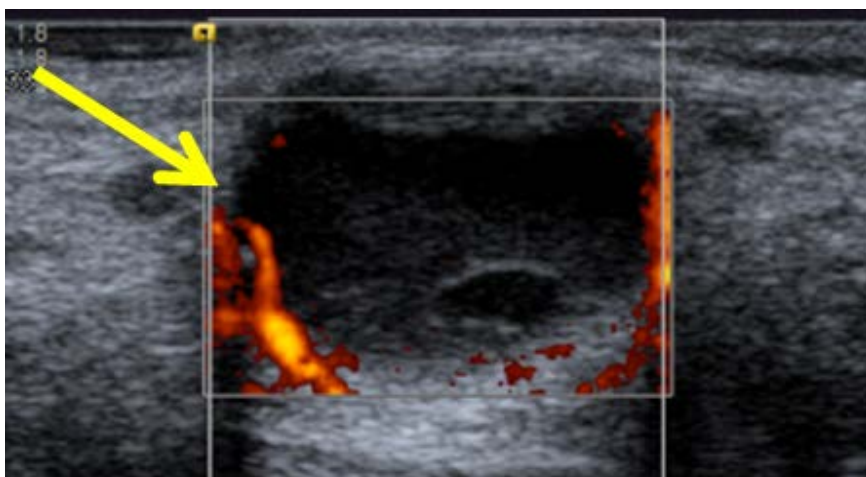


Figura 108. Estudio con Doppler energía. Nódulo en el que SÍ se detecta leve vascularización periférica. Nódulo coloide.

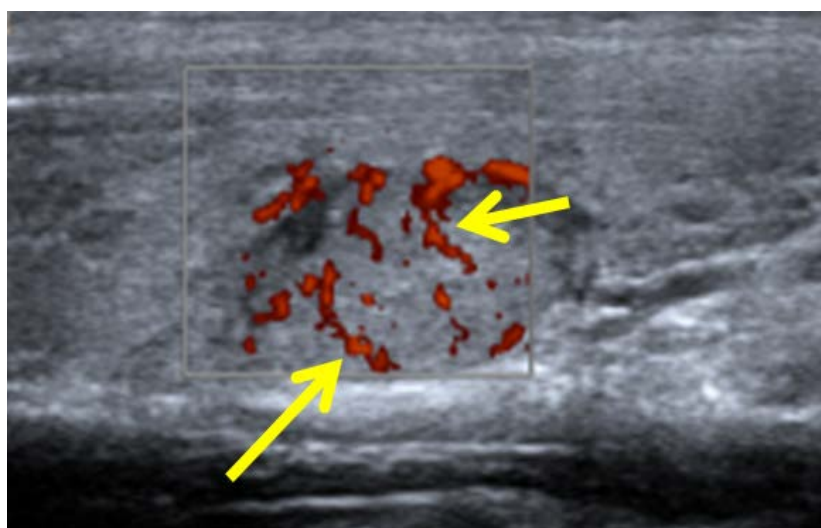


Figura 109. Estudio con Doppler energía. Nódulo en el que SÍ se detecta vascularización. Nódulo adenomatoide.

- O por el contrario, si no se detecta ningún tipo de vascularización (**Figura 110**).

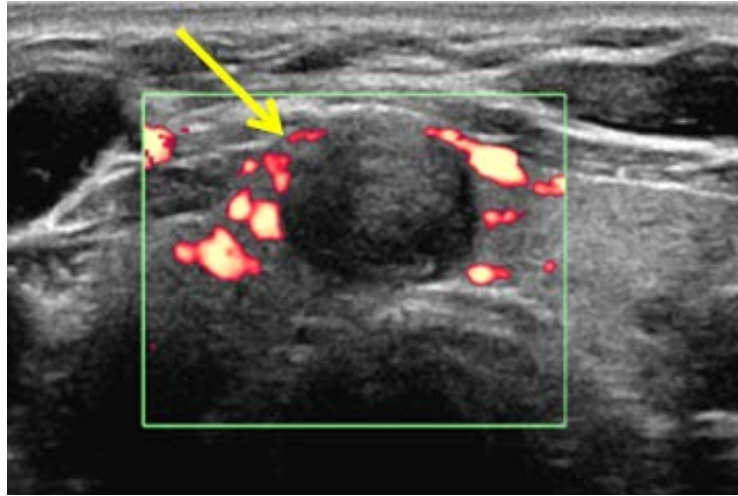


Figura 110. Estudio con Doppler energía. Nódulo en el que NO se detecta vascularización. Nódulo coloide.

2.4.2.2.4. Características de los vasos intranódulo con Doppler Energía

Se valora cómo se distribuyen los vasos dentro del nódulo:

- Vasos rectos desde la periferia al centro. Los vasos se introducen al interior del nódulo desde la periferia con una morfología de aspecto recto, lineal (**Figuras 111 y 112**).

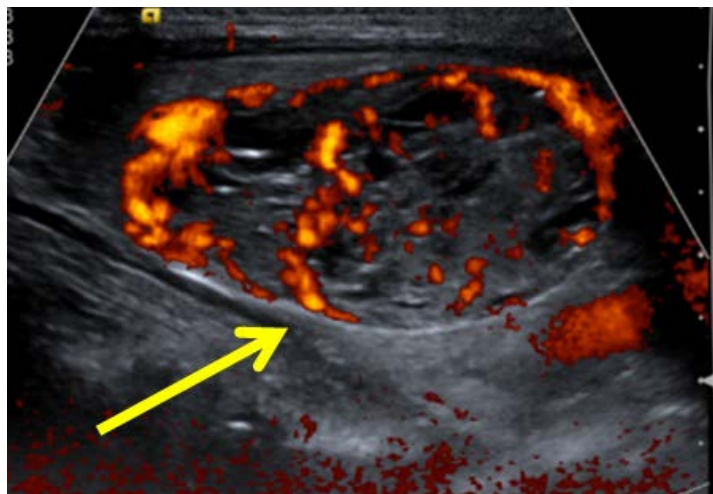


Figura 111. Estudio con Doppler energía. Nódulo con distribución de los vasos intranódulo rectos desde la periferia al centro. Nódulo coloide.

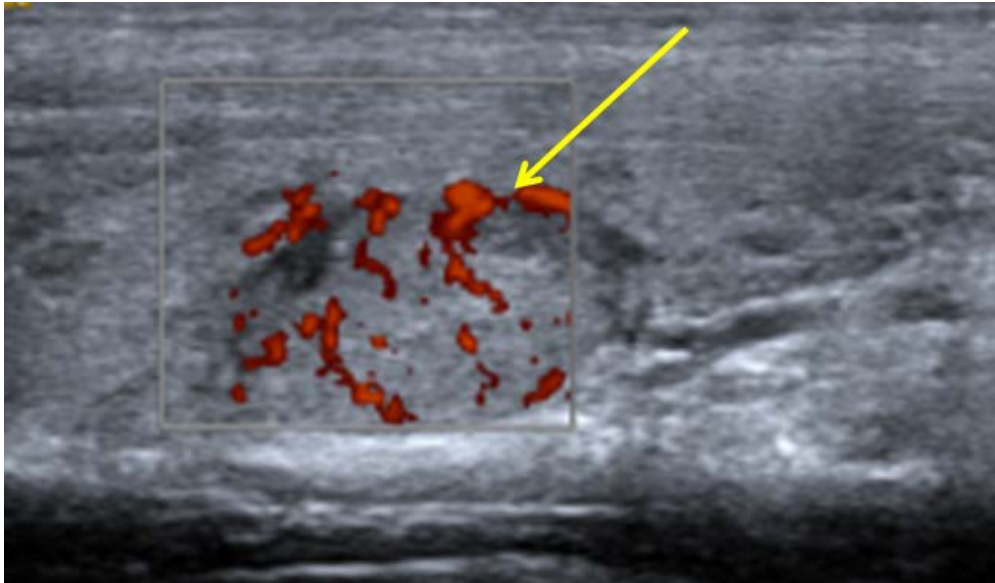


Figura 112. Estudio con Doppler energía. Nódulo con distribución de los vasos intranódulo rectos desde la periferia al centro. Nódulo adenomatoide.

- Distribución caótica. Los vasos se distribuyen de forma irregular y arbitraria en el interior del nódulo (**Figuras 113 y 114**).

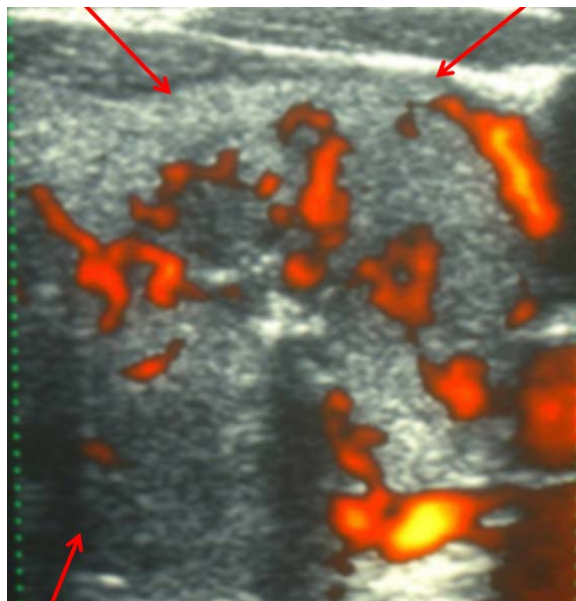


Figura 113. Estudio con Doppler energía. Nódulo con vascularización caótica intranódulo. Carcinoma papilar.

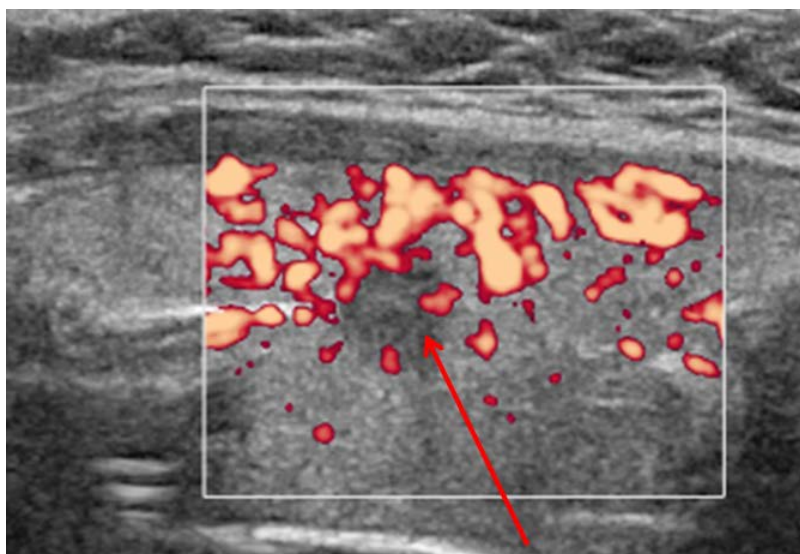


Figura 114. Estudio con Doppler energía. Nódulo con vascularización caótica intranódulo. Carcinoma papilar.

2.4.2.2.5. Variables ecográficas en modo Doppler Pulsado.

Se trata del Índice de resistencia (IR) y el Índice de pulsatilidad (IP). El análisis espectral para obtener estos dos índices se realizó en los vasos de mayor calibre, tanto de la región periférica como central, y se realizó una media de los índices obtenidos.

El Índice de Resistencia se define como la velocidad en cm/s en el pico sistólico del trazado espectral - la velocidad en cm/s en el punto mínimo de la diástole del trazado espectral /de la velocidad en cm/s en el pico sistólico del trazado espectral.

El Índice de Pulsatilidad se define como la velocidad en cm/s en el pico sistólico del trazado espectral-velocidad en cm/s en el punto mínimo de la diástole del trazado espectral/promedio de los picos de velocidad en el tiempo (**Figura 115**).

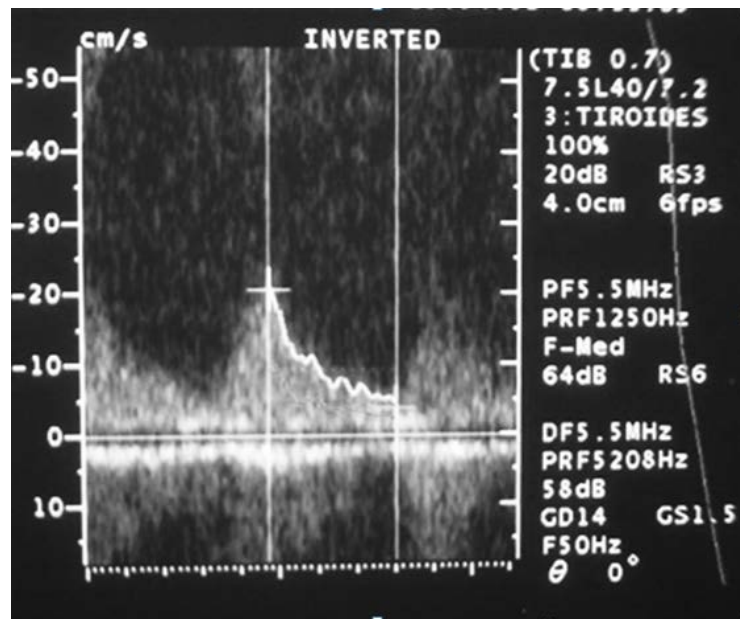


Figura 115. Registro espectral donde se muestra el cálculo del Índice de resistencia y del Índice de pulsatilidad, calculado con el software del equipo de ecografía.

2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva. Para el contraste de hipótesis se utilizó el test t-student para contrastar las variables cuantitativas y para las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-cuadrado de Pearson con un análisis de residuos tipificados corregidos.

Se consideró significativo para un valor de $p < 0,05$. Finalmente, se realiza un análisis multivariable de regresión logística con cálculo de las Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%.

3. RESULTADOS

3.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.

3.1.1. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

Se completó el estudio desde Abril del 2004 hasta Marzo del 2010, incluyendo un total de 221 pacientes.

La edad media de la población a estudio fue de $51,9 \pm 16,7$ años.

La mayoría (n=190; 87%) eran MUJERES.

3.1.2. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO.

El resultado final permitió catalogar a los pacientes con el siguiente DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (**Figura 116**).

1.- Nódulos Benignos: 189 (85,5%).

2.- Nódulos Malignos: 32 (14,5%), que corresponden a 26 carcinomas papilares, 4 medulares, 1 folicular y 1 anaplásico.

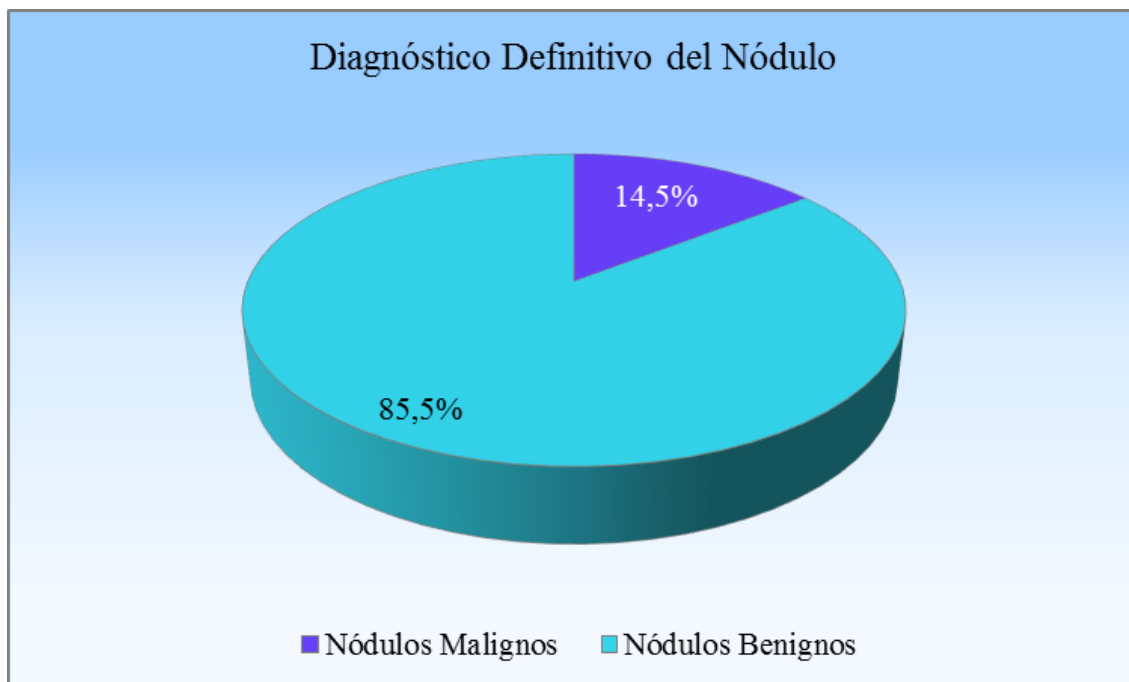


Figura 116. Distribución de los nódulos en función del diagnóstico DEFINITIVO.

El diagnóstico se realizó de la siguiente forma:

A) DIAGNÓSTICO DIRECTO DE BENIGNIDAD.

En 144 pacientes (65%) la exploración, la PAAF y la ecografía fue de benignidad. Se realizó revisión y un control anual con ecografía durante los dos siguientes años. En 19 pacientes (13%) se detectó un aumento de tamaño, por lo que se indicó una PAAF que fue benigna (Bethesda I y II).

B) CIRUGÍA.

En los 77 pacientes restantes (35%), de los 221 estudiados, se indicó cirugía por las siguientes indicaciones:

- PAAF INDETERMINADA (BETHESDA III Y IV): 25 pacientes, en los cuales se detectó un carcinoma tiroideo en 10 casos, 9 papilares y 1 medular.
- PAAF DE MALIGNIDAD (BETHESDA V Y VI): 16 pacientes, en los cuales se detectó un carcinoma tiroideo en 15 casos (12 papilares, 2 medulares y 1 anaplásico).
- PAAF DE BENIGNIDAD (BETHESDA I Y II) Y SIGNOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD: 7 pacientes presentaban una citología de benignidad y varias características ecográficas de malignidad. En los 7 se detectó un carcinoma tiroideo en la histología (5 papilares, 1 folicular y 1 medular).
- PAAF DE BENIGNIDAD (BETHESDA I Y II), ECOGRAFÍA DE BENIGNIDAD E INDICACIÓN QUIRÚRGICA DE LA PATOLOGÍA BENIGNA: 29 pacientes tenían indicación quirúrgica por su patología benigna (bocio intratorácico, etc.), siendo en todos el diagnóstico histológico de benignidad.

3.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ECOGRÁFICAS.

3.2.1. VARIABLES ECOGRÁFICAS EN MODO 2D QUE SE ASOCIAN A MALIGNIDAD.

3.2.1.1. *DEGENERACIÓN COLOIDE.*

Los nódulos que **no presentan focos de degeneración coloide intranódulo** tienen mayor tasa de patología maligna que los que los presentan (27% versus 7%; $p < 0,0001$).

(Figura 117).

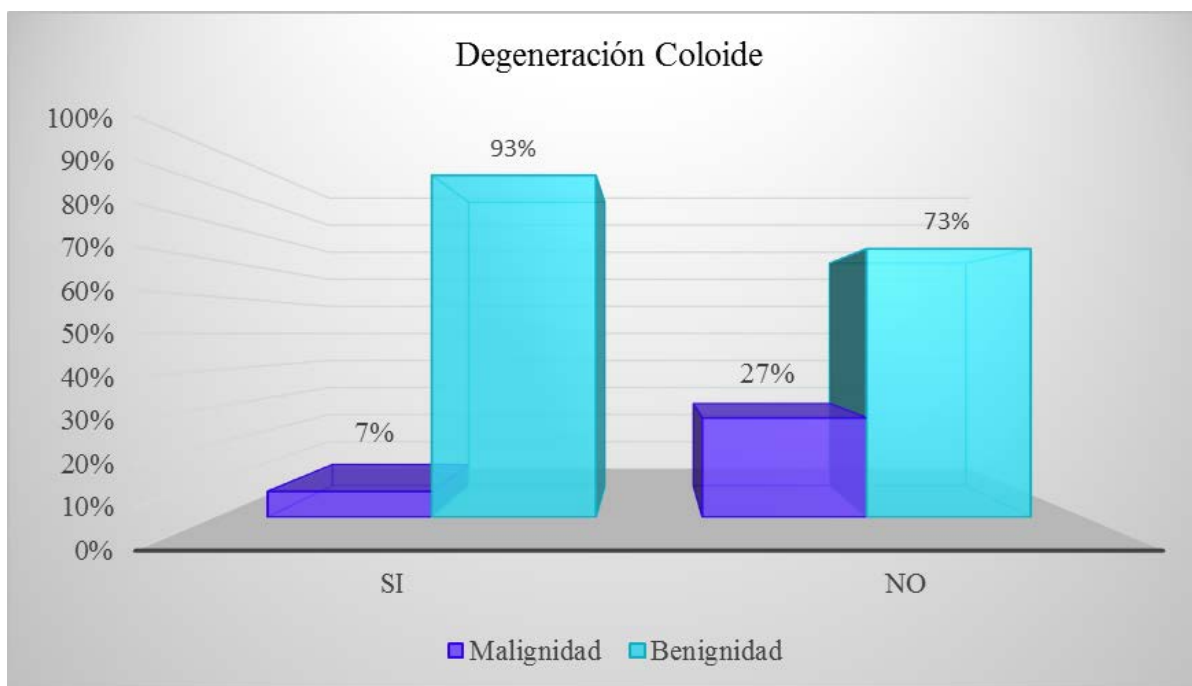


Figura 117. Distribución de benignidad y malignidad en función de la presencia o no de degeneración coloide.

3.2.1.2. MÁRGENES DEL NÓDULO.

Respecto a los márgenes del nódulo, los nódulos con **márgenes mal definidos** en un 41% eran carcinomas frente a sólo el 10% entre los que los márgenes estaban bien definidos ($p < 0,0001$) (**Figura 118**).

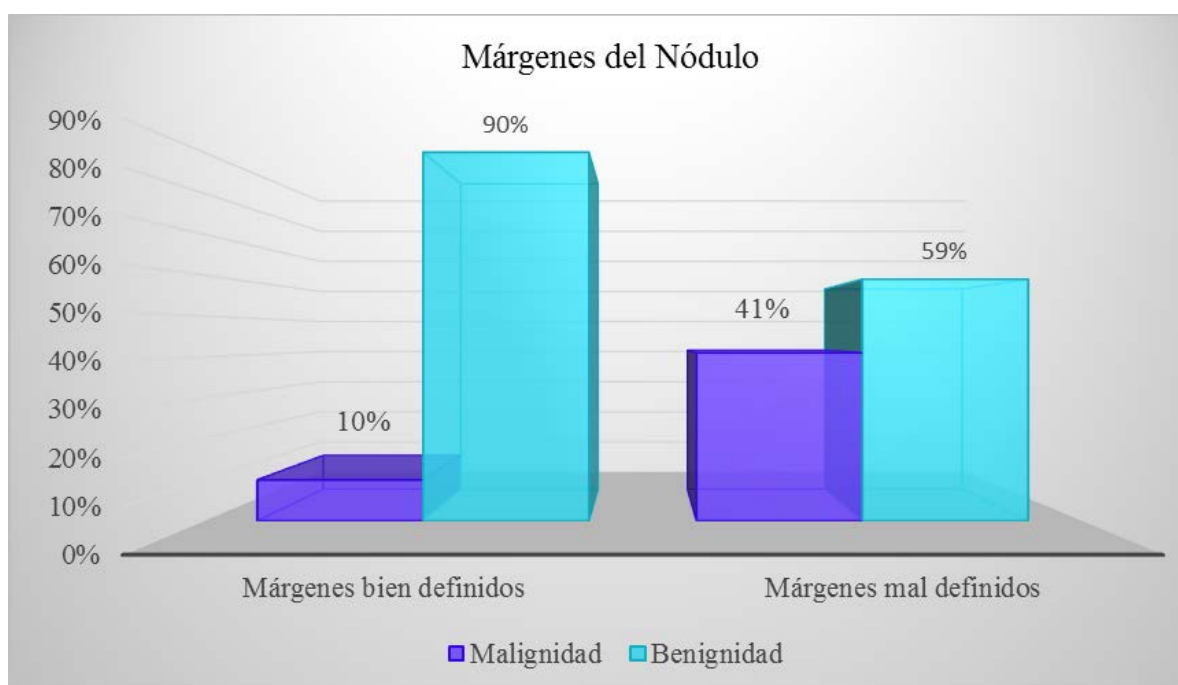


Figura 118. Distribución de benignidad y malignidad en función de los márgenes del nódulo.

3.2.1.3. MORFOLOGÍA DEL NÓDULO MÁS ALTA QUE ANCHA.

Cuando la morfología del nódulo es „más alta que ancha", con el diámetro mayor del nódulo perpendicular a la piel, se observa una mayor tasa de malignidad (64% versus 12%; $p < 0,001$) (Figura 119).

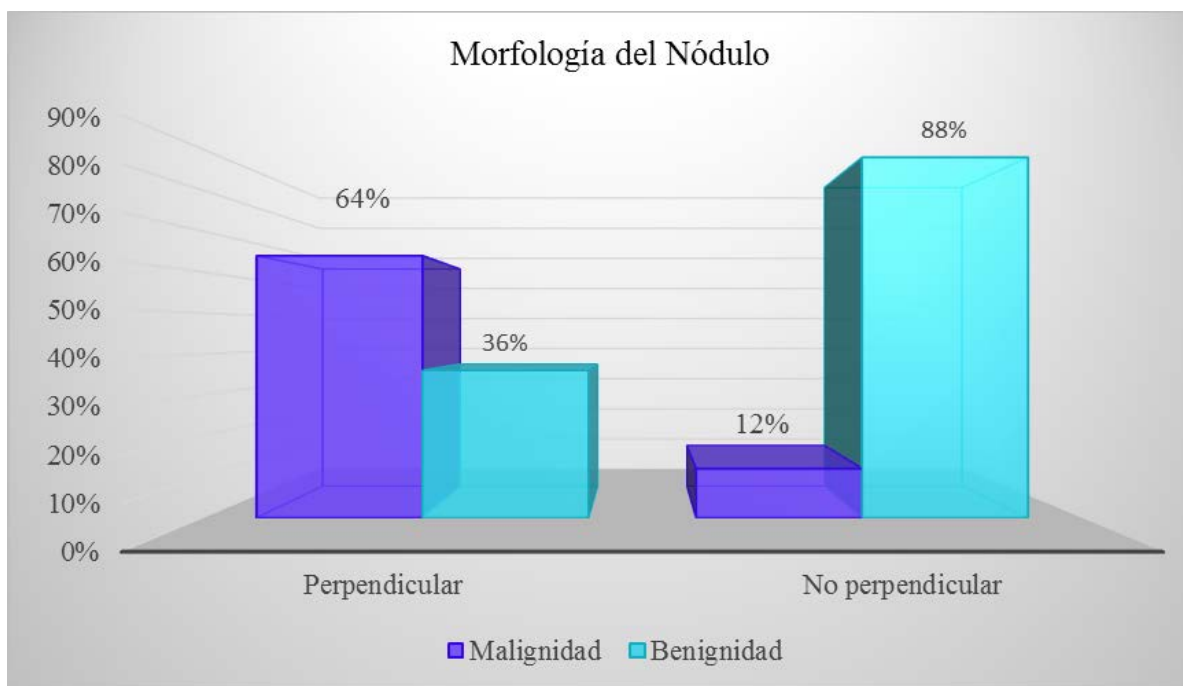


Figura 119. Distribución de benignidad y malignidad en función de la morfología del nódulo “más alta que ancha”, no ovalada en el plano de imagen transversal.

3.2.1.4. *NÓDULO DOMINANTE EN UN TIROIDES MULTINODULAR Y AUMENTADO DE TAMAÑO.*

La incidencia de malignidad es más alta en el nódulo solitario que cuando se trata de un nódulo dominante en un tiroides aumentado de tamaño y multinodular (17% versus 6%; $p=0,041$) (Figura 120).

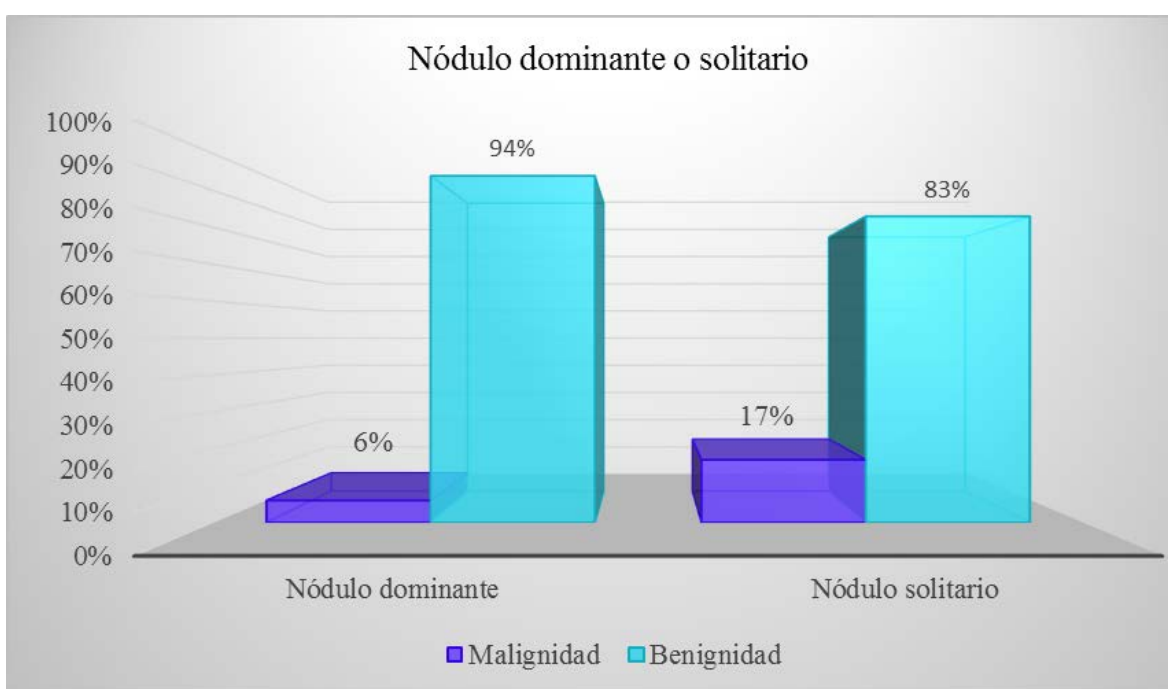


Figura 120. Distribución de benignidad y malignidad en función de si se trata de un nódulo solitario o de un nódulo dominante en un tiroides multinodular y aumentado de tamaño.

3.2.1.5. *NÓDULO DOMINANTE EN UN TIROIDES MULTINODULAR Y DE TAMAÑO NORMAL.*

Esta variable no muestra una asociación estadísticamente significativa con malignidad, ya que la incidencia de malignidad es la misma (14%) tanto en el nódulo solitario como en un tiroides multinodular de tamaño normal ($p=0,979$).

3.2.1.6. PRESENCIA DE HALO.

La presencia/ausencia de halo no muestra una asociación estadísticamente significativa con malignidad ($p=0,297$).

3.2.1.7. GROSOR DEL HALO.

El grosor del halo no muestra una asociación estadísticamente significativa con malignidad ($p=0,517$).

3.2.1.8. MORFOLOGÍA DEL HALO.

Hay mayor incidencia de malignidad cuando la **morfología del halo es heterogénea** (33%) con respecto a cuando la morfología es homogénea (7%) ($p=0,034$) (**Figura 121**).

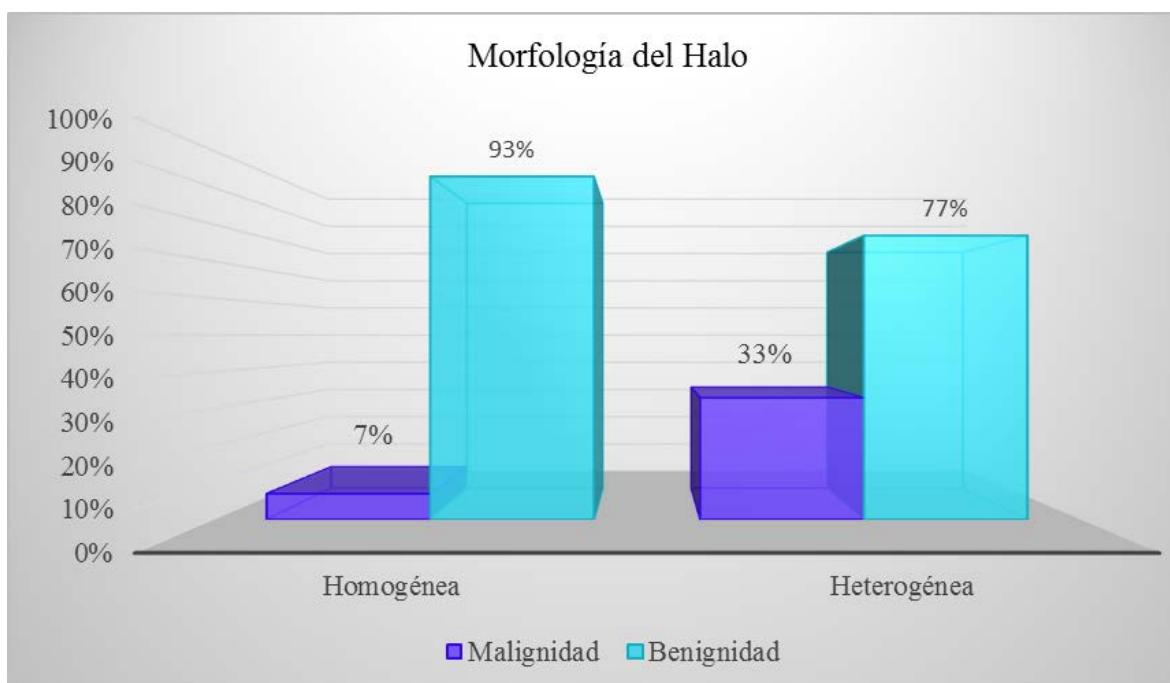


Figura 121. Muestra la distribución de benignidad y malignidad en función de la morfología del halo.

3.2.1.9. TAMAÑO DEL NÓDULO.

El tamaño del nódulo no muestra una asociación estadísticamente significativa con malignidad ($p=0,757$ y $p=0,671$ respectivamente eje mayor vs menor).

3.2.1.10. ECOGENICIDAD DE LA PORCIÓN SÓLIDA DEL NÓDULO.

Respecto a la ecogenicidad de la porción sólida del nódulo tiroideo, cuando esta es hiperecogénica o isoecogénica en un bajo porcentaje de casos se asocia a malignidad (0% y 8% respectivamente), frente a cuando es **hipoecogénica o compleja**, que presentan un **mayor porcentaje de casos con carcinoma** en el nódulo (24% y 14% respectivamente) ($p<0,0001$) (Figura 122).

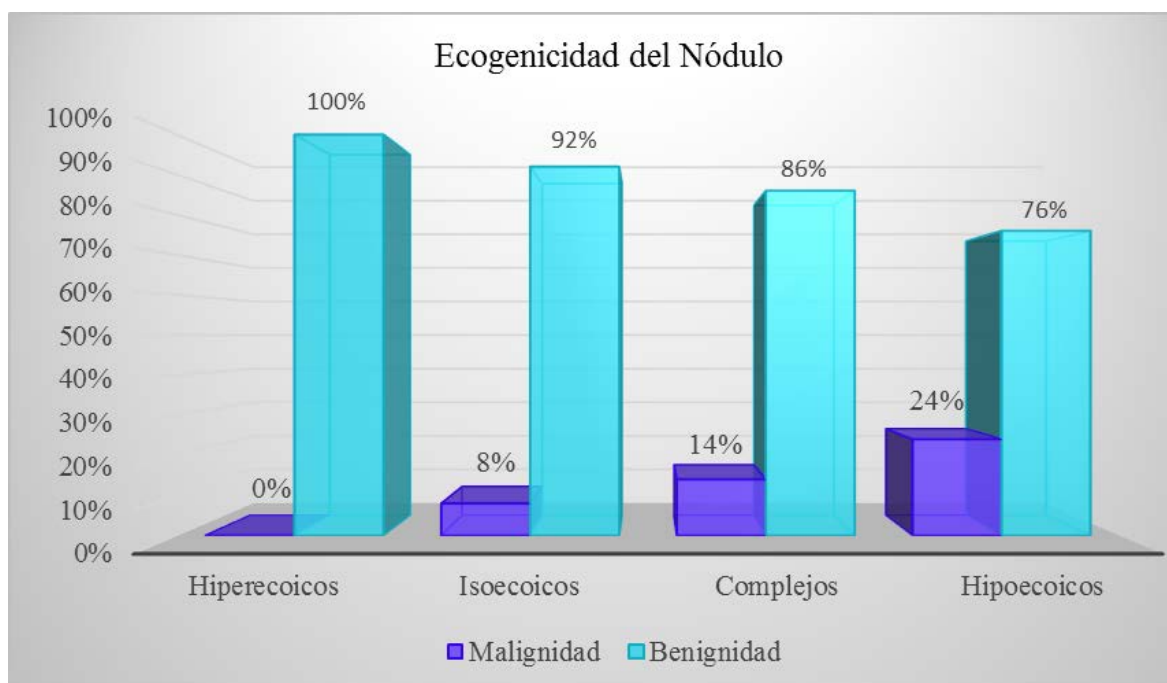


Figura 122. Distribución de benignidad y malignidad en función de la ecogenicidad del nódulo.

3.2.1.11. HALLAZGOS ACÚSTICOS POSTERIORES AL NÓDULO.

En cuanto a los hallazgos acústicos, se objetiva una **mayor incidencia de malignidad** entre los que presentan **sombra posterior** al nódulo (80%) frente a los que tienen realce posterior (4%) o no tienen ningún hallazgo acústico (16%) ($p < 0,0001$) (**Figura 123**).

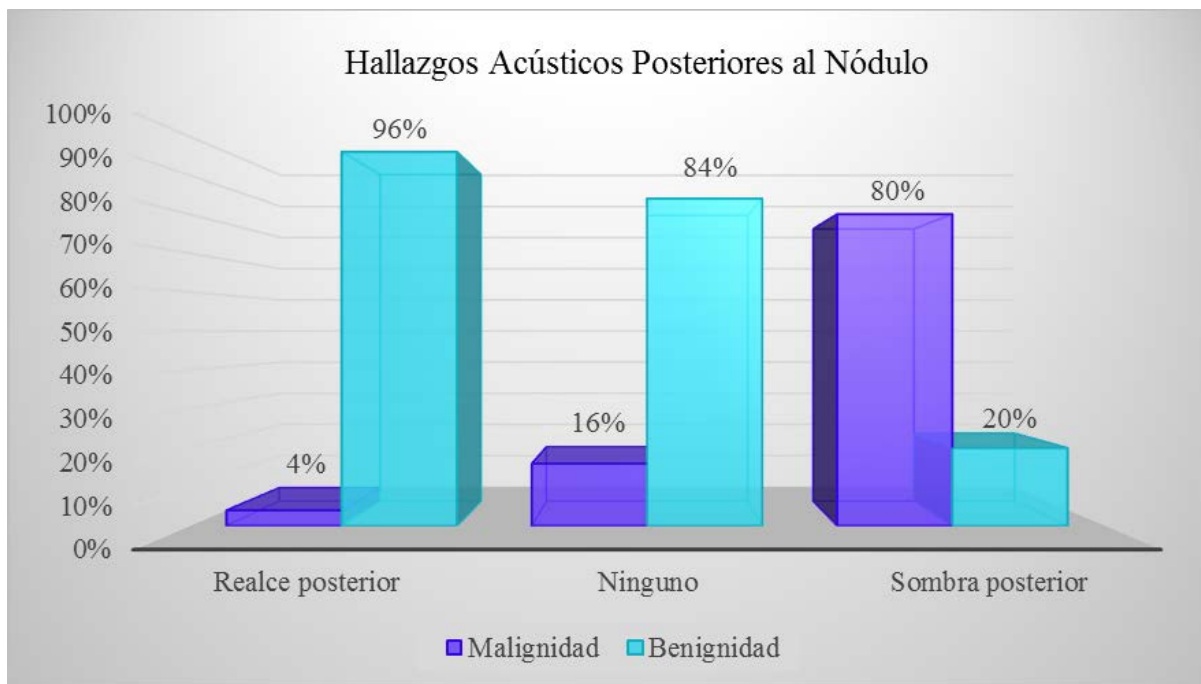


Figura 123. Muestra la distribución de benignidad y malignidad en función de los hallazgos acústicos posteriores al nódulo.

3.2.1.12. CALCIFICACIONES.

Los nódulos con **microcalcificaciones** en un 84% son malignos frente a sólo el 2% de los que presentan macrocalcificaciones o el 6% de los que no tienen calcificaciones ($p < 0,0001$) (**Figura 124**).

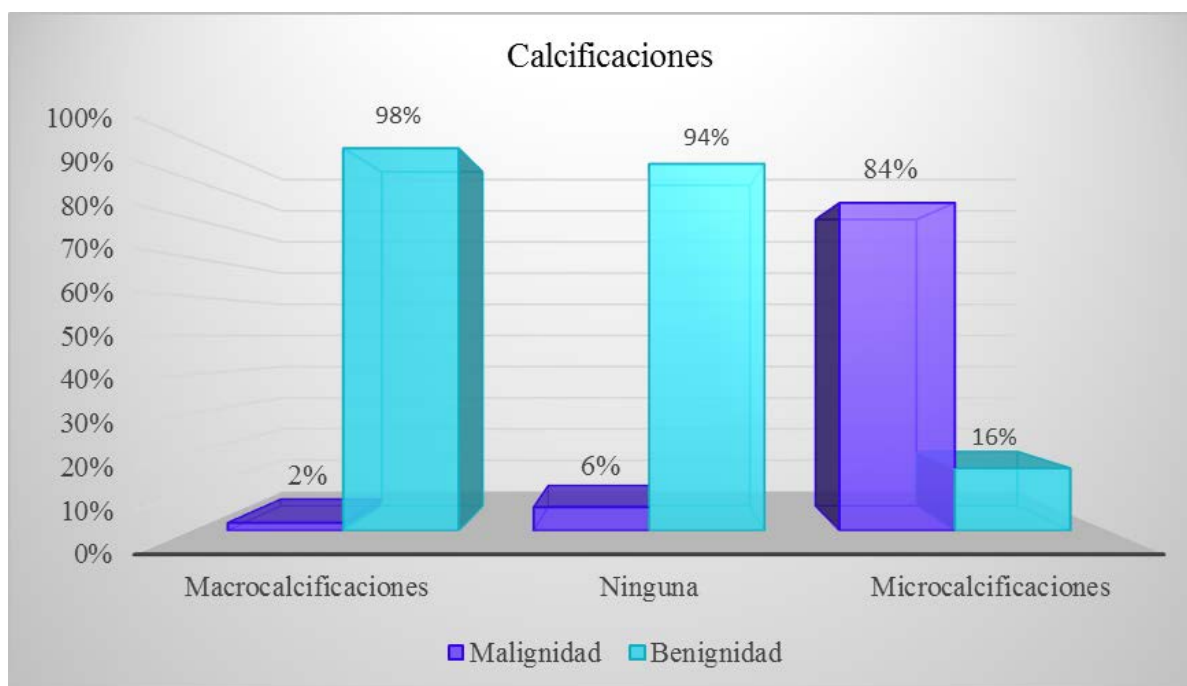


Figura 124. Distribución de benignidad y malignidad en función de las calcificaciones.

3.2.1.13. COLOIDE ESPESO.

Los nódulos que **no presentan coloide espeso** en su interior suelen ser en un mayor porcentaje malignos que los que sí lo presentan (21% versus 8%; $p=0,007$) (**Figura 125**).

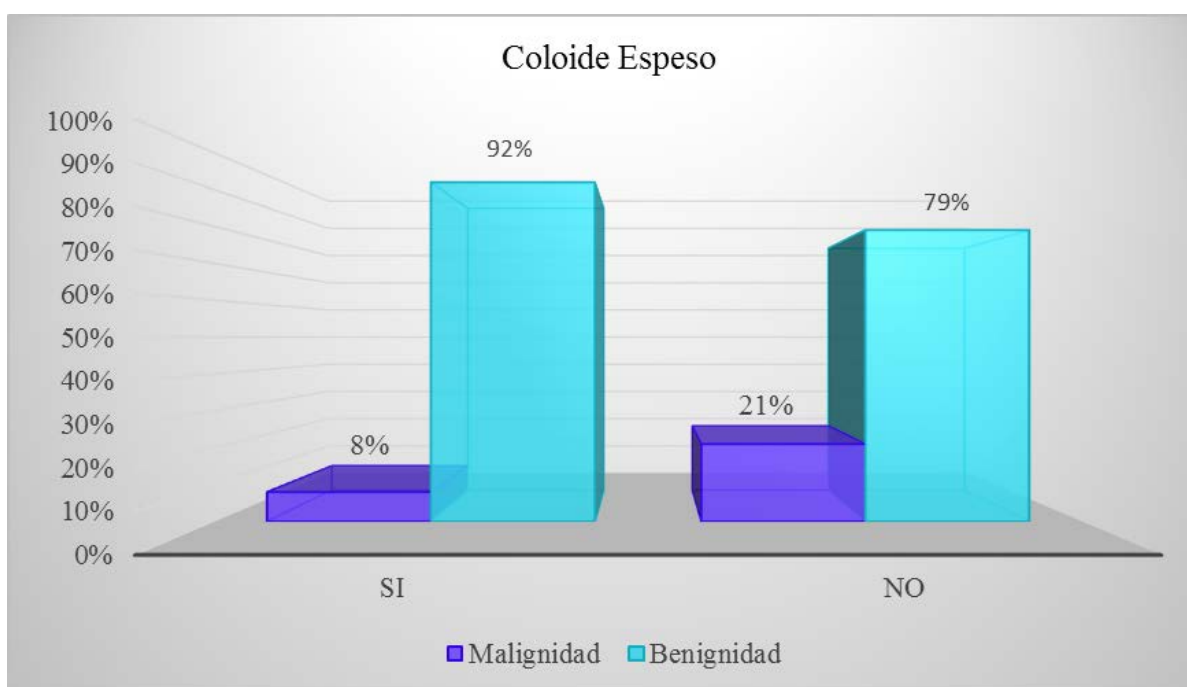


Figura 125. Distribución de benignidad y malignidad en función de la presencia de coloide espeso.

3.2.1.14. LOCALIZACIÓN DEL NÓDULO EN EL TIROIDES.

La incidencia de malignidad es mayor cuando el nódulo se localiza en el tercio superior (23%) o cuando el nódulo ocupa más de un tercio (25%) frente a cuando se localiza en el tercio medio (9%) o en el tercio inferior (4%) ($p=0,041$) (**Figura 126**).

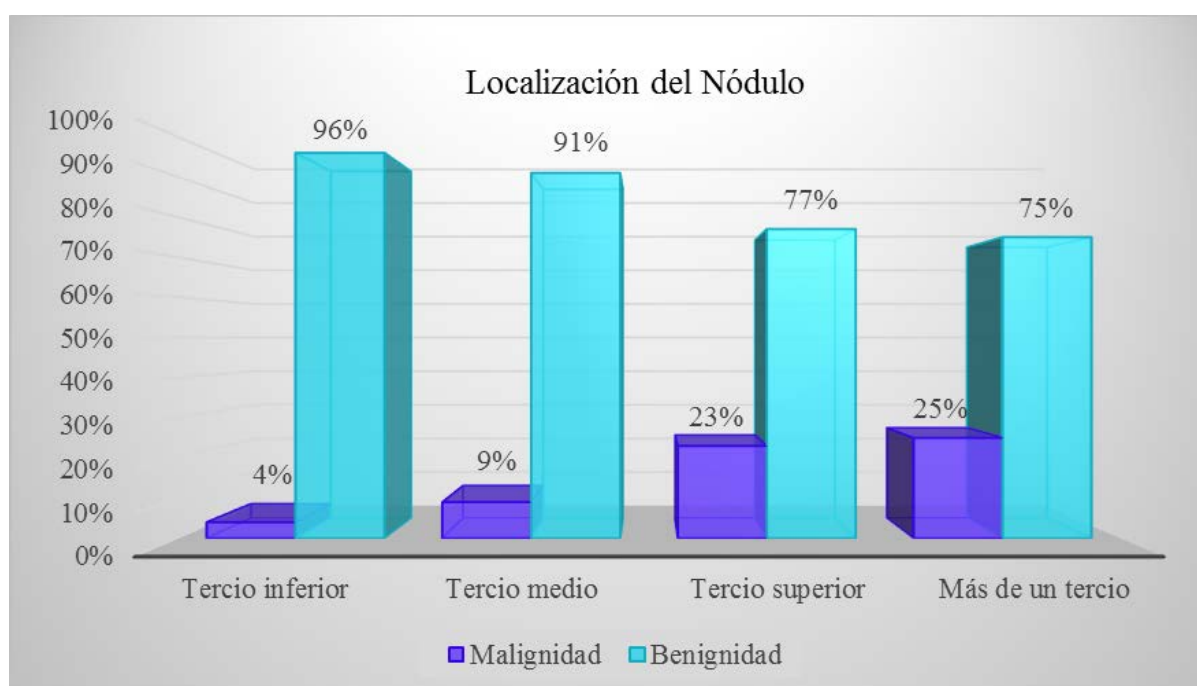


Figura 126. Distribución de benignidad y malignidad en función de la localización del nódulo.

En la Tabla que se expone a continuación se hace un resumen de la correlación entre las variables ecográficas en modo 2D y el diagnóstico definitivo del nódulo tiroideo (**Tabla 7**).

Tabla 7. Correlación entre las variables ecográficas en modo 2D y el diagnóstico definitivo.

Variables	Nódulo Maligno (n=32)	Nódulo Benigno (n=189)	P
1. Focos degeneración coloide intranódulo. Sí (n=137) No (n=84)	9 (7%) 23 (27%)	128 (93%) 61 (73%)	<0,0001
2. Márgenes del nódulo Bien Definidos (n=189) Mal Definidos (n=32)	19 (10%) 13 (41%)	170 (90%) 19 (59%)	<0,0001
3. Morfología más “alta” que ancha. No (n=210) Sí (n=11)	25 (12%) 7 (64%)	185 (88%) 4 (36%)	<0,0001
4. TMNA-Nódulo Solitario*: Nód dominante TMNA (n=52) Nódulo Solitario (n=169)	3 (6%) 29 (17%)	49 (94%) 140 (83%)	0,041
5. TMNN-Nódulo Solitario**: Sí (n=21) No (n=200)	3 (14%) 29 (14%)	18 (86%) 171 (86%)	0,979
6. Presencia de Halo: Sí (n=58) No (n=163)	6 (10%) 26 (16%)	52 (90%) 137 (84%)	0,297
7. Grosor Halo (mm)***	0,61 ± 0,88 mm	1,15 ± 1,9 mm	0,517
8. Morfología del Halo***: Homogéneo (n=43) Heterogéneo (n=15)	3 (7%) 5 (33%)	40 (93%) 10 (67%)	0,034
9. Tamaño del nódulo – Eje Mayor (cm)	2,39 ± 1,21 cm	2,13 ± 0,94 cm	0,757
Tamaño del nódulo – Eje Menor (cm)	1,83 ± 1,03 cm	1,55 ± 0,75 cm	0,671

* TMNA: Tiroides multinodular agrandado. Se refiere en este caso a un nódulo solitario frente a un nódulo dominante en un tiroides multinodular y aumentado de tamaño.

**TMN: Tiroides multinodular de tamaño normal. En este caso se trata de un nódulo solitario frente a un nódulo dominante en un tiroides multinodular y sin aumento de tamaño.

***Sólo se determina en los 58 nódulos que tienen halo.

Tabla 7. Correlación entre las variables ecográficas en modo 2D y el diagnóstico definitivo (continuación).

Variables	Nódulo Maligno (n=32)	Nódulo Benigno (n=189)	P
10.Ecogenicidad del Nódulo: Hiperecoica (n=6) Hipoecoica (n=37) Isoecoica (n=27) Compleja (n=151)	0 (0%) 9 (24%) 2 (8%) 21 (14%)	6 (100%) 28 (76%) 25 (92%) 130 (86%)	<0,0001
11.Hallazgos acústicos posteriores al Nódulo: Ninguno (n=161) Realce Posterior (n=55) Sombra Posterior (n=5)	26 (16%) 2 (4%) 4 (80%)	135 (84%) 53 (96%) 1 (20%)	<0,0001
12.Calcificaciones en el Nódulo: No (n=155) Macrocalcificaciones (n=41) Microcalcificaciones (n=25)	10 (6%) 1 (2%) 21 (84%)	145 (94%) 40 (98%) 4 (16%)	<0,0001
13.Presencia de Coloide Espeso: Sí (n=118) No (n=103)	10 (8%) 22 (21%)	108 (92%) 81 (79%)	0,007
14.Localización del Nódulo: Tercio Superior (n=31) Tercio Medio (n=80) Tercio Inferior (n=45) Más de un Tercio (n=65)	7 (23%) 7 (9%) 2 (4%) 16 (25%)	24 (77%) 73 (91%) 43 (96%) 49 (75%)	0,041

3.2.2. VARIABLES ECOGRÁFICAS DOPPLER QUE SE ASOCIAN A MALIGNIDAD.

3.2.2.1. VASCULARIZACIÓN DEL NÓDULO CON DOPPLER COLOR.

Se encuentra una mayor incidencia de malignidad cuando se detecta flujo con Doppler color (16%) que cuando no se detecta (0%) ($p=0,057$) (Figura 127).

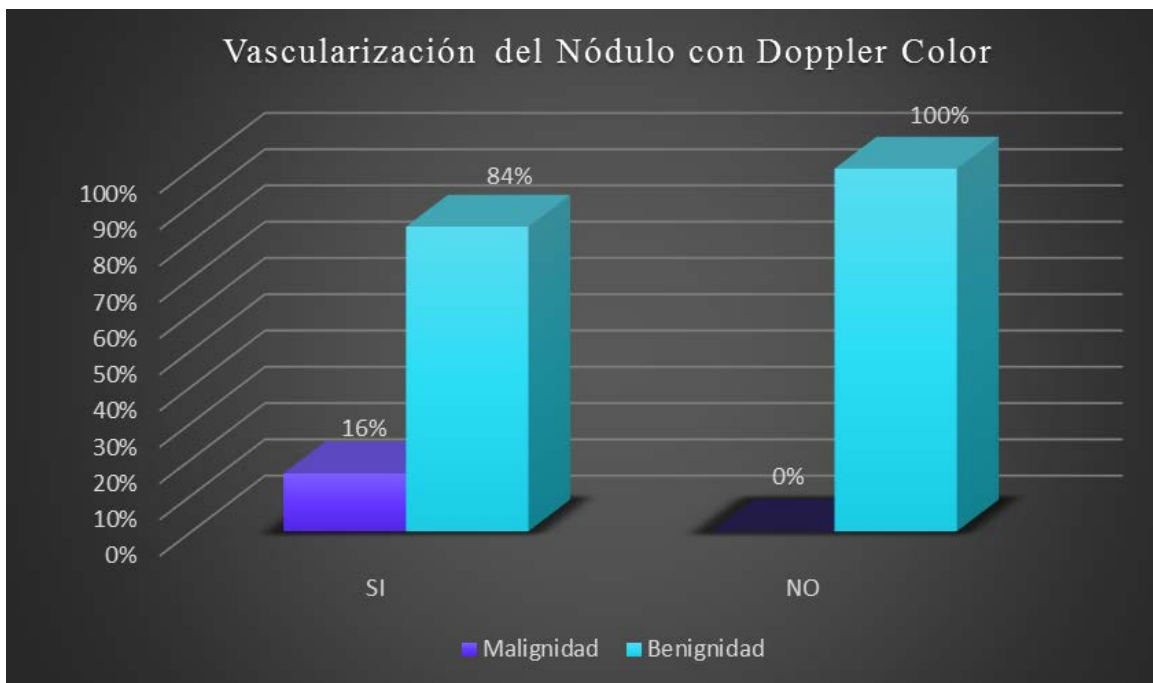


Figura 127. Distribución de benignidad y malignidad en función de la detección de vascularización con Doppler color.

3.2.2.2. *CARACTERÍSTICAS DE LOS VASOS INTRANÓDULO CON DOPPLER COLOR.*

Hay una mayor incidencia de malignidad cuando la vascularización intranódulo es **caótica** con Doppler color (80%) frente a cuando muestra una vascularización recta desde la periferia al centro (3%) ($p < 0,0001$) (**Figura 128**).

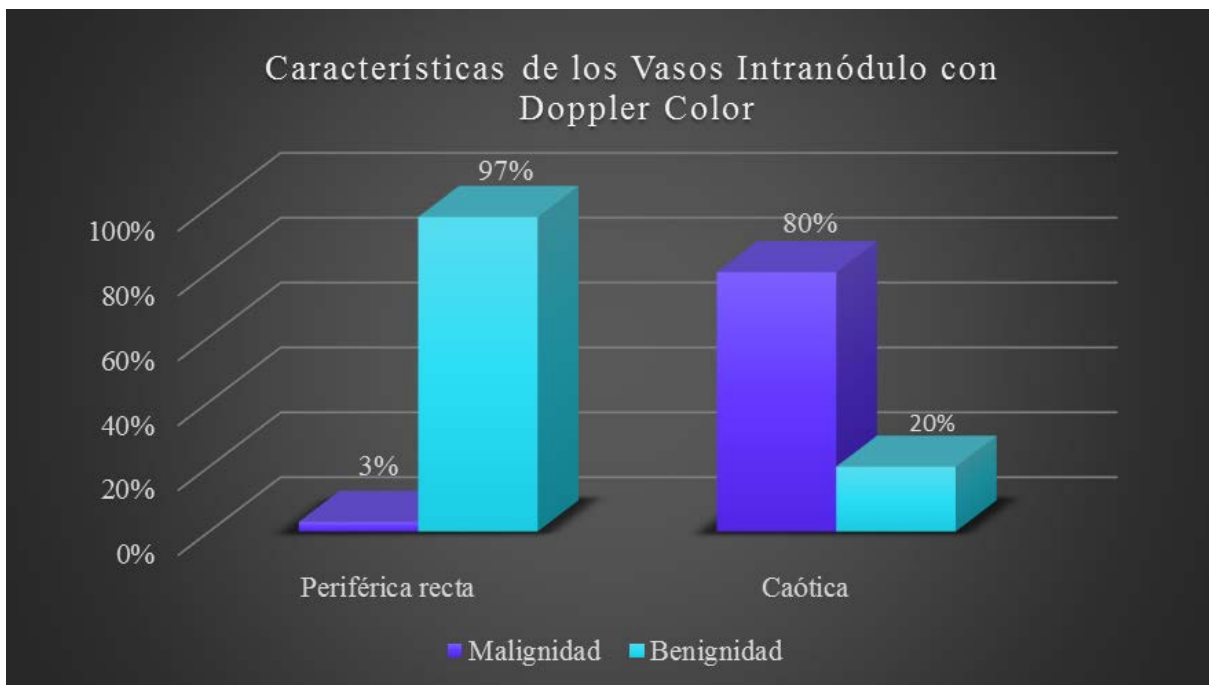


Figura 128. Distribución de benignidad y malignidad en función de la distribución de la vascularización intranódulo con Doppler color.

3.2.2.3. VASCULARIZACIÓN DEL NÓDULO CON DOPPLER ENERGÍA.

Existe una mayor incidencia de malignidad cuando se **detecta flujo** con Doppler energía (16%) que cuando no se detecta (0%) ($p=0,054$) (**Figura 129**).

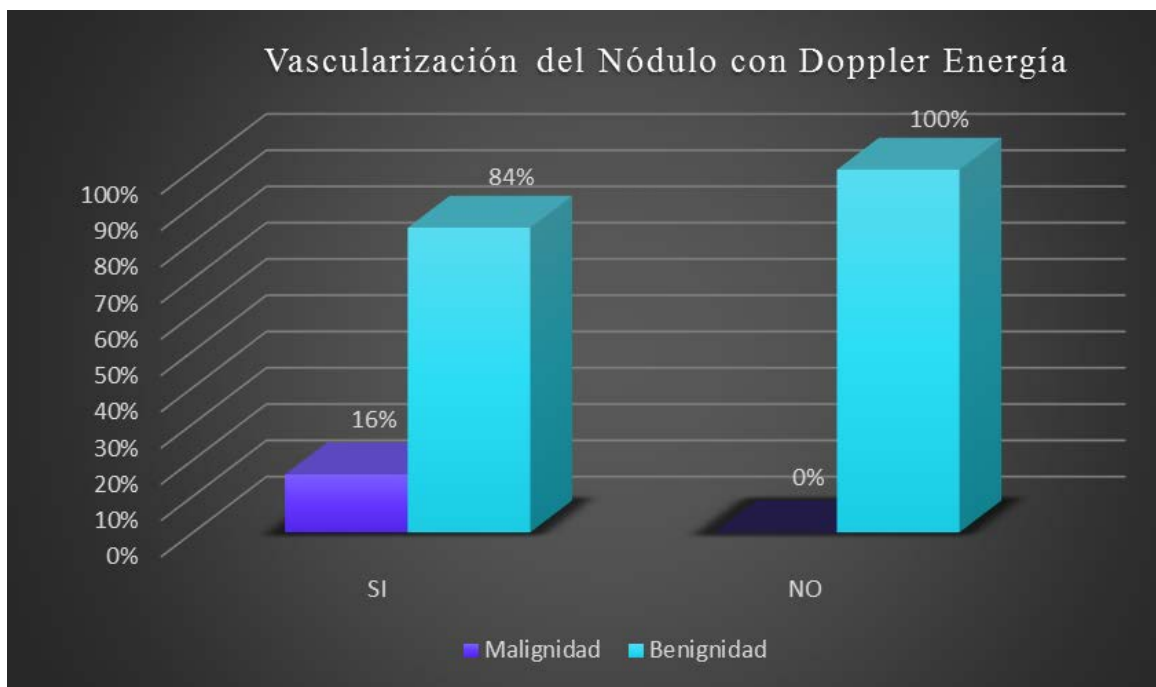


Figura 129. Distribución de benignidad y malignidad en función de la detección de vascularización con Doppler energía.

3.2.2.4. *CARACTERÍSTICAS DE LOS VASOS INTRANÓDULO CON DOPPLER ENERGÍA.*

Hay una mayor incidencia de malignidad cuando la vascularización intranódulo es **caótica** con Doppler energía (83%) frente a cuando muestra una vascularización recta desde la periferia al centro (2%) ($p < 0,0001$) (**Figura 130**).

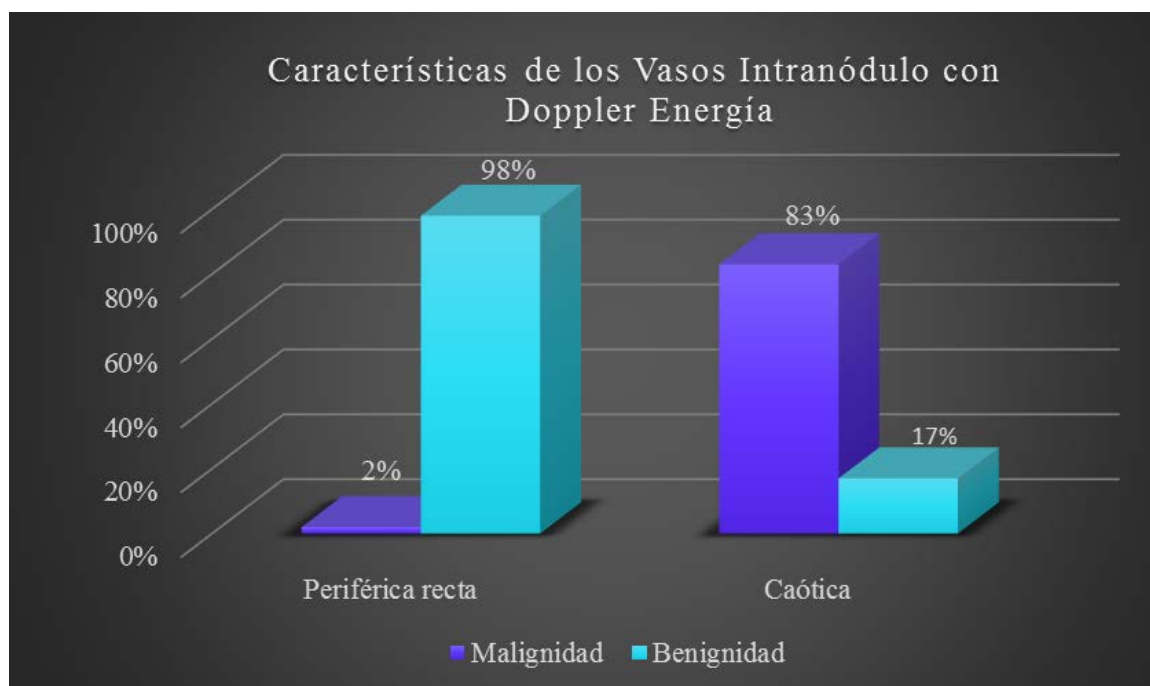


Figura 130. Distribución de benignidad y malignidad en función de las características de la vascularización intranódulo con Doppler energía.

3.2.2.5. *ÍNDICE DE RESISTENCIA.*

El Índice de resistencia no muestra una asociación estadísticamente significativa con malignidad ($p=0,655$).

3.2.2.6. ÍNDICE DE PULSATILIDAD.

El Índice de pulsatilidad no muestra una asociación estadísticamente significativa con malignidad ($p=0,549$).

En la siguiente tabla se realiza un resumen de la correlación entre las variables Doppler y el diagnóstico definitivo (**Tabla 8**).

Tabla 8. Resumen de la correlación entre Doppler y diagnóstico definitivo.

Variables	Nódulo Maligno (n=32)	Nódulo Benigno (n=189)	P
Vascularización del nódulo por Doppler Color: Sí (n=200) No (n=21)	32 (16%) 0 (0%)	168 (84%) 21 (100%)	0,057
Características de los Vasos Intranódulo con Doppler Color*: Vascularización Periférica Recta (n=166) Vascularización Caótica (n=34)	5 (3%) 27 (80%)	161 (97%) 7 (20%)	<0,0001
Vascularización del nódulo por Doppler Energía: Sí (n=201) No (n=20)	32 (16%) 0 (0%)	169 (84%) 20 (100%)	0,054
Características de los Vasos Intranódulo con Doppler Energía**: Vascularización Periférica Recta (n=166) Vascularización Caótica (n=35)	3 (2%) 29 (83%)	163 (98%) 6 (17%)	<0,0001
Índice de Resistencia	0,47 ± 0,29	0,56 ± 0,23	0,655
Índice de Pulsatilidad	0,83 ± 0,89	0,85 ± 0,77	0,549

* Estos parámetros se determinaron en los 200 nódulos en los que se detectó vascularización con Doppler color.

** Estos parámetros se determinaron en los 201 nódulos en los que se detectó vascularización con Doppler energía.

Para la posterior realización del análisis multivariante se incluyen las variables que dieron significativa y se asocian a malignidad en el análisis bivariante, que son:

1. No focos de degeneración coloide.
2. Márgenes del nódulo mal definidos.
3. Nódulo "más alto que ancho".
4. Nódulo solitario.
5. Nódulo hipoecoico y/o complejo.
6. Sombra acústica posterior al nódulo.
7. Microcalcificaciones.
8. No focos de coloide espeso.
9. Localización intratiroidea del nódulo.
10. Vascularización caótica intranódulo con Doppler color
11. Vascularización caótica intranódulo con Doppler energía.

3.2.3. VARIABLES ASOCIADAS A MALIGNIDAD EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante cuatro variables se asocian de manera independiente a malignidad (**Figura 131**) (**Tabla 9**).

1. LAS MICROCALCIFICACIONES.

Los nódulos con microcalcificaciones tienen 9,047 veces más probabilidad de que el nódulo sea maligno que los que no presentan microcalcificaciones (Odds Ratio: 9,047).

2. LA ECOESTRUCTURA HIPOECOICA Y/O COMPLEJA.

Los nódulos hipoecoicos y/o complejos tienen 12,812 veces más probabilidad de que el nódulo sea maligno que los nódulos que no lo son (Odds Ratio: 12,812).

3. VASCULARIZACIÓN CAÓTICA INTRANÓDULO CON DOPPLER ENERGÍA.

Los nódulos que en la ecografía Doppler energía presentan una vascularización intranódulo caótica tienen 43,474 veces más probabilidad de que el nódulo sea maligno que los que no presentan dicha vascularización (Odds Ratio: 43,474).

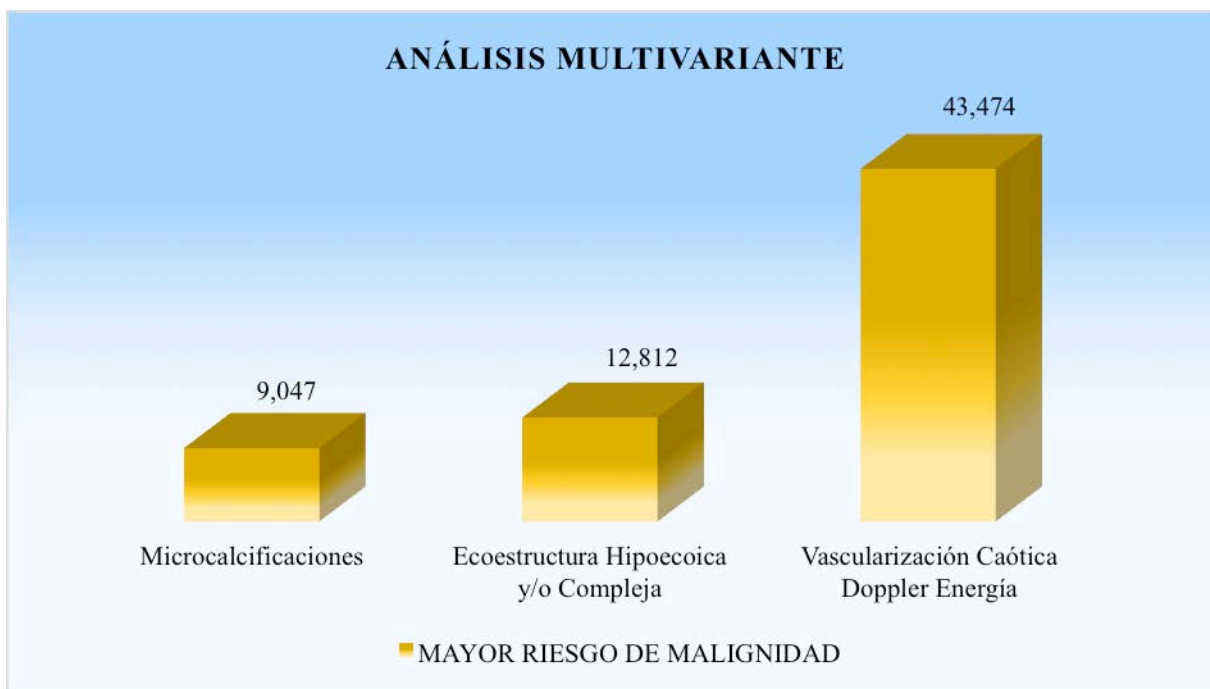


Figura 131. RESULTADO DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Tabla 9. Análisis Multivariante. Variables que se asocian de manera independiente a malignidad.

Variable	Coefficiente de Regresión (β)	Error Standard	Odds Ratio (Intervalos de confianza)	P
Eco-estructura Hiperecoica – Isoecoica Hipoecoica o Compleja	2.550	0.789	1 12.812 (2.728-60.159)	0.001
Calcificaciones NO o Macrocalcificaciones Microcalcificaciones	2.202	0.948	1 9.047 (1.411-58.001)	0.020
Características de los vasos intranódulo (Doppler Energía) Vasc Periférica Recta Vascularización Caótica	3.772	0.998	1 43.474 (6.150-307.320)	<0.001

La siguiente imagen (**Figura 132**) muestra un resumen de las variables asociadas a malignidad en el análisis Multivariante.

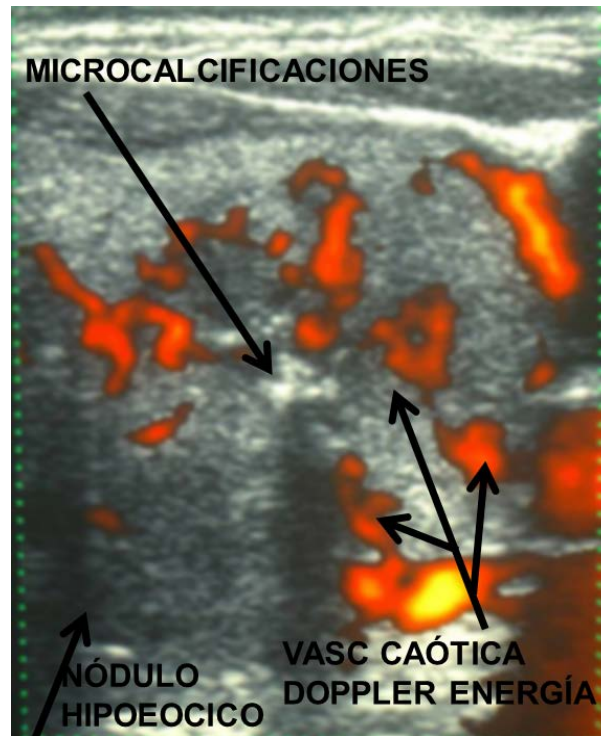


Figura 132. Resumen de las variables asociadas a malignidad en el análisis Multivariante

4. DISCUSIÓN

Actualmente la PAAF es el “gold standard” para el diagnóstico del nódulo tiroideo. Sin embargo, realizar una PAAF a cada nódulo descubierto por ecografía conllevaría grandes costes económicos, importante consumo de recursos radiológicos, aumento del tiempo del proceso diagnóstico y aumento considerable de la ansiedad e incertidumbre del paciente por un potencial diagnóstico de malignidad¹⁷.

La principal limitación de la PAAF es la obtención de muestras citológicas no adecuadas. Sus resultados no son diagnósticos en aproximadamente el 15-20% de los casos, presentando una sensibilidad del 76-98%, una especificidad del 71-100%, una tasa de falsos negativos del 0-5%, una tasa de falsos positivos de 0-5,7% y una exactitud global de la prueba del 69-97%²². La incidencia de citologías inadecuadas al repetir una PAAF es relativamente alta, oscilando entre el 25 al 38%¹⁰⁷.

La herramienta de imagen diagnóstica fundamental para el estudio del tiroides es la ecografía, la cual puede ayudar a seleccionar los pacientes que van a precisar una posterior PAAF y los pacientes que no. Cuanto mayor sea la eficacia del estudio ecográfico en poder distinguir benignidad de malignidad menor será el número de PAAF a realizar, con la consiguiente disminución del coste económico, disminución del consumo de recursos radiológicos, disminución del tiempo del proceso diagnóstico del nódulo tiroideo y gran mejora de la seguridad y tranquilidad del paciente al poder evitar una técnica intervencionista.

Por todo lo dicho es importante conocer qué variables ecográficas se asocian a malignidad para poder realizar un manejo diagnóstico más eficiente del nódulo tiroideo.

Dos metaanálisis relevantes recientes sobre la exactitud de la ecografía para predecir cáncer de tiroides son los de Reck L. et al.¹⁰⁸ y el de Brito JP. et al.²⁵

En el de Reck L. et al. se refiere que las características que asocian un mayor riesgo de malignidad son: morfología “más alta que ancha”, microcalcificaciones, vascularización central y márgenes irregulares. Sin embargo, ninguna de las características ecográficas analizadas en solitario tiene un ratio de probabilidad positivo (>10) suficientemente relevante para predecir malignidad. El ratio de probabilidad representa cuantas veces es más (o menos) frecuente que un paciente con una enfermedad presente un resultado en particular, respecto a un paciente sin la enfermedad. Es un medio estadístico que resume la exactitud diagnóstica de un test; los ratios de probabilidad >10 o $<0,1$ son considerados de gran evidencia para, respectivamente, confirmar o descartar el diagnóstico de interés. El ratio de probabilidad de un test diagnóstico es más útil clínicamente que la sensibilidad y la especificidad.

En este metaanálisis no se ha podido estimar el riesgo real de malignidad usando una combinación de características ecográficas ya que muy pocos estudios han analizado este aspecto y además difieren entre las características elegidas entre los estudios.

Enfatizan el hecho de que no hay características ecográficas aisladas con evidencia suficiente para confirmar (ratio de probabilidad >10) o descartar (ratio de probabilidad $<0,1$) un diagnóstico de malignidad. Reseñan que La Asociación American de Tiroides recomienda el uso de una combinación de características ecográficas para seleccionar los nódulos tiroideos a los que se les debería realizar una PAAF⁸⁴.

En el metaanálisis de Brito JP. et al. la principal medida para valorar la exactitud diagnóstica de las variables ecográficas es el diagnóstico odds ratio (DOR). El valor de la DOR va de cero a infinito, indicando los valores más altos mayor poder discriminativo del

test. Un valor de DOR de 1 indica que el test no discrimina bien entre pacientes con o sin la enfermedad. Valores por debajo de 1 conducen a una inadecuada interpretación del test. Otros valores que usan son la sensibilidad, especificidad, el ratio de probabilidad y test positivos y negativos.

En este estudio encuentran que dos características ecográficas, nódulo esponjiforme y quístico, están asociadas de forma estadísticamente significativa a un aumento de la probabilidad de que el nódulo sea benigno. A pesar de que un nódulo con estas características tiene alta probabilidad de ser benigno, es más alta la probabilidad para los nódulos quísticos que para los nódulos esponjiformes (debido a la imprecisión del intervalo de confianza que presenta este último en el estudio). Desafortunadamente, este resultado tiene limitada su aplicación en la práctica clínica diaria debido a lo infrecuente de estas características.

Entre las características ecográficas que analizan para predecir malignidad, las calcificaciones internas, especialmente cuando son identificadas por radiólogos con experiencia en patología tiroidea, son muy específicas de carcinoma tiroideo, particularmente para el subtipo papilar. Además, los nódulos más “altos que anchos” mostraron el mayor DOR entre todas las características analizadas, sugiriendo que el cáncer de tiroides no respeta los planos de los tejidos y crece de manera centrífuga¹⁰⁹; un hallazgo similar se ha encontrado en los nódulos cancerosos en la mama. También encontraron que el tamaño de un nódulo no es un predictor exacto de cáncer tiroideo.

Como en el anterior metaanálisis, concluyen que las características ecográficas individuales del nódulo tiroideo no son predictoras exactas de cáncer.

Con respecto a la correlación de los hallazgos encontrados en nuestro estudio con los distintos artículos publicados en la bibliografía se observa lo siguiente.

Respecto a la presencia de **degeneración coloide intranódulo**, en nuestro estudio su presencia se asocia a benignidad, al igual que otros autores, que refieren que las lesiones quísticas y los nódulos espongiiformes (agregación de múltiples microquistes) tienen un elevado valor predictivo positivo para benignidad (alrededor del 99%)^{9,101}. El coloide abundante está normalmente presente en nódulos benignos³³, lo que apoya que su no presencia sea más común en los nódulos malignos.

A pesar de que el coloide (componente quístico) es más abundante en los nódulos benignos, según el estudio prospectivo de nódulos parcialmente quísticos realizado por D.W.Kim et al.⁸⁰, los nódulos con una localización excéntrica del componente quístico, con un ángulo agudo entre el componente quístico y la pared del mismo, y con presencia de microcalcificaciones tienen un incremento del riesgo de malignidad de forma significativa. Esta asociación con el ángulo agudo se podría explicar por la teoría de que un nódulo tiroideo maligno parcialmente quístico se origina de la pared de la lesión y el tejido tumoral real está frecuentemente localizado en la base de las lesiones papilomatosas. Los nódulos con una localización concéntrica del componente quístico (central), márgenes lisos del nódulo, vascularización periférica, aspecto espongiiforme (definido como una agregación de múltiples microquistes en los componentes sólidos del nódulo) y con focos de cristales coloides (focos hiperecoicos con artefacto posterior en “cola de cometa”) muestran una asociación estadísticamente significativa con benignidad.

Cuando se encuentra un nódulo sólido-quístico, la PAAF debe ir dirigida al componente sólido y no al componente quístico, ya que éste probablemente no será diagnóstico debido al pequeño número de células foliculares presentes en el mismo.

En general, los nódulos **sólidos** se asocian más a malignidad^{13,33,110,111,112,77,8,106} mientras que los nódulos quísticos se asocian más a benignidad^{33,5,20,106}. La combinación de las características nódulo sólido e hipoeoico tiene una sensibilidad del 87% para la detección de nódulos tiroideos malignos¹¹³ pero tiene una baja especificidad (15,6-27%) y un bajo valor predictivo positivo⁷⁶ ya que esta apariencia (sólido + hipoeoico) está presente también en el 55% de nódulos benignos¹¹³.

Si bien hay que recordar que existe un grupo de carcinomas papilares con un importante componente quístico^{33,111,77}. Aun así, otras características ecográficas sospechosas de malignidad están normalmente presentes, como las microcalcificaciones, una proyección papilar dentro del quiste o una interfase nodular irregular o espiculada con el componente quístico³³.

Respecto a los **márgenes del nódulo**, según la mayoría de la bibliografía revisada, cuando son espiculados o irregulares se asocian a una mayor probabilidad de malignidad^{13,114,5,22,110,115,116,111,117,8,80,106} al igual que en nuestro estudio. Mientras que si son lisos y bien definidos se asocian a una mayor prevalencia de benignidad.

No obstante, existe una amplia diferencia en la sensibilidad y especificidad de esta variable en los distintos estudios, quizá debida al mayor componente subjetivo inherente de valorar la definición de los bordes. De hecho, hay estudios patológicos que sugieren que el carcinoma papilar puede tener bordes irregulares con márgenes pobremente definidos así como bordes lisos con márgenes bien definidos⁷⁷. El carcinoma papilar típico invade el

parénquima tiroideo adyacente sin una cápsula bien definida. Sin embargo, en el 22% de los casos, porciones de una gruesa cápsula o tejido conectivo fibroso pueden ser detectados y hay una encapsulación completa del carcinoma tiroideo papilar en el 4 al 16% de lesiones³³.

A pesar de esta amplia variabilidad, hay que tener en cuenta que unos márgenes mal definidos e irregulares en un nódulo tiroideo podrían estar indicando infiltración del parénquima tiroideo adyacente sin formación de pseudocápsula¹³. Unos márgenes poco visibles se asociarían fuertemente a benignidad en los nódulos isoecoicos según Hyobin Seo et al.¹⁰⁶.

Con respecto a la **morfología** del nódulo hemos encontrado en nuestro estudio que un nódulo que crece más en sentido anteroposterior que transversal se asocia a mayor riesgo de malignidad. En la literatura el hallazgo de un nódulo de morfología “más alta que ancha” es muy específico de malignidad^{13,114,118,22,20,115,116,111,8,80,106} llegando a describirse una especificidad del 93%⁷⁷. Se piensa que esta apariencia puede ser debida a una tendencia centrífuga en el crecimiento del tumor¹³. No obstante, recordar que la morfología de la masa tiroidea puede cambiar al ejercer compresión con la sonda y este cambio en la morfología es más prominente en las lesiones benignas, quísticas y localizadas en el tercio anterior de la glándula tiroidea⁸².

Por lo tanto, la morfología de las lesiones tiroideas debe interpretarse teniendo en cuenta el grado de compresión con la sonda y la consistencia de la lesión (la compresibilidad de la masa)⁸².

Indicar que los carcinomas tiroideos papilares con la mutación BRAFV^{600E} tienden a ser más altos que anchos y no se asocian con la presencia de calcificaciones en el estudio

ecográfico. Sin embargo, estos hallazgos no son lo suficientemente específicos para predecir la presencia o ausencia de esta mutación, que es la mutación más frecuentemente encontrada en el carcinoma papilar¹¹⁹. Muchos estudios refieren una asociación entre esta mutación con características agresivas del carcinoma papilar y de que se trata de un factor independiente de peor pronóstico¹²⁰.

Nuestros datos muestran que el **nódulo solitario** se asocia más frecuentemente a malignidad que un nódulo dominante en el contexto de un tiroides multinodular y aumentado de tamaño, encontrando en la literatura que la mayoría de autores refieren que el riesgo de malignidad en un tiroides con múltiples nódulos es comparable al de un nódulo solitario^{9,13}. Así, Jun P. et al¹²¹ publicaron que en un estudio de 68 casos de carcinoma papilar de tiroides comprobados, el 48% se encontró en tiroides multinodulares.

Recordar que el carcinoma tiroideo folicular se encuentra frecuentemente en tiroides multinodulares y el carcinoma tiroideo papilar es multifocal en el 20% de los casos⁶⁹. Hay que tener presente que la existencia de múltiples nódulos no se traduce en benignidad.

No hemos encontrado asociación con malignidad en el nódulo solitario respecto a un nódulo dominante en un tiroides multinodular y de tamaño normal, encontrando un 14% de incidencia de malignidad tanto si había más de un nódulo tiroideo como si era único, al igual que la mayoría de autores revisados. La literatura reciente indica que los pacientes con múltiples nódulos tiroideos tienen el mismo riesgo de malignidad que los pacientes con nódulos solitarios múltiples^{113,122}. Frates et al. documentan que en casos de nódulos tiroideos múltiples el riesgo de un nódulo individual de ser canceroso disminuye pero que

la prevalencia de cáncer tiroideo no difiere entre pacientes con un nódulo solitario y pacientes con nódulos múltiples^{123,92}.

En la práctica clínica diaria es raro encontrar un nódulo solitario en el estudio ecográfico del tiroides y la mayoría de cánceres se detectan en este escenario de multinodularidad. A la hora de seleccionar un nódulo para PAAF en un tiroides multinodular son las características ecográficas asociadas a malignidad las más útiles para seleccionar el nódulo ya que si sólo se realiza PAAF del nódulo de mayor tamaño se podría ignorar un nódulo tiroideo maligno.

En cuanto a la variable presencia de halo, o anillo hipoeoico alrededor de un nódulo tiroideo, señalar que está producido por una pseudocápsula de tejido conectivo fibroso, parénquima tiroideo comprimido e infiltrados inflamatorios crónicos¹²⁴. Un halo uniforme completo alrededor de un nódulo tiroideo es altamente específico de benignidad, con una especificidad del 95%¹²⁵. Sin embargo el halo está ausente en la ecografía en más de la mitad de todos los nódulos tiroideos benignos^{124,92}. Y además, del 10-24% de los carcinomas tiroideos papilares tienen un halo completo o incompleto^{125,53}, por lo que en general se considera que la presencia o ausencia de halo no es un buen indicador de la naturaleza del nódulo⁶², al igual que muestran los resultados de nuestro estudio.

El grosor del halo no se asocia en nuestra serie a malignidad, pero otros autores sí lo asocian a malignidad, indicando que los halos gruesos son una característica asociada a los nódulos malignos^{32,92,8,93,84}. Aunque no hemos encontrado medidas establecidas sugestivas de malignidad, por la literatura revisada serían los halos de un grosor mayor de 1mm los que se considerarían engrosados⁶².

Por último, con respecto a la **morfología del halo**, cuando el halo es heterogéneo hay una mayor asociación con malignidad en nuestra serie (33% vs 7% cuando éste es homogéneo). La mayoría de referencias de la bibliografía que mencionan esta variable también sugieren mayor asociación con malignidad^{32,84}.

Con respecto al tamaño, no hemos encontrado una relación significativa entre el tamaño del nódulo y malignidad, al igual que la mayor parte de autores^{17,13,109}. Aunque los nódulos de un tamaño de más de 4cm tienen una probabilidad levemente mayor de ser malignos que los nódulos más pequeños, es bien conocido que los nódulos benignos pueden alcanzar gran tamaño¹³. Sabemos que el tamaño de un nódulo maligno sí tiene relación con el pronóstico ya que los tumores menores de 1cm o menos (microcarcinomas) tienen un pronóstico excelente. Pellegriti et al.¹²⁶ publicaron que no encontraron muertes en un grupo de 299 pacientes con carcinomas tiroideos papilares tratados quirúrgicamente más pequeños de 15mm con un periodo de seguimiento de 3,8 años.

El riesgo de transformación maligna de un adenoma tiroideo no está bien definido. No hay una secuencia obvia adenoma-carcinoma como sí está bien documentado en otras localizaciones como el cáncer de colon¹²⁷. Sin embargo, cuanto mayor sea el tamaño del nódulo folicular, mayor la probabilidad de encontrar focos malignos en su interior³³.

La **ecogenicidad** del nódulo es uno de los parámetros fundamentales a valorar en el nódulo tiroideo. La mayoría de nódulos hiperplásicos (nódulo tiroideo más frecuentemente encontrado) son isoecoicos, pero debemos tener en cuenta que también pueden ser hipoecoicos. Una marcada hipoecogenicidad del nódulo es un criterio que se asocia con una alta posibilidad de malignidad^{80,13,106}. Se considera marcadamente hipoecoico cuando el nódulo muestra una relativa hipoecogenicidad respecto al músculo normal⁸.

Recordar que la mayoría de los nódulos hipoeoicos con respecto al parénquima tiroideo son benignos (el 55% de los nódulos benignos pueden ser hipoeoicos¹²¹), aunque la mayoría de los nódulos malignos son hipoeoicos (86% de los carcinomas papilares⁶⁶, 63-90%³³) y que la mayoría de los nódulos iso o hiperecoicos son benignos¹¹¹.

Por tanto, se asocian a malignidad tanto los nódulos hipoeoicos como los marcadamente hipoeoicos^{8,106}. Este rasgo de la hipoeogenicidad de las lesiones malignas también es válido para cánceres papilares pequeños, ya que Papini encontró que el 87% de los cánceres tiroideos no palpables (8-15mm) eran hipoeoicos¹¹³. En el estudio de Butros R. et al¹²⁸ sólo la hipoeogenicidad fue un factor significativo aislado asociado a malignidad, no obstante este hallazgo es muy poco específico. Estos hallazgos coinciden con nuestros resultados en los que el análisis multivariante muestra que los nódulos **hipoeoicos y/o complejos** tienen 12,812 veces más probabilidad de que el nódulo sea maligno que los nódulos que no lo son (Odds Ratio: 12,812). Algunos autores publican que los nódulos isoecoicos se asocian de forma significativa con benignidad¹⁰⁶.

En otros órganos sólidos la ecogenicidad está normalmente asociada con la celularidad y homogeneidad de los mismos. Aunque los estudios de correlación entre ecografía-histopatología de los nódulos tiroideos son raros, se piensa que la hipoeogenicidad se debe a la estructura microfolicular⁹², compactación, fibrosis y alta celularidad¹²⁹. Los nódulos benignos con folículos aumentados o las neoplasias foliculares (estructura macrofolicular) muestran alta ecogenicidad¹³⁰ mostrándose normalmente los nódulos iso o hiperecoicos⁹².

Esta correlación entre hallazgos histológicos y ecogenicidad en los nódulos tiroideos puede explicar por qué la mayoría de las hiperplasias nodulares se muestran iso-

hiperecogénicas y la mayoría de los carcinomas tiroideos papilares muestran hipoecogenicidad o marcada hipoecogenicidad.

Otro hallazgo asociado a malignidad en nuestra serie es la presencia de **sombra acústica posterior**. Algunos autores indican que se debe al tejido conectivo fibroso reactivo frecuentemente presente en la periferia de los carcinomas papilares³³. En la mayoría de bibliografía revisada no se hace referencia a esta variable.

La presencia de **calcificaciones** es otro de los parámetros fundamentales a valorar en un nódulo tiroideo^{30,141,132,133,134}. En este sentido, tal y como se confirma en el resultado del análisis multivariante de nuestro estudio, la presencia de **microcalcificaciones** es una característica altamente asociada con malignidad, como refiere la práctica totalidad de la bibliografía^{8,80,22,13,106}. Hay autores que refieren que el hallazgo ecográfico más específico del carcinoma papilar es la presencia de microcalcificaciones³³, definidas ecográficamente como focos ecogénicos puntiformes $\leq 2\text{mm}$ ¹⁰⁵, con o sin sombra acústica posterior^{33,106} (aunque no hay un consenso uniforme en la definición de las mismas).

Se consideran las microcalcificaciones como calcificaciones distróficas asociadas con los cuerpos de psammoma y se les estiman una alta especificidad (85-95%¹³, 93-95%¹³⁵) pero menor sensibilidad, de aproximadamente 25-59%^{66,33}, para el diagnóstico del nódulo tiroideo maligno. El valor predictivo positivo prospectivo para malignidad de las microcalcificaciones es alto (70 al 71%^{136,77}).

En este sentido, también se ha descrito que la detección aislada de microcalcificaciones sin nódulo asociado es un indicador de malignidad¹¹⁶ y que detectar un patrón de microcalcificaciones en “tormenta de nieve” (demasiadas microcalcificaciones para contar) tendría un valor predictivo positivo para malignidad de 1,00¹³⁷.

Aparte de su conocida asociación con el carcinoma papilar, también se han descrito en los carcinomas foliculares y anaplásicos así como en condiciones benignas como el adenoma folicular y la tiroiditis de Hashimoto¹³⁸.

El coloide espeso en los nódulos tiroideos benignos puede imitar las microcalcificaciones, pero el primero se puede distinguir por la presencia del artefacto de reverberación posterior en “cola de cometa”¹²¹ y la posible sombra acústica posterior en las segundas.

Con respecto a las **macrocalcificaciones**, existe cierta controversia en si se asocian a benignidad¹¹⁵ o malignidad²⁰ o a las dos^{33,99}. Las macrocalcificaciones están frecuentemente en bocios multinodulares de larga evolución y suelen indicar benignidad, ya que la degeneración de nódulos hiperplásicos puede producir calcificaciones distróficas o calcificaciones periféricas en “cáscara de huevo” y parece que la incidencia de calcificaciones se incrementa con la duración del bocio.

Sin embargo, si se encuentran en nódulos solitarios pueden asociarse a una tasa de malignidad de casi el 75%^{13,33,116,139,106}. Frates et al.¹²³ sugieren que la presencia de calcificaciones groseras o en anillo aumentan la probabilidad de malignidad casi dos veces y que la presencia de calcificaciones puntiformes incrementan la probabilidad de cáncer casi tres veces.

Nuestros datos no confirman que las macrocalcificaciones se asocien a malignidad, al igual que otros estudios⁷. Las macrocalcificaciones pueden coexistir con las microcalcificaciones en los cánceres papilares y son el tipo más común de calcificación en los carcinomas tiroideos medulares¹⁴⁰. Las calcificaciones periféricas son uno de los patrones más comúnmente visto en un tiroides multinodular pero también puede ser visto en nódulos malignos¹⁴¹.

También hay que tener en mente que la no detección de calcificaciones es un hallazgo común de los carcinomas papilares⁷⁷, por ello la no presencia de las mismas no descarta malignidad.

La variable **coloide espeso** tendría un significado similar a la degeneración coloide, por lo tanto, su presencia se asocia a benignidad^{9,101}. Recordar que ecográficamente se ven como pequeños focos hiperecoicos con artefacto posterior en “cola de cometa”, debido a las reverberaciones de las ondas de ultrasonido al contactar con los cristales coloides. Este hallazgo se traduce en una alta posibilidad de que el nódulo sea benigno^{13,33,5,111}, como se confirma en nuestra serie. En una serie de ecografías de 100 nódulos que mostraban el artefacto posterior en cola de cometa, todos los nódulos fueron benignos¹⁴². Se considera que este artefacto se da cuando hay abundante coloide y el abundante coloide normalmente se encuentra en los nódulos benignos³³. A pesar de que este hallazgo se ha considerado como una característica de benignidad de acuerdo con la literatura, las recientes guías de la American Thyroid Association and Society of Radiologists in Ultrasound no usan la presencia de este hallazgo para valorar la decisión de realizar una PAAF⁸⁴.

En nuestro estudio se ha encontrado una relación entre malignidad y **localización** del nódulo intratiroides, siendo la incidencia mayor cuando el nódulo se localiza en el tercio superior o cuando ocupa más de un tercio del tiroides. En la literatura no hemos encontrado información relevante sobre la asociación de malignidad y localización del nódulo intratiroides, a excepción de que los carcinomas medulares se localizan más frecuentemente en las porciones superiores y medias de los lóbulos tiroideos.

Otro parámetro ecográfico fundamental es el **estudio de la vascularización** y de las **características de la distribución de los vasos intranódulo con Doppler Color y Doppler Energía.**

Recordar que consideramos que el Doppler energía tiene algunas ventajas comparado con el Doppler color (como se ha visto en la sección 1.4.2. en la página 58) y que son: que es más sensible que el Doppler color para la detección del flujo lento de los pequeños vasos; es independiente del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido; y el ruido aparece de una forma homogénea, en contraste con el Doppler color que aparece con una señal aleatoria que puede afectar a la señal del vaso.

En relación a su posible utilidad para sugerir benignidad o malignidad, la mayoría de autores refieren que una distribución recta desde la periferia al centro y el flujo periférico^{13,143} van a favor de benignidad y el encontrar una vascularización intratiroidea caótica o irregular sugiere malignidad^{22,144,143,145}. Se ha publicado que el patrón más común de vascularización en un nódulo tiroideo maligno es una marcada vascularización intrínseca, la cual se define como flujo en la parte central del tumor mayor que en el tejido parenquimatoso tiroideo adyacente, lo que ocurre en el 69-74% de todos los nódulos tiroideos malignos^{113,77}. En nuestra serie obtenemos datos similares a los referidos ya que detectar tanto flujo intratiroideo, con Doppler color y energía, como una distribución caótica de la vascularización intranódulo se asocian a mayor riesgo de malignidad. Y, al igual que en los resultados de nuestro análisis multivariante, otros autores han encontrado que la asociación de una distribución caótica o irregular intranódulo con Doppler, junto a la presencia de microcalcificaciones y una eco-estructura hipoecoica se asocia a malignidad en un alto porcentaje de casos^{144,143,145}. Algún otro autor, sin embargo, no ha encontrado esta asociación, refiriendo que la distribución de la vascularización no es un

hallazgo fiable⁶⁶ o como Frates et al.¹¹² que refieren que más del 50% de las lesiones tiroideas sólidas hipervasculares son benignas. Y además, aunque hemos dicho que el flujo periférico en un nódulo va a favor de benignidad, también se ha encontrado en el 22% de los nódulos tiroideos malignos^{77,143}.

En contraposición decir que una ausencia completa de vascularización parece ser un signo más útil: Chan et al.⁷⁷ refieren que todos los carcinomas papilares en su estudio tenían algún grado de flujo sanguíneo, por lo que ellos concluyen que un nódulo completamente avascular es muy poco probable que sea maligno.

La valoración de la vascularización con ecografía nos va a poder ayudar en la elección del nódulo o la porción del mismo en la que habría que realizar PAAF en dos situaciones principalmente^{76,121}: *primera*, en un tiroides multinodular, los nódulos con vascularización intrínseca y otras características de malignidad pueden ser seleccionados para PAAF, en preferencia de otros nódulos y, *segunda*, la hemorragia o los debris ecogénicos dentro de un nódulo quístico complejo pueden así ser ignorados y realizar PAAF de las áreas sólidas con vascularización intrínseca en su interior.

Los valores encontrados en nuestro estudio con respecto al estudio del Índice de Resistencia e Índice de Pulsatilidad no permiten discriminar malignidad, ya que los valores se solapan entre los nódulos benignos y malignos, al igual que la mayor parte de autores. Tampoco se han encontrado diferencias entre los IR e IP y los distintos grupos histológicos de tumores. A pesar de ello, algún estudio sugiere que valores menores de 0,5 irían a favor de nódulos benignos y cuando son mayores de 0,8 serían más sugestivos de malignidad¹⁴³. Este hallazgo nos hace cuestionarnos el por qué el índice de resistencia es mayor en los nódulos tiroideos malignos que en los benignos, ya que la mayoría de tumores tienden a tener menor IR a causa de la angiogénesis y de la neovascularización anormal. Una de las

probables explicaciones sería la presencia de estenosis, oclusiones y fístulas en esta neovascularización del nódulo tiroideo maligno.

Aunque es evidente, indicar que observar una invasión directa del tumor de las partes blandas adyacentes y el ver metástasis en los ganglios linfáticos son signos muy específicos de que el nódulo tiroideo sea maligno¹⁴⁶. La invasión local agresiva es común en el carcinoma tiroideo anaplásico, linfoma y sarcoma. En la ecografía, una invasión directa del tumor en las partes blandas adyacentes puede aparecer como una sutil extensión del tumor más allá de los contornos de la glándula tiroidea o aparecer como una invasión franca de las estructuras adyacentes.

También indicar que el intervalo de crecimiento de un nódulo tiroideo es un pobre indicador de malignidad¹³. Los nódulos tiroideos benignos pueden cambiar de tamaño y aspecto a lo largo del tiempo, con el potencial de aumentar o disminuir de tamaño¹⁴⁷. Aproximadamente el 90% de los nódulos sufrirán un incremento de volumen del 15% o más en unos 5 años; es menos probable que los nódulos que son predominantemente quísticos sufran un aumento de volumen con respecto a los nódulos sólidos³⁵. Dada la expectación que hay en el crecimiento de los nódulos, es difícil determinar qué nódulos de apariencia benigna y con PAAF previa requerirían otra PAAF. La excepción sería un crecimiento rápido, que ocurre en los carcinomas tiroideos anaplásicos, aunque también puede ocurrir en el linfoma, sarcoma y ocasionalmente en el carcinoma de alto grado.

Como cabe esperar, a medida que el número de características ecográficas asociadas a malignidad aumenta, la probabilidad y el riesgo de malignidad también aumenta⁸.

Para terminar, indicar que en nuestro estudio tenemos la limitación de que no todos los nódulos tienen un estudio histológico (gold standard para confirmar malignidad). Para minimizar este sesgo, hemos sido restrictivos a la hora de valorar estos pacientes, considerándolos benignos sólo si tenían una 1ª PAAF de benignidad, sin signos de sospecha ecográfica y con seguimiento y nueva ecografía anual durante dos años, sin cambios significativos en el tamaño o en las características ecográficas, siguiendo las recomendaciones de varias¹⁴⁸ organizaciones, como la Asociación Americana de Tiroides¹⁴⁹ y la Asociación Americana de Clínicos Endocrinos, que indican que los nódulos tiroideos con resultados citológicos de benignidad pueden ser monitorizados con seguimiento hasta que muestren un aumento de tamaño o cambios ecográficos significativos en la ecografía.

5. CONCLUSIONES

- I. La ecografía de alta resolución permite realizar un diagnóstico fiable del nódulo tiroideo maligno.

- II. Las variables ecográficas en 2D que más aumentan el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno son la ecoestructura hipoecoica y/o compleja y las microcalcificaciones.

- III. La variable ecográfica en modo Doppler que más aumenta el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno es la distribución caótica de los vasos intranódulo con Doppler energía.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma A, Gabriel H, Nemcek AA, Nayar R, Du H, Nikolaidis P. Subcentimeter Thyroid Nodules: Utility of Sonographic Characterization and Ultrasound-Guided Needle Biopsy. *AJR*. 2011;197:1123-1128.
2. Henrichsen TL, Reading CC. Thyroid Ultrasonography. Part 2: Nodules. *Radiol Clin N Am*. 2011;49:417-424.
3. Kovatcheva RD, Vlahov JD, MD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign Solid Thyroid Nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation-Initial clinical Outcomes. *Radiology*. 2015;0:1-9.
4. Newman JA, Chalian AA, Shaha AR. Surgical Approaches in Thyroid Cancer: What the Radiologist Needs to Know. *Neuroimag Clin N Am*. 2008;18:491-504.
5. Sipos JA. Advances in Ultrasound for the Diagnosis and Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19:1363-1372.
6. Liu Y, Kamaya A, Desser TS, Rubin DL. A Bayesian Network for differentiating Benign from malignant thyroid nodules using sonographic and demographic features. *AJR*. 2011;196:598-605.
7. Cronan JJ. Thyroid Nodules: Is It Time to Turn Off the US Machines?. *Radiology*. 2008;247:602-604.
8. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*. 2011;260:892-899.

9. Manso S, Velasco MJ. Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos: Revisión de las últimas guías clínicas de actuación. *Radiología*. 2015;57:248-258
10. Malhi H, Beland MD, Cen SY, Allgood E, Daley K, Martin SE et al. Echogenic Foci in Thyroid Nodules: Significance of Posterior Acoustic Artifacts. *AJR*. 2014;203:1310-1316
11. Dhyani M, Faquin W, Lubitz CC, Daniels GH, Samir AE. How to interpret Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy Reports: a guide for the busy radiologist in the era of the Bethesda Classification System. *AJR*. 2013;201:1335-1339.
12. Bahi M, Sosa JA, Nelson RC, Hobbs HA, Wnuk NM, Hoang JK. Thyroid Cancers Incidentally Detected at Imaging in a 10-year Period: How Many Cancers Would Be Missed with Use of the Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound?. *Radiology*. 2014;271:888-894.
13. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2007; 27:847-865.
14. Ballesteros AP. Manejo del nódulo tiroideo: Revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir*. 2008;23:100-111.
15. Cox AE, LeBeau SO. Diagnosis and treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Radiol Clin N Am*. 2011;49:453-462.
16. Hoang JK, Sosa JA, MA, Nguyen XV, MD, Galvin PL, Oldan JD. Imaging Thyroid Disease Updates, Imaging Approach, and Management Pearls. *Radiol Clin N Am*. 2015;53:145-161.

17. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J. Pattern Recognition of Benign Nodules at Ultrasound of the Thyroid: Which Nodules Can Be Left Alone?. *AJR*. 2009;193:207-213.
18. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H et al. Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98: 564-570.
19. Lew JJ, Solorzano CC. Use of Ultrasound in the Management of Thyroid Cancer. *The Oncologist*. 2010;15:253-258.
20. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al. Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation-Multicenter Retrospective Study. *Radiology*. 2008;247:762-770.
21. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of Malignancy in Incidentally Discovered Thyroid Nodules Evaluated With Sonography and Fine-Needle Aspiration. *J Ultrasound Med*. 2005;24:629-634.
22. Kim MJ, Kim EK, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, Youk JH, Park SH. US guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. *RadioGraphics*. 2008;28:1869-1889.
23. Wu LM, Gu HY, Qu XH, Zheng J, Zhang W, Yin Y et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:1798-805.
24. Khoncarly SM, Tamarkin SW, McHenry CR. Can ultrasound be used to predict malignancy in patients with a thyroid nodule and an indeterminate fine-needle aspiration biopsy?. *Surgery*. 2014;156:967-970.

25. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, Callstrom M, Elraiyah TA, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Morris JC, Montori VM. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1253-63.
26. Bhatia KS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Ultrasound elastography in the head and neck. Part II. Accuracy for malignancy. *Cancer Imaging.* 2013;13:260-76.
27. Kim GR, Kim MH, Moon HJ, Chung WY, Kwak JY, Kim EK. Sonographic characteristics suggesting papillary thyroid carcinoma according to nodule size. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:906-13.
28. Sholosh B, Borhani AA. Thyroid Ultrasound Part 1: Technique and Diffuse Disease. *Radiol Clin N AM.* 2011;49:391-416.
29. Ohori NP, Schoedel KE. Thyroid Cytology: challenges in the pursuit of low-grade malignancies. *Radiol Clin N AM.* 2011;49:435-451.
30. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The thyroid: Review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2014;34:276-93.
31. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, de Crea C, Rossi ED et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid.* 2004;14:43-47.
32. Kharchenko VP, Kotlyarov PM, Mogutov MS, Alexandrov YK, Sencha AN, Patrunov YN et al. *Ultrasound Diagnostics of Thyroid Diseases.* 2010. Springer.
33. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of Thyroid Nodules A “Classic Pattern” Diagnostic Approach. *Ultrasound Quarterly.* 2005;21:157-165.

34. Luis R, Figuero A. Sistema de clasificación ecográfica para nódulos tiroideos. TIRADS. Rev Venez Endocrinol Metabol. 2010;8:71.
35. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Dibilet PM et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med. 2003;138:315-318.
36. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. J Endocrinol Invest. 2010;33:1-50.
37. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. Eur J Endocrinol. 2008;159:493-505.
38. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of non-palpable solid nodules of the thyroid. Am J Roentgenol. 2002;178:687-691.
39. Vinayak S, Sande JA. Avoiding unnecessary fine-needle aspiration cytology by accurately predicting the benign nature of thyroid nodules using ultrasound. J Clin Imaging Sci. 2012;2:23.
40. Kabala JE. Computed tomography and magnetic resonance imaging in diseases of the thyroid and parathyroid. European Radiology. 2008;66:480-492.
41. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:229-38.
42. Beristain JL, Servín E, Sosa A, Velázquez JA, Pozzo R, Delgadillo G et al. Determinación de la certeza diagnóstica de la gammagrafía tiroidea con tecnecio 99

- sestamibi en pacientes con nódulo tiroideo y resultado histopatológico definitivo. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:460-6.
43. Bukhari MH, Niazi S, Hanif G, Qureshi SS, Munir M, Hasan M et al. An update audit of fine needle aspiration cytology procedure of solitary thyroid nodule. *Diag Cytopathol* 2008;36:104-112.
 44. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawandee AA et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007;111:508-516.
 45. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24:663-710.
 46. Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. *Am J Surg.* 1998;175:133-136.
 47. Musgrave YM, Davey DD, Weeks JA, Bankers ER, Rayens MK, Ain KB. Assessment of fine-needle aspiration sampling technique in thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 1998;18:76-80.
 48. Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R, Acar M, Sahin DA, Sahin O et al. Sonographically guided fine needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clin Radiol.* 2007;62:798-803.
 49. Tangpricha V, Chen BJ, Swan NC, Sweeney AT, de las Morenas A, Safer JD. Twenty-one-gauge needles provide more cellular samples than twenty-five-gauge needles in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid but may not provide increased diagnostic accuracy. *Thyroid.* 2001;11:973-976.

50. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:425-429.
51. O'Malley ME, Weir MM, Hahn PF, Misdraji J, Wood BJ, Mueller PR. US-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: adequacy of cytologic material and procedure time with and without immediate cytologic analysis. *Radiology.* 2002;222:383-387.
52. Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *AJR.* 2003;181:267-271.
53. Hatada T, Okada K, Ishii H, Ichii S, Utsunomiya J. Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. *Am J Surg.* 1998;175:133-136.
54. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol.* 1996;40:423-428.
55. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:361-400.
56. Kate MS, Kamal MM, Bobhate SK, Kher AV. Evaluation of fine needle capillary sampling in superficial and deep-seated lesions. An analysis of 670 cases. *Acta Cytol.* 1998;42:679-684.
57. Pinto J, Del Valle A, Solera JC, Cuesta L, Ursúa I, Baizán MJ. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología del tiroides. *Revista de la Sociedad ORL de Castilla y León, Cantabria y la Rioja.* 2014;5:66-74.

58. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:203-206.
59. Lubitz CC, Nagarkatti SS, Faquin WC, Samir AE, Hassan MC, Barbesino G. Diagnostic yield of repeat fine-needle aspiration for non-diagnostic thyroid nodule biopsy is not altered by timing of repeat biopsy. *Thyroid.* 2012;22:590-4.
60. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology. 2009;132:658-65.
61. Quinn SF, Nelson HA, Demlow TA. Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy versus spring-activated core biopsy needle in 102 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 1994;5:619-623.
62. Soffer RA, Ahuja AT. *Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands.* 2012. Springer.
63. Woo JSK. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. 2011. http://www.ob-ultrasound.net/history_1.html.
64. Fujimoto F, Oka A, Omoto R, Hirose M. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics.* 1967;5:177-80.
65. Krebs CA, Giyanani VL, Eisenberg RL. *Doppler color.* 2001. Marban.
66. Desser TS, Kamaya. *Ultrasound of Thyroid Nodules.* *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18:463-478.

67. Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, Runza G, Attard M, Savoia G et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results. *Eur Radiol.* 2006;16:2234-41.
68. Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, Abbattista T, Taccaliti A, Ricciardelli L et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterization of solitary thyroid nodules. 2002;103:407-413.
69. Middleton W, Kurtz A, Hertzberg B. Cuello y tórax, Ecografía 2ª Edición. 2004. Mosby.
70. Kremkau FW. Diagnostic ultrasound principles and instruments. 5th ed. 1998. Philadelphia, Pa: Saunders.
71. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US Artifacts. *Radiographics.* 2009;29:1179-1189.
72. Meire H, Cosgrove D, Dewbury K, Farrant P. Abdominal and general ultrasound. 2nd ed, vol 1. 2001. London, England: Churchill Livingstone.
73. Cortázar García J, Quirós López R, Acebal Blanco MM. Papel del radiólogo en el manejo del nódulo tiroideo. *Radiología.* 2008;50:471-81.
74. Zabala Landa R, del Cura Rodríguez JL. Ecografía de tiroides. Nódulos tiroideos. Manejo del nódulo tiroideo. *Radiología de la cabeza y cuello.* 2012. Elsevier.
75. Lee YH, Kim DW, In HS, Park JS, Kim SH, Eom JW et al. Differentiation between benign and malignant solid thyroid nodules using an US classification system. *Korean J Radiol.* 2011;12:559-67.

76. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2005;237:794-800.
77. Chan BK, Desser TS, I. McDougall R, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22:1083-1090.
78. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1175-9
79. Beland MD, Kwon L, Delellis RA, Cronan JJ, Grant EG. Nonshadowing Echogenic Foci in Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med*. 2011;30:753-760.
80. Kim DW, Lee EJ, In HS, Kim SJ. Sonographic Differentiation of Partially Cystic Thyroid Nodules: A prospective Study. *AJNR*. 2010:1-6.
81. Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. *Thyroid Ultrasound and ultrasound-guided FNA*. Third ed. 2013. Springer.
82. Yoon SJ, Yoon DY, Chang SK, Seo YL, Yun EJ, Choi CS, Bae SH. "Taller-Than-Wide Sign" of Thyroid Malignancy: Comparison Between Ultrasound and CT. *AJR*. 2010;194:420-424.
83. Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, Lee JS, Heo JJ, Han YJ et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J*. 2013;60:155-60.

84. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1167-1214.
85. Revert AJ, Pallardó Y. Radiología del cuello infrahioideo, laringe, tiroides y paratiroides. *Radiología esencial*. 2009. Editorial Médica Panamericana.
86. Algin O, Algin E, Gokalp G, Ocakoglu G, Erdogan C, Saraydaroglu O et al. Role of dúplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Koren J Radiol*. 2010;11:594-602.
87. Lanfranchi M. *Ecografía de tiroides*. 2001. Marban.
88. Miller MC. The patient with a thyroid nodule. *Med Clin North Am*. 2010;94:1003-15.
89. Yeung M, Serpell J. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist*. 2008;13:105-112.
90. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3411-3417.
91. Kim DW, Park AW, Lee EJ, Choo HJ, Kim SH, Lee SH et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules smaller than 5mm in the maximum diameter: assessment of efficacy and pathological findings. *Korean J Radiol*. 2009;10:435-40
92. Hambly N, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S et al. Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standars. *AJR*. 2011;196:655-660.

93. Fuhrer D, Bockisch A, Kurt Werner S. Euthyroid goiter with and without nodules- diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:506-16.
94. 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;94:1748-1751.
95. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Kim SH. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19:1257-1264.
96. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, hegedus L et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guide-lines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2010;16:468-475.
97. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:339-360.
98. Musgrave YM, Davey DD, Weeks JA, Bankers ER, Rayens MK, Ain KB. Assessment of fine-needle aspiration sampling technique in thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 1998;18:76-80.
99. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head and Neck.* 2002;651-655.
100. Wu S, Liu G. Letters: Recognition of Specific Morphologic Patterns for Identifying Benign Thyroid Nodules. *AJR.* 2010;194:353

101. Virmani V, Hammond I. Sonographic Patterns of Benign Thyroid Nodules: Verification at our institution. *AJR*. 2011;196:891-895
102. Bonavita, JA. New York University, Langone Medical center, NY. *AJR*. 2012;198:102-103. January 2012.
103. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?. *J Surg Res*. 2008;150:49-52.
104. Coquia SF, Chu LC, Hamper UM. The role of Sonography in Thyroid Cancer. *Radiol Clin N Am*. 2014;52:1283-1294.
105. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma; insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2002;113:241-260.
106. Seo H, Na DG, Kim J-H, Kim KW, Yoon JW. Ultrasound-Based Risk Stratification for Malignancy in Thyroid Nodules: A Four-Tier Categorization System. *Eur Radiol*. 2015;25:2153-2162.
107. Kim DW, Lee EJ, Lee JH. Role of Ultrasound Diagnosis in Assessing and Managing Thyroid Nodules with Inadequate Cytology. *AJR*. 2011;197:1213-1219.
108. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid Ultrasound Features and Risk of carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Thyroid*.

109. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY et al. . Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2011;12:1-14.
110. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Özarmagan S, Tezelman S. Predictive Value of Sonographic Features in Preoperative Evaluation of Malignant Thyroid Nodules in a Multinodular Goiter. *World J Surg.* 2008;32:1948-1954.
111. Jones R, Spendiff R, Fareedi S, Richards PS. The role of ultrasound in the management of nodular thyroid disease. *Imaging.* 2007;19:28-38.
112. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can Color Doppler Sonography Aid in the Prediction of Malignancy of Thyroid Nodules?. *J Ultrasound Med.* 2003;22:127-131.
113. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi f et al. Risk of malignancy in non palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and colo-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-1946.
114. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can Vascularity at Power Doppler US Help Predict Thyroid Malignancy?. *Radiology.* 2010;255:260-269.
115. Kim JY, Lee CH, Kim SY, Jeon WK, Kang JH, An SK et al. Radiologic and Pathologic Findings of Nonpalpable Thyroid Carcinomas Detected by Ultrasonography in a Medical Screening Center. *J Ultrasound Med.* 2008;27:215-223.
116. Kwak JY, Kim EK, Son EJ, Kim MJ, Oh KK, Kim JY, Kim KI. Papillary Thyroid Carcinoma Manifested Solely as Microcalcifications on Sonography. *AJR.* 2007;189:227-231.

117. Ozel A, Erturk SM, Ercan A, Yılmaz B, Basak T, Cantisani V et al. The diagnostic efficiency of ultrasound in characterization for thyroid nodules: how many criteria are required to predict malignancy?. *Med Ultrason*. 2012;14:24-8.
118. Sipos JA. Advances in Ultrasound for the Diagnosis and Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19:1363-1372.
119. Hwang J, Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS, Kim JW et al. Papillary Thyroid Carcinoma With BRAF^{V600E} Mutation: Sonographic Prediction. *AJR*. 2010;194:425-430.
120. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R et al. BRAF^{V600E} Mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3943-3949.
121. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB. The sonographic features of papillary thyroid carcinomas. *Ultrasound Q*. 2005;21:39-45.
122. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid*. 2000;10:235-241.
123. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3411-3417.
124. Propper RA, Skolnic ML, Weinstein BJ, Dekker A. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound*. 1980;8:129-132.

125. Lu C, Chang TC, Hsiao YL, Kuo MS. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes. *J Formos Med Assoc.* 1994;93:933-938.
126. Pellegrini G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1,5cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3713-3720
127. Murray D. The thyroid gland. 1998. *Functional Endocrine Pathology 2nd ed.* Blackwell Science
128. Butros R, Boyvat F, Ozyer U, Bilezikci B, Arat Z, Aytakin C et al. Management of infracentimetric thyroid nodules with respect to ultrasonographic features. *Eur Radio.* 2007;17:1358-1364.
129. Jeh SK, Jung SL, Kim Bs, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol.* 2007;8:192-197.
130. Chen SJ, Yu SN, Tzeng JE, Chen YT, Chang KY, Cheng KS et al. Characterization of the major histopathological components of thyroid nodules using sonographic textural features for clinical diagnosis and management. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35:201-208.
131. Wang Z, Zhang H, Zhang P, He L, Dong W. Diagnostic Value of Ultrasound-detected Calcification in Thyroid Nodules. *Ann Acad Med Singapore.* 2014;43:102-6.
132. Lee SH, Baek JS, Lee JY, Lim JA, Cho SY, Lee TH et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Endocr Pathol.* 2013;24:177-83.

133. Ma JJ, Ding H, Xu BH, Xu C, Song LJ, Huang BJ et al. Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2014;24:355-63.
134. Wang Y, Li L, Wang YX, Feng XL, Zhao F, Zou SM et al. Ultrasound findings of papillary thyroid microcarcinoma: a review of 113 consecutive cases with histopathologic correlation. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38:1681-8.
135. Tai JD, Yang JL, Wu SC, Wang BW, Chang CJ. Risk factors for malignancy in patients with solitary thyroid nodules and their impact on the management. *J Cancer Res Ther*. 2012;8:379-83.
136. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound*. 2000;28:347-352.
137. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for Malignancy of Thyroid Nodules as Assessed by Sonographic Criteria. *J Ultrasound Med*. 2004;23:1455-1464.
138. Taki S, Terahata S, Yamashita R, Kinuya K, Nobata K, Kaduka K et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging*. 2004;28:368-371.
139. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL et al. Peripheral Calcification in Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med*. 2007;26:1349-1355.
140. Dahnert W. *Radiology review manual 5th*. 2003. Lippincot Williams & Wilkins. 2003;394-396.
141. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1995;23:179-184.

142. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1996;24:129-133
143. Nicola HD, Szejnfeld J, Logullo AF, Wolosker AMB, Souza LRMF, Chiferi V Jr. Flow Pattern and Vascular Resistive Index as Predictors of Malignancy Risk in Thyroid Follicular Neoplasms. *J Ultrasound Med*. 2005;24:897-904.
144. Howlett DC, Speirs A. The Thyroid Incidentaloma- Ignore or Investigate?. *J Ultrasound Med*. 2007;26:1367-1371.
145. Sultan LR, Xiong H, Zafar HM, Schultz SM, Langer JE, Sehgal CM. Vascularity Assessment of Thyroid Nodules by Quantitative Color Doppler Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41:1287-93.
146. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*. 2001;136:334-337.
147. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid anomalies detected at US screening: a 5 year follow-up. *Radiology*. 2000;215:801-806.
148. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ et al. Value of US Correlation of a Thyroid Nodule with Initially Benign Cytologic Results. *Radiology*. 2010; 292300.
149. Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini Furio et al. 2015 American Thyroid association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Oct 14.

