



Revisión monográfica

Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C.

Raúl Rivera-Moscoso,* Sergio Hernández-Jiménez,* Alejandro Ochoa-Sosa,**
Sandra Rodríguez-Carranza,* Pedro Torres-Ambriz**

Introducción

El presente trabajo se deriva de una serie de reuniones de miembros de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, que fueron invitados a elaborar un documento que muestre la posición de la SMNE en el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. El objetivo del presente documento es ofrecer una visión integral y una estrategia aplicable para el estudio de este tipo de pacientes, la cual contribuya a obtener el mayor beneficio de las herramientas diagnósticas y terapéuticas a nuestro alcance y de los avances tecnológicos por venir.

Para el desarrollo de esta guía se analizó de manera exhaustiva la información disponible en la literatura, y a lo largo de toda la guía se menciona el grado de recomendación de acuerdo a la escala de evidencia que se ha encontrado para el diagnóstico y manejo de esta patología (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos).¹ El significado de cada nivel de recomendación y evidencia se menciona en el *cuadro 1*.

Definición. Un nódulo tiroideo es un aumento focal de volumen o consistencia localizado en la tiroides, que se detecta por palpación o mediante estudios de imagen, y cuyas características permiten su distinción del resto del parénquima. En general, ambos métodos son complementarios; sin embargo, puede presentarse la situación de que los estudios de imagen no corroboren la presencia de un nódulo, o bien que éste se detecte incidentalmente en estudios realizados con otro propósito (incidentalomas).¹² El método de detección no hace diferencia en cuanto a las

recomendaciones para su estudio, las cuales tienen como objetivo fundamental excluir la posibilidad de una lesión maligna y evaluar la función tiroidea.^{13-15,96}

Epidemiología. Hacia 1964, la prevalencia de nódulos tiroideos en la población mexicana era de 30 a 60%. Existen informes de localidades en las regiones altas del centro de la República en las que todos los habitantes, e incluso animales domésticos tenían bocio por deficiencia de yodo. A partir del decreto de yodación de la sal en dicho año, la enfermedad nodular tiroidea fue disminuyendo en su presentación clínica.¹

Prevalencia. Si bien no hay datos nacionales, es muy probable que la prevalencia de nódulos tiroideos sea similar al resto del mundo y dependa del método utilizado para su detección. Se identifican en 3 a 7% de la población^{2,3} a través de exploración física, pero su prevalencia aumenta notablemente cuando el método de detección es un estudio de imagen como el ultrasonido; en dichas circunstancias se han informado prevalencias de 20 a 76%. De igual manera, la frecuencia de multinodularidad aumenta notablemente, ya que cerca de la mitad de los pacientes a quienes se les realizó un ultrasonido por un nódulo tiroideo palpable presentan otros no identificados al examen físico.^{8,10} Así mismo, existen informes de estudios seriados de autopsias en los que la prevalencia llega a ser de hasta 50% en pacientes sin historia previa de enfermedad tiroidea.⁴⁻⁷ Algunas poblaciones tienen una mayor frecuencia de nódulos. Tal es el caso de las mujeres, personas de edad avanzada, habitantes de zonas con deficiencia de yodo y pacientes con historia de radiación a cuello.

No hay conflicto de intereses por los autores

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

** Hospital de Especialidades, CMN «La Raza», IMSS.

Fecha de recepción: 04-Abril-2010

Fecha de aceptación: 05-Mayo-2010

Cuadro I. Recomendaciones.	
Grado de recomendación	Descripción
A	Evidencia homogénea de múltiples estudios al azar, controlados o de cohortes con suficiente poder estadístico. Nivel concluyente ≥ 1 de publicaciones nivel 1 demostrando beneficio > riesgo.
B	Evidencia de al menos un estudio clínico grande bien diseñado, cohorte, estudio analítico de casos y controles o metaanálisis. Publicación nivel 1 no concluyente, ≥ 1 publicaciones concluyentes nivel 2 que demuestren beneficio > riesgo
C	Evidencia basada en experiencia clínica, estudios descriptivos u opinión de consenso de expertos. Publicación nivel 1 o nivel 2 no concluyente, ≥ 1 publicación nivel 3 concluyentes demostrando beneficio > riesgo. No riesgo ni beneficio concluyente demostrado por la evidencia
D	No estimado. Publicación nivel 1, 2 o 3 no concluyente que demuestre beneficio > riesgo. Publicación nivel 1, 2 o 3 concluyente demostrando riesgo > beneficio

La frecuencia de malignidad afortunadamente es baja (5 a 7%).^{6,7} si bien existen subgrupos quienes la presentan con mayor frecuencia.⁹ Por ello, es de gran relevancia contar con criterios que permitan estratificar el estudio de estos pacientes de una manera eficiente.

Etiopatogenia. La etiología de la enfermedad nodular tiroidea es indudablemente multifactorial. Se conoce de algunos factores capaces de estimular la proliferación de células foliculares como interleucinas, IGF-1, factores de crecimiento derivado de fibroblastos y de crecimiento epidérmico; pero aquél de mayor importancia es, indudablemente, la hormona estimulante de tiroides (TSH).⁸⁻¹⁰ Aunque no se han identificado los genes responsables, la mayor frecuencia de nódulos tiroideos en gemelos univitelinos comparados con gemelos bivitelinos sugiere una influencia genética en su formación.² Algunos factores ambientales igualmente se han relacionado con una mayor

Cuadro II. Diagnóstico diferencial de nódulos cervicales.
<p>De origen tiroideo benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma autónomo funcionante • Bocio multinodular • Tiroiditis localizada (aguda o subaguda) • Tiroiditis de Hashimoto • Quiste tiroideo (simple o hemorrágico) • Crecimiento compensatorio después de hemitiroidectomía • Hemiagenesia tiroidea <p>De origen tiroideo maligno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma papilar • Carcinoma folicular • Carcinoma de células de Hürthle • Carcinoma medular • Carcinoma anaplásico • Linfoma primario de tiroides • Lesiones metastásicas a tiroides <p>De origen extratiroideo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quiste del conducto tirogloso • Higroma quístico • Quiste paratiroideo • Enfermedad metastásica • Aneurismas • Adenomegalias • Adenoma paratiroideo

prevalencia: deficiencia de yodo, historia de tabaquismo, historia de exposición a radiación ionizante, embarazo o ingestión de bociógenos naturales.⁴

Abordaje diagnóstico

Al estudiar a un paciente con un nódulo en la región anterior del cuello, se debe considerar que en la mayoría de los casos es de origen tiroideo, pero hay que tener en consideración otras posibilidades no dependientes de la tiroides (*Cuadro II*).

El primer paso, una vez corroborado el origen tiroideo de la lesión, es realizar evaluación clínica minuciosa que permita detectar factores de riesgo, síntomas y signos sugestivos de malignidad y de disfunción tiroidea (*Cuadro III*).

Dentro de los antecedentes personales, además de historia de padecimientos tiroideos, historia de radiación a cabeza o cuello (este factor también incrementa la incidencia de enfermedad tiroidea nodular no maligna) o exposición accidental a radiación antes de los 18 años.^{20,21} Es importante conocer el tiempo de evolución del nódulo, si ha habido crecimiento rápido, presencia

Cuadro III. Elementos clínicos que orientan a la naturaleza de la lesión.**Origen benigno**

- Historia familiar de nódulo tiroideo benigno o bocio
- Historia familiar de tiroiditis de Hashimoto o enfermedad tiroidea autoinmune
- Síntomas de hipo o hipertiroidismo
- Dolor o hipersensibilidad asociado con el nódulo
- Nódulo suave, liso y móvil
- Bocio multinodular sin un nódulo dominante

Origen maligno

- Edad menor a 20 o mayor a 60 años
- Sexo masculino (la proporción de nódulos malignos es el doble en los hombres)
- Crecimiento rápido
- Presencia de disfgaia o disfonía
- Historia de radiación externa durante la infancia o adolescencia
- Presencia de linfadenopatía cervical
- Historia previa de cáncer de tiroides
- Nódulos tiroideos firmes, duros irregulares y fijos
- Historia familiar de neoplasia endocrina múltiple 2, poliposis colónica familiar, enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner o datos clínicos que orienten a estas patologías.

de linfadenopatía cervical u otros síntomas como dolor u obstrucción digestiva. La presencia de datos de compresión traqueal como tos y disfonía sugieren, en ausencia de bocios grandes, lesión maligna (grado de recomendación C). Es necesario, igualmente, investigar datos clínicos de disfunción tiroidea y antecedentes recientes de infección de vías respiratorias altas o embarazo que orienten a la posibilidad de tiroiditis (grado de recomendación C). La presencia de dolor súbito en el nódulo o referido hacia la región occipital generalmente es debido a hemorragia en un nódulo y puede acompañarse de aumento súbito de volumen del mismo; no obstante, ante crecimiento rápido de un nódulo es importante considerar la posibilidad de carcinoma anaplásico o linfoma. Cuando este fenómeno se asocia a parálisis de cuerda vocal se considera indicación de tratamiento quirúrgico ante la alta probabilidad de una neoplasia maligna^{13,22} (grado de recomendación C). Mención especial requieren los pacientes con bocio multinodular en quienes los datos de compresión local no necesariamente son sugerentes de malignidad.

Cabe señalar que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico y, en general, no hay una clara relación entre las características

Cuadro IV. Evaluación clínica.

En todos los pacientes con nódulo tiroideo deben identificarse los datos clínicos que orienten a la naturaleza de la lesión para dirigir el abordaje diagnóstico inicial (grado de recomendación B)

histológicas del nódulo, su tamaño y los síntomas informados.^{14,21} La presentación más frecuente de una neoplasia maligna de tiroides es como un nódulo tiroideo solitario, dominante o duro, que difiere claramente del resto de la glándula; pero, el riesgo de cáncer no es significativamente mayor en los nódulos solitarios que en los bocios multinodulares.¹⁷

Es muy importante la habilidad y experiencia clínica en la palpación de la tiroides. Esta distinción ayuda a dirigir la investigación y elimina la necesidad de pruebas diagnósticas excesivas, por lo que el médico con poca experiencia debe considerar siempre enviar al paciente a un endocrinólogo, antes de solicitar pruebas potencialmente innecesarias (*Cuadro IV*).

Estudios de laboratorio

El abordaje inicial del paciente requiere solamente conocer la funcionalidad de la glándula.

Hormona estimulante de tiroides (TSH). En todo paciente con nódulo tiroideo se debe contar por lo menos con medición de TSH, y de ser posible T4 libre.

- A. Si la TSH está suprimida, se sugiere realizar una gammagrafía tiroidea, ya que los nódulos isofuncionantes o hiperfuncionantes tienen mucho menor probabilidad de ser malignos y no requieren evaluación citológica rutinariamente. Si bien la combinación es poco frecuente, los pacientes con enfermedad de Graves y un nódulo frío tienen mayor riesgo de malignidad.²³
- B. Si la TSH se encuentra elevada se sugiere primeramente normalizarla antes de realizar mayores estudios, ya que en un porcentaje elevado de casos el nódulo disminuye o desaparece al quitar el estímulo trófico de la TSH. Sin embargo, la evaluación ultrasonográfica de la lesión permitirá orientar esta decisión (ver apartado de estudios de imagen).
- C. Dos grupos han informado que en pacientes con un nódulo tiroideo, la concentración de TSH por arriba de la media del rango normal confiere un riesgo 2 a 3 veces mayor de cáncer.^{19,33,37} Se requieren estudios prospectivos que confirmen este hallazgo.

Anticuerpos antitiroideos. En pacientes con TSH elevada es conveniente determinar anticuerpos antiperoxi-dasa (antimicrosomales) y antitiroglobulina para apoyar el diagnóstico de tiroiditis autoinmune como causa de la disfunción tiroidea, ya que los hallazgos a la palpación del cuello en estos casos pueden ser muy variables. Es importante tener en cuenta que la tiroiditis autoinmune no excluye la posibilidad de cáncer de tiroides, aunque lo hace menos probable. Por ello, en caso de un nódulo dominante o sospechoso aun en presencia de tiroiditis de Hashimoto, se debe continuar con la ruta diagnóstica recomendada (grado C).

Tiroglobulina. La medición de tiroglobulina no tiene cabida en el estudio del nódulo tiroideo. Su utilidad mayor es en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides que ya han sido tratados.²²

Calcitonina. La medición rutinaria de calcitonina no se recomienda, ya que la frecuencia de carcinoma medular de tiroides es muy baja^{26-28,33} (grado de recomendación B). En pacientes con historia familiar de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B está indicado realizar pruebas genéticas específicas y medición de calcitonina basal o estimulada, para investigar la presencia de este tipo de cáncer. Cifras de calcitonina superiores a 100 pg/mL en condiciones basales son altamente sugestivas del mismo (*Cuadro V*).

Estudios de gabinete

Ultrasonido. Todos los pacientes con un nódulo palpable deben, idealmente, ser examinados mediante ultrasonido de alta resolución, ya que es el método de gabinete más útil para evaluar morfológicamente la tiroides. Nos da información muy exacta de las dimensiones y características del nódulo y ayuda a definir la necesidad de llevar a cabo un estudio citológico. El ultrasonido (USG) tiroideo se ha establecido como el «estándar de oro» para la evaluación del volumen glandular y de la presencia de nódulos.^{29,30} Permite la identificación en tiempo real de estructuras (desde 2 mm de diámetro), la estimación del flujo sanguíneo regional de la glándula y la caracterización de linfadenomegalias existentes. Por este método se identifican nódulos adicionales en 20 a 50% de los pacientes a quienes se había detectado solamente un nódulo por palpación.^{14,34,35} El hallazgo ultrasonográfico de nódulos no palpables puede modificar el manejo clínico en alrededor de dos tercios de los pacientes evaluados, si bien la multinodularidad no excluye la posibilidad de cáncer.³⁴

Aspectos técnicos. Los transductores comúnmente utilizados proveen una alta resolución y son capaces de

Cuadro V. Recomendaciones de los exámenes de laboratorio.

- Hormona estimulante de tiroides y T4 en todos los casos (grado de recomendación A)
- Anticuerpos antitiroideos (si la TSH está elevada) (grado de recomendación B)
- La medición de tiroglobulina no tiene utilidad (grado de recomendación A)
- No se recomienda la medición rutinaria de calcitonina (grado de recomendación C)

identificar estructuras desde 2 mm. Normalmente, el USG se realiza en modalidad en escala de grises, Doppler de flujo-color y rara vez con contraste (aire). El USG Doppler color proporciona información sobre la dirección y velocidad del flujo sanguíneo perinodular e intranodular; flujo y diámetro de la arteria tiroidea inferior; estimación de cortocircuitos arteriovenosos e índices de resistencia.^{31,32} Recientemente se ha utilizado el USG tridimensional, el cual ha mostrado superioridad en la evaluación del volumen tiroideo.¹⁶ A pesar de ser un estudio que aporta información muy valiosa, el USG tiene algunas limitaciones como son la dificultad en la evaluación de glándulas de gran tamaño, la distorsión de la imagen que producen el aire de la tráquea y los depósitos calcificados en la tiroides, cartílago o hueso y la muy escasa visualización de porciones subesternales de la tiroides.

Identificación y caracterización

El USG debe describir los siguientes datos: localización del nódulo, tamaño, forma, bordes, patrón ecogénico, composición y, siempre que sea posible, patrón vascular (grado B) (*Cuadro V*). Si bien se ha señalado que el USG no debe ser utilizado como un método de escrutinio en zonas de bocio endémico, la alta frecuencia de malignidad presente en nódulos identificados en estas poblaciones es una justificación para un uso más amplio en ellas.³⁸

Características ultrasonográficas de los nódulos

Aunque el USG no es un estudio que pueda determinar de manera contundente la presencia de malignidad, se han descrito algunas características específicas que se asocian a cáncer de tiroides (*Cuadro VI*).

Vascularidad. Un nódulo hipervascular con flujo intranodular tiene alta probabilidad de malignidad (42%), reportándose una razón de posibilidades (OR) de 14.⁷ El

USG Doppler color proporciona una mejor definición del aumento de vascularidad; determina la presencia de cortocircuitos arteriovenosos (los cuales son indicadores de angiogénesis) y los índices de resistencia.^{31,32,39,40} No obstante, 14% de los nódulos sólidos sin hipervascularidad son malignos.⁴¹ Las desventajas del USG Doppler son el mayor costo y el mayor tiempo necesario para su realización.⁴²

Contornos irregulares. Normalmente, los nódulos benignos tienen bordes claramente definibles del resto del parénquima tiroideo o bien presentan un halo hipoecoico circundante. Cuando los márgenes del nódulo se observan irregulares o borrosos existe una razón de posibilidades (OR) de 17 para malignidad.⁷

Microcalcificaciones. Se aprecian como imágenes hiperecoicas menores a 2 mm que no proyectan sombra acústica posterior. Se observan en el 29 a 50% de las lesiones malignas; el OR es de 4.97. Una limitación de esta imagen es que en ocasiones es indistinguible de aquéllas ocasionadas por condensación de coloide.

Hipoecogenicidad. Los nódulos sólidos son descritos, según el tejido tiroideo circundante, en isoecoicos, hiperecoicos e hipoecoicos. La hemorragia dentro de los nódulos altera la apariencia sonográfica: un coágulo puede ser hiperecoico inicialmente e hipoecoico después de su licuefacción, lo cual da la apariencia de un nódulo mixto o complejo. El cáncer tiroideo se observa como lesión hipoecoica sólida en 62 a 87% de los casos.^{7,31}

Contenido. Los nódulos malignos son más frecuentemente sólidos, mientras que aquéllos predominantemente quísticos (> 50%) tienen un menor riesgo de malignidad que llega a ser tan bajo como 1% en los puramente quísticos (Cuadro VI).

Cada una de las características arriba mencionadas orienta claramente hacia la naturaleza de la lesión, pero la combinación de ellas aumenta más su utilidad. Específicamente, la presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones y ausencia de halo aumenta la sensibilidad a 81% y la especificidad a 70%.⁴⁵ Estas características ultrasonográficas sugerentes de neoplasia maligna⁴³ pueden inclusive ser útiles en la selección de pacientes candidatos a cirugía cuando no se puede obtener un diagnóstico en repetidas citologías por aspiración (CTA) o para decidir llevar una a cabo en un nódulo no palpable descubierto incidentalmente por estudios de imagen.^{44,45}

Otras aplicaciones del USG

1. Cuando se busca aumentar la precisión de una citología por aspiración con aguja fina (CTA), principalmente en nódulos no palpables o pequeños y en ganglios cervicales sospechosos.

Cuadro VI. Características ultrasonográficas asociadas a malignidad en un nódulo tiroideo.

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Flujo sanguíneo		
• Aumento de la vascularidad	70-88	82-88
• Cortocircuitos arteriovenosos	66	100
• Índices de resistencia	92.3	88
Borde irregular o microlobulado	69.6	86.4
Localización subcapsular	65.2	86.4
Microcalcificaciones	56	94
Ausencia o halo irregular	56	80
Hipoecogenicidad	44	83

2. Para el estudio de pacientes sometidos a radiación terapéutica durante la infancia o adolescencia.
3. Para determinar el tamaño y la magnitud de los cambios de un nódulo durante su seguimiento.
4. Para detectar tumores recurrentes no palpables en pacientes operados por carcinoma tiroideo.
5. En estudios epidemiológicos para determinar la relación entre el volumen tiroideo y la ingesta de yodo y para evaluar la incidencia de enfermedad nodular tiroidea en personas expuestas a radiación.
6. Como guía para el tratamiento de los nódulos con fotocoagulación láser.⁴⁶⁻⁴⁸

Mención especial merece la elastografía, que es una técnica dinámica que utiliza el ultrasonido para proveer una estimación de la rigidez tisular, midiendo el grado de distorsión bajo la aplicación de una fuerza externa. Este estudio se ha utilizado para evaluar la dureza o elasticidad de diferentes lesiones neoplásicas no tiroideas con una sensibilidad del 97% y especificidad del 100% para detectar enfermedad maligna. El índice de elasticidad se divide en 5 grados, siendo los grados 4 y 5 (mayor rigidez) los más sugerentes de malignidad. Su aplicabilidad en nódulos tiroideos es limitada, debido a que no se puede predecir malignidad en los nódulos parcial o completamente quísticos y por la dificultad para emplearlo en bocios multinodulares. Aunque es muy probable que los beneficios en el diagnóstico de un nódulo tiroideo sean similares a los obtenidos en otros órganos; se requieren más estudios para confirmarlo.⁴⁹

Otros estudios de imagen

Tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear. La tomografía axial computada y la resonancia magnética

solamente son superiores al ultrasonido en la evaluación de la extensión de una gran lesión tiroidea, o en la búsqueda de lesiones metastásicas en tórax. En estudios comparativos la sensibilidad para la diferenciación de un nódulo maligno es menor con la tomografía que con el USG (78.6 vs 85.7%).²³ Además, el costo de estos estudios es mucho mayor que el USG.

La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) tampoco establece claras diferencias entre una lesión tiroidea benigna o maligna. Si bien la avidéz relativa de los nódulos para captar [¹⁸F] fluorodeoxiglucosa alta (superior a 5.0) aumenta 5 veces el riesgo de cáncer de tiroides, esta propiedad no es específica, pues puede observarse también en muchas otras enfermedades tiroideas, incluyendo tiroiditis²⁴ (Cuadros VII y VIII).

Gammagrama tiroideo

El uso del gammagrama tiroideo fue una práctica de rutina hasta la introducción de la CTA. El gammagrama es considerablemente más caro y menos específico que el ultrasonido en la detección de lesiones malignas. Sin embargo, es la única técnica que permite la evaluación de la función tiroidea residual y la detección de áreas de tejido tiroideo funcionante autónomo. Con base en el patrón de captación del radionucleótido, los nódulos se clasifican como hiperfuncionantes, isofuncionantes o hipofuncionantes (los términos frío, tibio y caliente han caído en desuso). Los nódulos hiperfuncionantes prácticamente nunca representan lesiones malignas, mientras que los nódulos hipofuncionantes tienen un riesgo de malignidad de 8 a 12%.⁵⁰ La especificidad diagnóstica es aún menor en las lesiones pequeñas (< 1 cm) que pueden no ser identificadas en el gammagrama. El papel de la gammagrafía en la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos es limitada, ya que su especificidad para nódulos malignos es de alrededor de 5%⁵¹ (Cuadro IX).

La principal utilidad del gammagrama es en el estudio de pacientes con TSH inhibida y como complementación diagnóstica en tumores foliculares, ya que aquéllos iso o hipercaptantes no requieren manejo quirúrgico (Cuadro IX). El radionúclido recomendado es yodo radiactivo, del cual el único disponible en nuestro medio es el ¹³¹I.⁵¹⁻⁵³ Algunos grupos han descrito la utilidad de la gammagrafía metabólica con Tc-99mMetoxi-Isobutil-Isonitrilo (Tc-99m-MIBI) para diferenciar nódulos tiroideos fríos benignos de los malignos, ya que los nódulos con citología indeterminada y que no captan MIBI tienen una probabilidad muy baja de corresponder a una neoplasia maligna. Si bien se reporta un valor predictivo negativo de 100%, es necesario acumular más experiencia con este método para encontrar su adecuada indicación.

Citología por aspiración

En la actualidad, la citología tiroidea por aspiración con aguja fina (CTA) se considera el mejor método costo-efectivo para distinguir entre nódulo tiroideo maligno y benigno. Su uso ha permitido disminuir el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias en enfermedad nodular tiroidea.⁵¹⁻⁵³ La mayoría de los nódulos detectados clínicamente pueden ser aspirados directamente sin la ayuda de ultrasonido; no obstante, su utilización aumenta la cantidad de material obtenido para interpretación ci-

Cuadro VII. Estudios de gabinete en el estudio de nódulo tiroideo.

- El ultrasonido tiroideo es el estudio más útil en la evaluación de la morfología de un nódulo (grado de recomendación A)
- Las características ultrasonográficas sugerentes (no concluyentes) de malignidad en un nódulo tiroideo en orden de importancia son:
 1. Hipervascularidad (evaluado por USG Doppler color)
 2. Bordes irregulares
 3. Localización subcapsular
 4. Presencia de microcalcificaciones
 5. Hipoecogenicidad
 6. Linfadenopatía cervical
 (Grado de recomendación B)
- El USG no debe utilizarse como estudio de tamizaje, salvo en zonas endémicas de bocio multinodular, en sujetos con historia familiar de cáncer tiroideo, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o en sujetos con historia de exposición a radiación (grado de recomendación B)
- La tomografía axial computada y la resonancia magnética no son de utilidad en el estudio del nódulo tiroideo, salvo en la evaluación de lesiones subternales, intratorácica o muy extensas (grado de recomendación C)

Cuadro VIII. Imagen gammagráfica de nódulos tiroideos.

Imagen	Porcentaje	Riesgo de malignidad %
Hiperfuncionantes	Menor al 10	Excepcional
Isofuncionantes	10 a 15	Menor al 10
Hipofuncionantes	Alrededor de 80	8 a 12

Cuadro IX. Gammagrama tiroideo.

Se recomienda su realización con ¹³¹I (grado de recomendación A)

- 1) Evaluación funcional de nódulos con TSH inhibida. (grado de recomendación B)
- 2) Sospecha de tejido tiroideo ectópico o bocio retroesernal (grado de recomendación B)
- 3) Evaluación funcional de tumores foliculares (grado de recomendación C)

tológica y se considera esencial en algunos casos, ya que puede disminuir el número de muestras inadecuadas a menos del 5%.⁵⁴ Se recomienda realizar una CTA en todos los nódulos mayores de 10 mm, o en aquéllos menores de 10 mm, pero con algunos de los datos sugestivos de malignidad ya comentados anteriormente. La citología se realiza con una aguja calibre número 21 a 27 (la más común es la número 25), con el paciente recostado y el cuello en hiperextensión. Previa asepsia del cuello se hacen de 2 a 3 punciones sólo con la aguja (técnica sin aspiración o por capilaridad) o con una jeringa de 10 a 20 cc unida a la aguja utilizando succión constante o intermitente (técnica con aspiración). Con el material aspirado se hace un frotis que se fija con alcohol, se tiñe y se interpreta por el patólogo. Este procedimiento se puede realizar fácilmente en el consultorio. En general, se realizan de 2 a 4 aspiraciones de diferentes sitios del nódulo y para cada aspiración se preparan de 2 a 4 laminillas, requiriéndose de 8 a 12 laminillas por CTA.⁵⁵ En manos experimentadas, se obtiene muestra adecuada en el 90 a 97% de las aspiraciones de nódulos sólidos, siendo más difícil en nódulos que tienen degeneración quística extensa. En estas últimas, debe aspirarse completamente el contenido líquido y enviarse al citopatólogo. Muy pocas lesiones son totalmente quísticas, ya que la mayoría tienen un componente parcialmente sólido del cual habrá que tomar también muestra para estudio citológico.^{51,52,56} Justamente la dificultad para asegurarse de estar obteniendo muestras de la porción sólida hace que este tipo de nódulos sea de las principales indicaciones para realizar el estudio bajo guía con USG.

Otras variedades de CTA como son aquéllas por aspiración con aguja gruesa o con Trucut suelen tener pocas indicaciones por el mayor riesgo de complicaciones.

Se considera que la muestra es adecuada cuando existen al menos 6 grupos con 10 a 20 células foliculares epiteliales bien preservadas cada una, en al menos dos laminillas. Del 5 al 15% de las citologías se informan como «inadecuadas» o «no diagnósticas». Esto puede ser

atribuido a un número inadecuado de células en el líquido de un quiste; ausencia de células foliculares en el frotis o mala técnica al preparar las laminillas. La repetición del procedimiento disminuye la tasa de muestras «no diagnósticas» de un 15 a un 3% cuando se realizan guiadas por ultrasonido. Cerca del 10% de estas citologías «no diagnósticas» son malignas cuando el procedimiento se lleva a cabo guiado.

Para aumentar la eficacia de la CTA, se pueden utilizar estudios adicionales como inmunohistoquímica y marcadores moleculares que se discutirán más adelante^{51,52,57} (Cuadro X).

Una CTA diagnóstica benigna o negativa es el hallazgo más común e incluye a las siguientes entidades: nódulo coloide benigno, adenoma macrofolicular, tiroiditis linfocítica, tiroiditis granulomatosa o quiste benigno. El nódulo coloide puede encontrarse en el contexto de una tiroides normal, un nódulo benigno, un bocio multinodular o un adenoma macrofolicular. Los resultados de malignidad o positivos pueden ser identificados de manera fidedigna por el citopatólogo (grado de recomendación C). La lesión maligna más frecuente es el carcinoma papilar de tiroides y se caracteriza por aumento en la celularidad, células agrupadas en láminas y grupos de células con escaso citoplasma, pseudoinclusiones y hendiduras nucleares, que son las alteraciones típicas de este tipo de neoplasia.⁵⁵⁻⁵⁸

Recientemente, la Sociedad Papanicolaou de Citopatología estableció recomendaciones para la evaluación de las muestras tiroideas obtenidas por aspiración. Las nuevas recomendaciones incluyen 6 categorías diagnósticas que se pueden consultar con más detalle en la página de dicha Sociedad.⁵⁹

1. Insatisfactoria.
2. Benigno/negativo para neoplasia.
3. Lesión celular atípica.
4. Tumor folicular/indeterminado.
5. Sospechoso de malignidad.
6. Positivo para malignidad.

Consideramos más práctico y de mayor utilidad clínica la clasificación propuesta por la Asociación Americana de Endocrinología Clínica en sus guías del 2006,⁵⁵ en donde se recomienda estandarizar la terminología para mejorar la atención del paciente. Los diagnósticos citológicos se organizan en 4 categorías (Cuadro XI).

El diagnóstico de tumor folicular o de neoplasia de células de Hürthle requiere de una nueva evaluación, ya que las características citológicas de éstos son similares a las de cáncer folicular de bajo grado o cáncer de células de Hürthle. La única manera de diferenciarlos es por la presencia o ausencia de invasión capsular o vascular al examinar la pieza quirúrgica. Los tumores foliculares o

Cuadro X. Resultado de citologías de tiroides por aspiración con aguja fina.

Benignas	70%
Malignas	5%
Sospechosas	10%
No diagnósticas	10-20%
Sensibilidad 83%	Especificidad 92%
Falsos negativos 5%	Falsos positivos < 1-7%

de células de Hürthle diagnosticados por CTA tienen una tasa de malignidad del 10 al 20%.^{60,61} Tomando en cuenta la baja frecuencia de neoplasias malignas en nódulos funcionantes, es en estos casos donde la realización de una gammagrafía es de utilidad.

De todas las CTA, alrededor del 70% son clasificadas como benignas, 5% malignas, 15 al 20% sospechosas o indeterminadas y del 10 al 15% son no diagnósticas o insatisfactorias. El resultado es muy importante para decidir manejo médico o quirúrgico. La selección de los pacientes para cirugía con base en los resultados de la CTA ha aumentado del 15 al 50% por reportes compatibles con neoplasia maligna. La sensibilidad y la especificidad del estudio realizado por médicos experimentados es del 83% (rango 65-98%) y 92% (rango 72-100%) respectivamente. La tasa de falsos negativos es en promedio del 5% (rango 1-11%) y de falsos positivos va de < 1 a 7%.^{55,56,58} No se han informado eventos adversos serios y la siembra de células tumorales a través del trayecto de la aguja se ha considerado una eventualidad excepcional, por lo que se considera un método útil, seguro y costo-efectivo (grado de recomendación C) (Cuadro XI).

El principal problema lo representan el grupo de citologías con resultado sospechoso o indeterminado. De éstas, aproximadamente el 25 a 50% corresponden a cáncer, en tanto que de un 50 a 75% son nódulos benignos. Muchos centros han separado la clasificación de las sospechosas en aquellas que muestran predominantemente microfóliculos de aquéllas con características nucleares sospechosas, pero no diagnósticas de carcinoma papilar, ya que las primeras clasificadas como sugestivas de neoplasia folicular tienen riesgo de malignidad del 20 al 30%, en tanto que en las descritas como sospechosas de carcinoma papilar el riesgo de cáncer es del 40 al 60%.

En algunos estudios se han buscado predictores de malignidad en el subgrupo citologías «sospechosas», pero los resultados no han sido consistentes.^{60,61} Se han utilizado distintos métodos, como microscopía electrónica, citometría de flujo, marcadores genéticos y de inmunohistoquímica, para aumentar la certeza diagnóstica. Si bien, los resul-

tados globales han sido poco satisfactorios, dos de estos marcadores han mostrado resultados promisorios en su utilidad para predecir malignidad: galectina-3 (sensibilidad de 92% y especificidad de 94%) y HBME-1 (sensibilidad de 80% y especificidad de 96%). En lesiones oncocíticas la combinación secuencial de galectina-3 y citoqueratina-19 produjo una sensibilidad y especificidad del 100%. Esto muestra que la combinación secuencial de dos marcadores representa el panel de inmunohistoquímica más eficaz para el manejo de pacientes con «neoplasia folicular» detectada mediante la CTA.⁶²

Durante el seguimiento se puede llegar a requerir la repetición de una CTA en los siguientes casos:

- 1) Si la lesión continúa creciendo o no disminuye de tamaño con el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas.
- 2) Cuando se presentan nuevas manifestaciones clínicas que sugieren posibilidad de malignidad.
- 3) Cuando el diagnóstico citológico previo fue indeterminado o insatisfactorio.
- 4) Cuando el material fue insuficiente para el diagnóstico citológico.^{63,64}

Indicaciones de CTA dirigidas por ultrasonido

Indudablemente, la realización de una CTA dirigida por ultrasonido tiene más probabilidades de ser diagnóstica. Pero, el costo que esto implica lo hace un método poco recomendable para su uso generalizado. Se prefiere utilizar esta estrategia cuando la localización o la composición del nódulo hacen poco probable que se logre una buena muestra al hacerlas por palpación⁶⁵ (Cuadro XII).

El éxito del diagnóstico citológico de muestras obtenidas de nódulos no palpables con la guía del ultrasonido depende del tamaño de la lesión y de la extensión de los espacios

Cuadro XI. Categorías diagnósticas de citología tiroidea por aspiración. Asociación Americana de Tiroides Guías Clínicas 2006.

- 1) **Material inadecuado, insatisfactorio o no diagnóstico:** frotis sin células foliculares o con pocas células
- 2) **Benigna o negativa:** incluye nódulo coloide, tiroiditis de Hashimoto, quiste, tiroiditis
- 3) **Sospechosa o indeterminada:** resultados citológicos que sugieren una neoplasia maligna, pero que no cumplen los criterios para un diagnóstico definitivo (tumores foliculares, tumores de células de Hürthle y tumores papilares atípicos)
- 4) **Maligna o positiva:** cáncer de tiroides primario o secundario (metastático)

con degeneración quística.⁶⁶ La eficacia diagnóstica de aspiración de nódulos no palpables tan pequeños como 10 mm es comparable a la de la aspiración de nódulos más grandes. Para nódulos de 8 a 10 mm se ha reportado hasta 70% de éxito, pero en nódulos menores disminuye la probabilidad de obtener una muestra adecuada.^{29,67}

Incidentaloma tiroideo. El término «incidentaloma» se refiere a un tumor inesperado, asintomático, descubierto durante un estudio de imagen no realizado para estudiar la tiroides. Del 4 al 10% de la población estadounidense tiene nódulos tiroideos encontrados de esta forma. Los avances tecnológicos recientes, y el aumento en la sensibilidad de muchos estudios de imagen, han hecho que se descubran cada vez con mayor frecuencia nódulos tiroideos subclínicos (habitualmente menores a 15 mm), lo que seguramente ocasionará una incidencia más alta de «incidentalomas» en el futuro.⁶⁸ La mayoría de los nódulos mayores a 1 cm pueden ser detectados por palpación.

La detección de nódulos tiroideos por ultrasonido es 10 veces mayor que por palpación (50 vs 4-7%) y su prevalencia aumenta con la edad. La detección de incidentalomas tiroideos por TAC es del 16% y en PET del 1.2-2.3% sin diferencias entre pacientes sanos sometidos a un estudio de tamizaje o pacientes en vigilancia de enfermedad metastásica.^{67,68,70,74}

La prevalencia de microcarcinomas va del 0.5 al 13% (promedio 4%) en nódulos descubiertos durante cirugía o autopsia.^{51,69} Cuando son descubiertos por ultrasonido, la prevalencia es 7.7%.^{75,76} Sin embargo, es claro que aun los nódulos tiroideos impalpables o los nódulos dentro de un bocio multinodular pueden ser malignos.^{71,75} La mayoría de los expertos recomiendan la realización de CTA en los nódulos palpables, pero existe controversia en relación al método óptimo para tratar a los nódulos no palpables. Es importante señalar que en varios estudios se ha encontrado que la tasa de malignidad en un incidentaloma tiroideo es independiente de factores como el tamaño y el número de nódulos presentes. Además, las probabilidades de extensión extratiroidea y enfermedad localmente avanzada no son diferentes entre los nódulos mayores o menores a 1 cm de diámetro, lo cual sugiere que el riesgo bajo no se garantiza solamente por el menor tamaño del nódulo.⁷⁷ Por ello, la recomendación actual es evaluar los nódulos tiroideos detectados incidentalmente de manera semejante a los nódulos palpables.⁷⁸ Un hallazgo consistente es que no se ha encontrado diferencia alguna en la prevalencia de malignidad de acuerdo al tamaño de los nódulos. Por ello, independientemente del tamaño, se deberá realizar CTA si el nódulo tiene alguna de las características ultrasonográficas descritas para riesgo de malignidad (grado de recomendación C). Esta estrategia reduce el porcentaje de

carcinomas no detectados de 20 a 2%.^{75,78} Si se decide no realizar CTA, de acuerdo a la evaluación del paciente, se debe dar seguimiento ultrasonográfico en 6 meses e instruir al paciente de informar cualquier cambio en el nódulo o la aparición de síntomas nuevos.^{59,75} Ante la ausencia de evidencia contundente sobre el manejo óptimo de los incidentalomas tiroideos, no se pueden hacer recomendaciones basadas en estratificación de riesgo en el momento actual. Se requiere de lineamientos que permitan tener equilibrio entre el beneficio de un diagnóstico y tratamiento tempranos y el costo para el paciente o el sistema de salud. Si bien, la historia natural del microcarcinoma papilar de tiroides no puede predecirse, parece ser que las lesiones menores a 5 mm raramente tienen potencial metastático⁷⁴ (Cuadro XIII).

Incidentalomas descubiertos durante un procedimiento quirúrgico

El caso de lesiones descubiertas durante un procedimiento quirúrgico plantea un dilema similar para el cirujano. Si es posible, se debe palpar toda la glándula tiroides, realizar evaluación citológica del nódulo palpado y enviarse a estudio patológico transoperatorio. Si el resultado es de malignidad, en la mayoría de los pacientes puede hacerse una tiroidectomía de manera segura. Si el diagnóstico citopatológico no es maligno, se debe realizar un ultrasonido postoperatorio para conocer con más precisión las características de la glándula y no solamente los aspectos que el cirujano pudo apreciar en la superficie. Si durante la cirugía no es factible realizar la CTA del nódulo, se debe solicitar ultrasonido y CTA de 6 a 8 semanas después.⁶⁹

Cuadro XII. Indicaciones para citología tiroidea por aspiración (CTA) guiada por ultrasonido.

- Nódulos profundos, particularmente en pacientes obesos o con mayor masa muscular
- Nódulos palpables pero pequeños, localizados cerca de vasos sanguíneos
- Nódulos muy pequeños
- Nódulos no palpables
- Incidentalomas en población de riesgo
- Nódulos mixtos (sólidos-quísticos), en especial si se hizo una CTA previa que fue no diagnóstica.
- Nódulo clínica o radiológicamente sospechoso en bocio multinodular
- Linfadenopatía no palpable
- Aspiraciones previas no diagnósticas

Cuadro XIII. Recomendaciones basadas en evidencias para el manejo de incidentalomas.

- 1) Observar las lesiones < 5 mm sin realizar CTA
- 2) En aquéllas entre 5 y 10 mm realizar CTA cuando exista al menos una característica ultrasonográfica sospechosa. Si se decide no hacer CTA dar seguimiento con US en 6 meses
- 3) Realizar CTA en lesiones mayores de 1 cm o que presenten características sospechosas
- 4) Si se decide inicialmente no realizar CTA durante el seguimiento, es indicación de CTA en lesiones que presenten crecimiento o aparición de características sospechosas
- 5) Si la lesión no tiene indicación de CTA a los 6 meses, vigilancia clínica y ultrasonográfica en 12 meses. Vigilancia más larga en ausencia de cambio es poco probable que sea efectiva

Tratamiento

Las alternativas terapéuticas dependen en buena medida de los resultados tanto funcionales como citológicos del nódulo, siendo este último el más importante.

Maligno. Alrededor de 8% de los nódulos albergan una neoplasia maligna, de las cuales el 95% corresponden a cáncer bien diferenciado de tiroides. La conducta recomendada es la realización de tiroidectomía total o casi total con disección ganglionar del compartimiento central.⁷⁹ Esta estrategia se basa en el hecho de que los tumores son frecuentemente multicéntricos, se requiere radioyodo como tratamiento complementario y supresión permanente de TSH⁸⁰⁻⁸² (grado de recomendación A). Se acepta que en tumores papilares de bajo riesgo (menores de 1 cm, unifocales, bien diferenciados, sin adenopatía metastásica, sin historia familiar o personal relevante, en sujetos entre 18 y 45 años) puede efectuarse cirugía más limitada, como hemitiroidectomía con istmectomía (grado de recomendación B). Aunque, la experiencia acumulada en los últimos años apoya la propuesta de que a todos los pacientes se les debe realizar tiroidectomía total, ya que el riesgo de recurrencia y enfermedad metastásica aumenta en aquéllos sometidos a cirugías más limitadas.⁸³⁻⁸⁵ No se recomienda en ningún caso cirugías menores, como nodulectomía o hemitiroidectomía sin istmectomía. Para una mayor ampliación del tema, se sugiere consultar las recomendaciones clínicas sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides publicadas por la SMNE.

Sospechosos o indeterminados. Este grupo se encuentra formado por aquellas lesiones cuyo resultado citológico no permite diferenciar lesiones malignas de benignas.⁸⁶

Aquí se incluyen tumores foliculares, lesiones con predominio de células de Hürthle, cambios celulares con atipia marcada o hallazgos sugerentes de malignidad. Si bien, 70% de estas lesiones corresponden a tumores benignos, no hay hasta el momento alguna alternativa que permita distinguir con exactitud la naturaleza de dichas lesiones. Por ello, la conducta terapéutica recomendada es llevar a cabo hemitiroidectomía con estudios transoperatorios o bien tiroidectomía casi total como abordaje inicial^{87,88} (grado de recomendación B).

En los tumores foliculares sin atipia, se recomienda realizar gammagrama tiroideo, tomando en consideración la baja posibilidad de que una lesión captante o hiperfuncionante corresponda a una neoplasia maligna. Estas lesiones se pueden tratar con radioyodo, o bien solamente vigilarse cuando no se acompañan de hiperfunción (nódulos hiperfuncionantes no tóxicos). Las lesiones hiperfuncionantes deben de ser tratadas quirúrgicamente, ya que es el grupo con más altas probabilidades de malignidad.^{89,90}

Mención especial requiere la búsqueda de la mutación BRAF en lesiones sospechosas de carcinoma papilar. Cerca de 90% de dichas lesiones son positivas para esta mutación, lo cual permite distinguir con gran precisión si corresponde a una lesión maligna, y la presencia de algunas variantes de esta mutación, que conllevan un comportamiento más agresivo.⁹¹ Otras alternativas comentadas anteriormente, como técnicas de inmunohistoquímica, encuentran en este grupo de pacientes su mayor utilidad.

Benignos. En los nódulos benignos, la elección del tratamiento dependerá del tamaño, los síntomas que provoque y las expectativas del paciente.

- a. Observación. Tomando en cuenta la naturaleza benigna de la lesión, el nódulo puede ser solamente observado: algunos estudios prospectivos han demostrado que hasta 35% de estas lesiones disminuyen su tamaño o desaparecen. Si el nódulo crece o no disminuye de tamaño debe ser aspirado, por lo menos una vez más, un año después.
- b. Supresión con hormonas tiroideas. La justificación es inhibir el factor trófico más conocido, que es la TSH. A través de los años, ha existido controversia acerca de la utilidad de dicho método terapéutico. Los estudios iniciales favorecían su uso. Experiencias más recientes con estudios prospectivos con seguimiento ultrasonográfico han mostrado reducción de más del 50% de los nódulos en pacientes tratados; sin embargo, en algunos estudios no se demostró diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. Estudios realizados en Italia han demostrado que la supresión de TSH disminuye la incidencia de aparición de nuevos nódulos a

5 años hasta 4 veces más que en un grupo control.^{92,93} Nuestra recomendación es considerar el uso de terapia supresiva en pacientes jóvenes, sin enfermedades concomitantes que contraindiquen la supresión de TSH, con nódulos de reciente aparición, menores a 2.5 cm y en cuyas citologías predomine coloide. Se justifica la terapia supresiva de prueba en pacientes con nódulos que crecen, que causan síntomas locales no serios o que no sean candidatos para tratamiento quirúrgico.^{94,95}

- c. Yodo radiactivo. Clásicamente el tratamiento de elección de nódulos autónomos, tanto solitarios como múltiples, ha sido yodo radiactivo. Con dosis de entre 10 y 40 milicurios (370 a 1,480 MBq) se logran tasas de curación de cerca del 90% con una dosis. En algunos casos se puede utilizar una segunda dosis. Si bien es un tratamiento seguro, suele tener algunas complicaciones como dolor transitorio en la tiroides, entre 3 y 7 días después de la administración del radiofármaco, e hipotiroidismo permanente, que puede acontecer en una tercera parte de los pacientes expuestos a este método terapéutico. Las tasas de disminución del volumen son menos pronunciadas, alrededor de 35% a tres meses y más del 50% en el primer año.^{95,96}
- d. Termoablación con láser. Es una alternativa al tratamiento de nódulos benignos. Este método consiste en introducir una fibra de láser mediante punción percutánea guiada por ultrasonido para colocarla en la vecindad del nódulo. La emisión de energía logra una elevación térmica local que produce necrosis coagulativa del tejido expuesto.⁹⁷ Con ello, es posible lograr disminuciones de volumen como también de hiperfunción. Dos ventajas de este método son que se puede utilizar en pacientes con nódulos sólidos de cualquier naturaleza y de cualquier estado funcional sin dañar el tejido tiroideo circundante. No obstante, la termoablación requiere de más de una sesión en la mayoría de los casos y se requiere equipo y experiencia que no está presente aún en todos los países.^{98,99} Las tasas de éxito, consideradas como disminución del nódulo en más de la mitad del volumen se logra en 30 a 55% de los casos. La corrección de la hiperfunción en nódulos autónomos produce resultados semejantes a los que se obtienen con otros métodos terapéuticos como yodo radiactivo, sin el riesgo de dañar el resto del parénquima tiroideo¹⁰⁰ (grado de recomendación B).
- e. Alcoholización. La aplicación de un material esclerosante como alcohol ha sido probada en diferentes escenarios clínicos con índices de eficacia y frecuencia de efectos adversos muy variables. En nódulos sólidos benignos o en nódulos tóxicos es una alternativa en pacientes que no son candidatos a cirugía o radioyodoterapia.¹⁰¹⁻¹⁰³

La variable tasa de respuestas y los frecuentes efectos adversos locales ubican esta alternativa para casos muy específicos, ya que los resultados a largo plazo no son mejores que las otras alternativas ya mencionadas.¹⁰⁰

Nódulos quísticos. Estudios retrospectivos publicados han mostrado que los nódulos predominante o totalmente quísticos tienden a crecer, mientras que en los casos en que son mixtos aumenta la proporción de contenido líquido. La conducta recomendada es vaciar totalmente el contenido líquido, idealmente bajo dirección sonográfica. Frecuentemente, la terapia de nódulos quísticos requiere más de una aspiración para lograr el objetivo del tratamiento, que es obtener un volumen menor a 1 mL. Diversas series han informado recurrencias de hasta 78% después de varias aspiraciones. En vista de ello, se han utilizado alternativas que mejoren la eficacia del tratamiento y es en este escenario donde la alcoholización ha encontrado su mayor utilidad. Bajo guía ultrasonográfica, se vacía el contenido del quiste y se inyecta alcohol entre 30 y 50% del volumen extraído. Los resultados muestran reducción de más de la mitad del volumen inicial en el 90% de los pacientes, y en el 80% de los casos es clínicamente resolutorio. Las limitaciones del procedimiento son la necesidad de control sonográfico y la frecuente tasa de complicaciones locales como dolor, disfonía y parálisis transitoria de las cuerdas vocales. Estas complicaciones son generalmente reversibles, pero pueden ser de gran intensidad¹⁰¹⁻¹⁰³ (Cuadro XIV).

Situaciones especiales

Bocio multinodular

En el bocio multinodular, los nódulos pueden variar de manera considerable en tamaño, morfología y función. Generalmente implica un proceso de muy larga evolución que con el paso del tiempo puede desarrollar hipertiroidismo subclínico o bien bocio multinodular tóxico. En estudios de autopsia la frecuencia es más alta que lo observado en la clínica: 66% de los nódulos descubiertos por autopsia correspondían a bocio multinodular. Charib encontró que cerca de 50% de los pacientes con nódulo único palpable, tenían nódulos adicionales por ultrasonido. El crecimiento tiroideo en presencia de un nódulo es generalmente indicativo de bocio multinodular.^{17,97} Es importante tener en mente al evaluar un paciente con BMN, principalmente en presencia de nódulo dominante e hipofuncionante, que el riesgo de cáncer de tiroides es prácticamente el mismo que el de un nódulo solitario (grado de recomendación B) (Cuadro XV).

Cuadro XIV. Tratamiento del nódulo tiroideo.

- En nódulos malignos se debe realizar tiroidectomía total o casi total con disección ganglionar del compartimiento central (grado de recomendación A)
- En nódulos con reporte citológico «sospechoso» o «indeterminado» se debe realizar hemitiroidectomía con estudio transoperatorio o tiroidectomía casi total (grado de recomendación B)
- Nódulos benignos:
 - Observación. Si crece o no disminuye de tamaño debe ser sometido a nueva CTA a los 12 meses (grado de recomendación C)
 - Tratamiento supresivo con hormonas tiroideas en pacientes sin contraindicaciones (grado de recomendación C)
 - Radioyodoterapia en nódulos autónomos o tóxicos
 - Termoablación en nódulos sólidos, benignos (no disponible en México)
 - Alcoholización en nódulos quísticos (grado de recomendación C)

Al igual que en el nódulo solitario, la CTA representa el método preoperatorio más sensible y específico para diagnosticar malignidad. La indicación para realizar la CTA es menos clara que en el nódulo solitario, si bien la mayoría de los expertos en tiroides coinciden en que está indicada en caso de nódulos dominantes mayores a 10 mm y/o hipofuncionantes, o con características ultrasonográficas sospechosas de malignidad (grado de recomendación C).

No existe un tratamiento ideal para el bocio multinodular eutiroideo benigno. Estudios con dosis supresivas de levotiroxina han mostrado reducción de 58% en el volumen tiroideo contra 5% en el grupo control; pero, al suspender la levotiroxina el volumen volvió a los parámetros basales. No todos los estudios han mostrado resultados tan favorables con esta alternativa de tratamiento (*Cuadro XVI*).

La opinión de este grupo es que en pacientes eutiroideos con TSH no suprimida se puede considerar supresión con levotiroxina; debe evitarse en personas de edad avanzada, en bocio con nódulos funcionantes autónomos, y en mujeres postmenopáusicas, particularmente si tienen riesgo de desarrollar osteoporosis (grado de recomendación C).

La conducta terapéutica es más clara en casos con síntomas obstructivos, o que causan problemas estéticos al paciente: manejo quirúrgico o tratamiento con yodo radiactivo. En esta última modalidad son necesarias dosis más altas que en los nódulos únicos, generalmente superiores a 50 mCi de ¹³¹I con lo que se logra reducción de 40 a 55% en el volumen total de la glándula en un período

Cuadro XV. Objetivos del estudio de bocio multinodular.

Descartar cáncer de tiroides	Definir el estado funcional
↓	↓
Indicación de BAAF: <ul style="list-style-type: none"> — Nódulos dominantes mayores a 10 mm y/o hiperfuncionantes — Características ultrasonográficas sospechosas de malignidad 	<ul style="list-style-type: none"> — Evaluación clínica y perfil tiroideo — Realización de gammagrama con ¹³¹I.

de 1 a 2 años. En pacientes con captación baja de yodo se ha utilizado TSH recombinante 72 horas antes de la administración del yodo para aumentar la captación y utilizar dosis menores del radiofármaco (30 mCi); sin embargo, la tasa de complicaciones locales por la sobreestimulación a un tejido funcional es elevada.⁷¹ También se han empleado dosis fraccionadas de yodo (22 mCi) repetidas cada 3 meses en 3 ocasiones, con lo que se obtiene reducción de alrededor del 50%.¹⁰⁶ Independientemente de cuál sea la modalidad escogida, antes de decidir tratamiento con yodo radiactivo debe contarse con un estudio citológico de los nódulos sospechosos.

En pacientes con hipertiroidismo, se debe administrar yodo radiactivo en cuanto se presenten síntomas de toxicidad. También de acuerdo al juicio del clínico, puede estar justificada, de manera temprana, la radioyodoterapia en casos con TSH suprimida y gammagrama tiroideo con captación alta.

En bocio multinodular tóxico, es más clara aún la indicación de yodo radiactivo. Se puede optar también por tratamiento quirúrgico (tiroidectomía total o subtotal) si el paciente prefiere esta opción terapéutica, pero es indispensable siempre llevar primero al paciente a eutiroidismo con drogas de acción antitiroidea¹⁰⁸ (grado de recomendación B). La tiroidectomía subtotal es el procedimiento de elección, aunque en bocio unilateral puede optarse por lobectomía, la cual tiene menor frecuencia de complicaciones, aunque mayor posibilidad de recidiva.^{109,110} En aquellos casos en que no sea posible ninguna de estas dos modalidades terapéuticas, se pueden indicar drogas de acción antitiroidea y mantenerlas durante el tiempo necesario a la dosis mínima que mantenga eutiroideo al paciente, vigilando siempre la posible aparición de efectos adversos (grado de recomendación C).

Cuadro XVI. Opciones terapéuticas en bocio multinodular.**Asintomático**

Dosis supresiva de levotiroxina

- Inyección percutánea de etanol combinada y levotiroxina
- Ablación percutánea con láser

Síntomas obstructivos o problema estético

- Yodo radiactivo
- Tiroidectomía subtotal

Bocio multinodular tóxico/hipertiroidismo subclínico

- Drogas de acción antitiroidea
- Yodo radiactivo
- Tiroidectomía subtotal

Al igual que en nódulos únicos, la termoablación con láser puede ser una alternativa aplicable en bocio multinodular, sobre todo en pacientes con síntomas obstructivos o tirotoxicosis, en quienes el radioyodo y la cirugía no son una alternativa. No obstante, no existen aún suficientes datos para apoyar esta opción terapéutica.¹¹¹

Nódulo tiroideo en mujeres embarazadas

Aunque algunos autores sostienen que los nódulos tiroideos descubiertos durante el embarazo tienen un mayor riesgo de ser malignos, no hay hasta ahora suficientes estudios basados en poblaciones grandes que permitan aclararlo,^{112,113} por lo que el abordaje diagnóstico debe ser semejante al del resto de las pacientes, con la excepción de que está contraindicado realizar estudios de medicina nuclear.

En nódulos mayores de 1 cm o con datos sospechosos al ultrasonido, debe realizarse CTA. Debe contarse siempre con un perfil tiroideo, pues si la TSH se encuentra suprimida durante el segundo o tercer trimestre, se puede posponer la CTA hasta después del parto, cuando pueda realizarse un gammagrama para evaluar la funcionalidad del nódulo. Por el contrario, si se demuestra hipotiroidismo, es importante detectarlo a tiempo para instituir reemplazo hormonal (grado de recomendación C).

Si el resultado de la CTA es de cáncer o sospechosa de malignidad, se puede realizar tiroidectomía durante el segundo trimestre (no antes, ni después) para disminuir el riesgo de pérdida fetal asociada al evento quirúrgico.¹¹⁴ Si el nódulo se descubre después del segundo trimestre y el estudio citológico muestra tumor bien diferenciado, sin datos de mal pronóstico, y no se demuestra crecimiento (determinado por valoración periódica con ultrasonido) o, si así lo prefiere la paciente, se puede diferir la cirugía hasta después del parto, ya que el curso clínico del cáncer diferenciado de tiroides en la mujer embarazada es semejante

al de mujeres no embarazadas de la misma edad,^{116,117} y el posponer por unos meses la cirugía no afecta de manera importante el pronóstico. Estudios retrospectivos no han observado diferencias en sobrevida o recurrencia del tumor entre mujeres operadas durante el embarazo o hasta el postparto^{117,118} (Grado de recomendación B).

En pacientes con antecedente de cáncer de tiroides con CTA sospechosa o positivas para cáncer y en las que se decide posponer la cirugía hasta el postparto, es recomendable administrar hormonas tiroideas para suprimir TSH, teniendo cuidado de mantener FT₄ dentro de parámetros normales. Las pacientes con tumores de mal pronóstico o alto riesgo, parecen ser las más beneficiadas con esta medida. No se debe administrar yodo radiactivo durante el embarazo ni la lactancia; más aún, se debe evitar el embarazo durante 6 a 12 meses en aquellas pacientes que han recibido tratamiento ablativo con ¹³¹I tanto para estar seguros de la estabilidad de la función tiroidea, como por las alteraciones transitorias que la radiación produce en el material genético de las células germinales (grado de recomendación B).

Conclusiones

La enfermedad nodular tiroidea es un padecimiento muy frecuente en la práctica clínica que requiere de un diagnóstico integral especializado y, frecuentemente, de un manejo multidisciplinario. Las estrategias actuales, basadas en el estudio ultrasonográfico y citológico de la lesión, han demostrado su utilidad al identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de tener una neoplasia maligna. De esa manera, el tratamiento de los pacientes puede individualizarse para ofrecer la alternativa que más se adapte a las condiciones clínicas de un grupo tan numeroso de enfermos. Seguramente en el futuro cercano se descubrirán nuevos marcadores moleculares e inmunohistoquímicos que podrán refinar aún más la conducta particular en cada caso. El estudio estructurado de los pacientes favorecerá el uso racional y costoefectivo de los recursos disponibles, en búsqueda de la mejor alternativa para cada caso en particular.

Bibliografía

1. Stacpoole-Lasso H. *El Bocio Endémico en México*. México D.F.; Consejo de Salubridad, 1994: 120-40.
2. Skov Hansen Pia, et al. The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish Twins. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 380-386.
3. Ross DS. Editorial: Non palpable Thyroid Nodules-Managing an Epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1938-1940.

4. Galindo-Rujana ME, Torres-Ambriz P, Pérez Hernández E, Gómez Campos G, Ruiz-Herrera J. Alteraciones anatomopatológicas de glándulas tiroideas. *Rev Med IMSS* 2003; 41: 105-109.
5. Nam-Goong S et al. Ultrasonography fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 21-28.
6. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JJ, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: A 5-year follow-up. *Radiology* 2000; 215: 801-806.
7. Kessler A, Gavriel H, Zahav S, Vaiman M, Shlamkovitch N, Segal S, Eviatar E. Accuracy and consistency of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *IMAJ* 2005; 7: 371-373.
8. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. En: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. Fourth Edition. Philadelphia, Pennsylvania; Saunders, 2001: 1541-66.
9. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic Goiter and thyroid Neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K. *Williams textbook of Endocrinology tenth Edition*. Philadelphia, Pennsylvania; Saunders, 2002: 457-490.
10. Mazzaferri EL. Recombinant human thyrotropin symposium. An Overview of the management of papillary a follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421-427.
11. Hurtado-López LM et al. Combined use of fine-needle aspiration biopsy, MIBI scans and frozen section biopsy offers diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1273-1279.
12. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 37-42.
13. Harvey JN, Parker D, De P, Shrimali RK, Otter M. Sonographically guided core biopsy in the assessment of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 57-62.
14. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentaloma: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226-231.
15. Belfore A, Giuffrida D, La Rosa GL et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 197-202.
16. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodule. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
17. Hegedus L. Clinical practice: The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771.
18. Lohn KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997; 7: 107-113.
19. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4295-4301.
20. Pacini F et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 81: 3563-3569.
21. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 3-4.
22. Hamburguer JJ, Hussain M. Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 509-522.
23. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hedegüs L. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3424-3428.
24. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980; 3: 283-292.
25. Niccoli P et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: Study in a large series of thyroidectomized patients. The French medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 338-341.
26. Elisei R et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-168.
27. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11: 73-80.
28. Vega U et al. Histopathological and molecular studies in patients with goiter and hypercalcitoninemia: reactive or neoplastic C-cell hyperplasia? *Endocri Related Cancer* 2007; 14: 393-403.
29. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodule. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
30. Ishigaki S, Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Itoh S, Ikeda M, Ishigaki T, Imai T. Multi-slice CT of thyroid nodules: comparison with ultrasonography. *Radiat Med* 2004; 22: 346-353.
31. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985; 155: 187-191.
32. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994; 97: 152-157.
33. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greatest risk of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 809-814.
34. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 696-700.
35. Zangeneh F, Powell CC, Gharib H. A survey on the use of thyroid ultrasonography in clinical endocrinology training programs. *Endocr Pract* 2003; 9: 162-163.
36. Nabriski D, Ness-Abramof R, Brosh TO, Konen O, Shapiro MS, Shenkman L. Clinical relevance of non-palpable thyroid

- nodules as assessed by ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 61-64.
37. Alexander EK. Approach to the patient with cytologically indeterminate thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4175-4182.
 38. Deandrea M, Mormile A, Veglio M, Motta M, Pellerito R, Gallone G, Grassi A, Torchio B, Bradac R, Garberoglio R, Fonzo D. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract* 2002; 8: 282-286.
 39. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power Doppler US. *Radiology* 2005; 235: 604-613.
 40. Harvey JN, Parker D, De P, Shrimali RK, Otter M. Sonographically guided core biopsy in the assessment of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 57-62.
 41. 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.
 42. Berni A, Tromba L, Falvo L, Marchesi M, Grilli P, Peparini N. Malignant thyroid nodules: comparison between color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. *Chir Ital* 2002; 54: 643-647.
 43. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001; 136: 334-337.
 44. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10: 246-252.
 45. Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 39-43.
 46. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomized study. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 341-345.
 47. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004; 232: 272-280.
 48. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation of an autonomous thyroid nodule: the introduction of a novel alternative. *Thyroid* 2003; 13: 885-888.
 49. Rago T, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917-2922.
 50. Deandrea M, Mormile A, Veglio M, Motta M, Pellerito R, Gallone G, Grassi A, Torchio B, Bradac R, Garberoglio R, Fonzo D. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract* 2002; 8: 282-286.
 51. Sriran U, Patacsil LM. Thyroid nodule. *Dis Mon* 2004; 50: 486-526.
 52. Feld S. AACE Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 1996; 2: 80-84.
 53. Supit E, Peiris AN. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *South Med J* 2002; 95: 514-519.
 54. Baskin HJ, Duick DS. The Endocrinologists' view of ultrasound guidelines for fine needle aspiration. *Thyroid* 2006; 16: 207-208.
 55. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2006; 12: 63-89.
 56. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Hipólito O, Russo G, Vigneri R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy (FNAB) in the preoperative selection of "cold" thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67: 2137-2141.
 57. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smith JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* (Erratum 2006); 154: 787-803.
 58. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4,703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer (Cancer cytopathology)* 2007; 111: 306-315.
 59. Papanicolaou Society of Cytopathology Recommendations for Thyroid Fine Needle Aspiration. Available at: www.pap-society.org/guidelines.html.
 60. Block MA, Dalley GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Am J Surg* 1983; 146: 72-78.
 61. Gharib H, Goellner JR, Zinmsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984; 101: 25-28.
 62. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid "follicular neoplasms" in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 305-317.
 63. Jayaram G. Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation. *Acta Cytologica* 1985; 29: 967-973.
 64. Singer PA, Cooper DS, Daniels G, Ladenson P, Greenspan F, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2165-2172.
 65. Hagag P, Strauss S, Weiss M. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 989-995.
 66. Brenta G, Schnitman M, Bonnahon L, Besuschio S, Zuk C, De Barrio G, Peruzzoti C, Saubidet G. Evaluation of innovative skin-marking technique performed before thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies. *Endocr Pract* 2002; 8: 5-9.
 67. Accurso A, Rocco N, Palumbo A, Leone F. Usefulness of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis of non-palpable small thyroid nodules. *Tumori* 2005; 91: 355-357.

68. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules-Managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1938-1940.
69. Silver RJ, Parangi S. Management of thyroid incidentalomas. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 907-919.
70. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226-231.
71. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hedegüs L. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3424-3428.
72. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
73. Wang W, Larson SM, Fazzari M. Prognostic value of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1107-1113.
74. Gough J, Scott-Coombes D, Fausto-Palazzo F. Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy. *World J Surg* 2008; 32: 1264-1268.
75. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-1946.
76. Frates M, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
77. Nam-Goong IS, Young-Kim H, Gong G, Kyu-Lee H, Joon-Hong S, Bae-Kim W, Kee-Shong Y. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 21-28.
78. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti-Rosei E. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJ Med* 2007; 100: 29-35.
79. Grodski S, Cornford L, Sywak M et al. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: Surgical technique. *ANZ J Surg* 2007; 77: 203-208.
80. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-1057.
81. Friedman M, Pacella BL Jr. Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 413-427.
82. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Mauver MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JA. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002 26: 879-885.
83. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
84. Thyroid Carcinoma Task Force. AAEE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001; 7: 202-220.
85. *British Thyroid Association*. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians of London and the British Thyroid Association, 2002.
86. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
87. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003; 9: 128-136.
88. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, Goellner JR. "Suspicious" thyroid cytologic findings: outcome inpatients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 343-348.
89. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001; 11: 1147-1151.
90. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 41-44.
91. Pizzolanti G, Russo L, Richiusa P, Bronte V, Nuara RB, Rodolico V et al. Fine-needle aspiration molecular analysis for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma through BRAF V600E mutation and RET/PTC rearrangement. *Thyroid* 2007; 17: 1109-1115.
92. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386-394.
93. Wemeau JL, Caron P, Schvartz C et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4928-4934.
94. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154-4159.
95. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clinical Endocrinology* 1999; 50: 197-202.
96. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciantè V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 2003; 44: 207-210.
97. Døssing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hedegüs L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 95-100.
98. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, Pacella S, Valle D, Pacella CM. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007; 17: 229-235.

99. Barbaro D, Orsini P, Lapi P, Pasquini C, Tuco A, Righini A, Lemmi P. Percutaneous laser ablation in the treatment of toxic and pretoxic nodular goiter. *Endocr Pract* 2007; 13: 30-36.
100. Gambelungho G, Fatone C, Ranchelli A, Fanelli C, Lucidi P, Cavaliere A, Avenia N, d'Ajello M, Santeusano F, De Feo P. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound-guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC23-26.
101. Bennedbæk FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: A randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5773-5777.
102. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson BA, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E. Natural History of Benign Solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138: 315-318.
103. Cho YS, Lee HK, Ahn IM, Lim SM, Kim DH, Choi CG, Suh DC. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. *Am J Roentgen* 2000; 174: 213-216.
104. Paracchi A, Ferrari C, Livraghi T et al. Percutaneous intranodular ethanol injection. A new treatment for autonomous thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest* 1992 15: 353-362.
105. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 747-753.
106. Pisarek M, Baczyk M, Gryczynska M, Sowinski J. The treatment of multinodular-nontoxic goiter using repeated doses of radioiodine. *Endokrynologia Polska* 2007; 58: 18-26.
107. Tunca F et al. The preoperative exclusion of thyroid carcinoma in multinodular goiter: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging versus ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Surgery* 2007; 142: 992-1002.
108. Lohn KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997; 7: 107-113.
109. Olson SE, Starling J, Chen H. Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy? *Surgery* 2007; 142: 458-461.
110. Snook KL, Stalberg PL, Sidhu SB, Sywak MS, Edhousse P, Delbridge L. Recurrence after total thyroidectomy for benign multinodular goiter. *World J Surg* 2007; 31: 593-598.
111. Barbaro D, Orsini P, Lapi P, Pasquini C, Tuco A, Righini A, Lemmi P. Percutaneous laser ablation in the treatment of toxic and pretoxic nodular goiter. *Endocrine Practice* 2007; 13: 30-36.
112. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, Van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2317-2320.
113. Olson SE, Starling J, Chen H. Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy? *Surgery* 2007; 142: 458-461.
114. Mestman JH, Goodman TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 41-71.
115. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1191-1193.
116. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
117. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
118. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDouglas IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996 28; 156: 2165-2172.

Correspondencia:
Raúl Rivera Moscoso
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición «Salvador Zubirán»
Vasco de Quiroga 15
Col. Sección XVI
E-mail: riveram@quetzal.innsz.mx