




## La relevancia del análisis molecular en el diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos, y su utilidad como medida de control de calidad entre citopatólogos

Roberto Ruiz-Cordero<sup>1</sup> 

Los nódulos tiroideos son una ocurrencia común. Aunque la mayoría de los nódulos son benignos y asintomáticos, un pequeño porcentaje de ellos puede ser maligno. Por esta razón, es crucial identificar los nódulos malignos y proporcionar el tratamiento apropiado.

El examen de ultrasonido es el método preferido para evaluar los nódulos tiroideos y permite estimar el riesgo de malignidad basado en características sonográficas específicas, como tamaño, forma, bordes, presencia de calcificaciones y otras características cuya presencia o ausencia se utilizan para calcular un puntaje. Dependiendo del puntaje, el nódulo puede ser sometido a una biopsia por aspiración con aguja fina (FNA) con la finalidad de confirmar la sospecha por imagen. Las características citomorfológicas de las células aspiradas evaluadas bajo el microscopio, son un reflejo de posibles alteraciones genéticas subyacentes que promueven

la tumorigénesis. Por ejemplo, el estudio genómico de los cánceres tiroideos ha identificado la mutación *BRAF* p.V600E como la mutación más común en el cáncer tiroideo, en particular en los carcinomas tiroideos papilares y anaplásicos [1]. Esta mutación se asocia con un curso clínico más agresivo, un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad, y resistencia al tratamiento con yodo radioactivo, lo que requiere estrategias de tratamiento más agresivas como tiroidectomía total, disección de ganglios linfáticos y terapias dirigidas. A diferencia de los carcinomas papilares de tiroides, los nódulos benignos y malignos con arquitectura folicular (adenomas o carcinomas foliculares) están enriquecidos con mutaciones en los genes *RAS* (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*), y se asocian con un curso clínico menos agresivo, un menor riesgo de recurrencia y mortalidad, y pueden ser candidatos para opciones de tratamiento menos agresivas, como lobectomía o

<sup>1</sup> Pathologist. Director of Molecular Cytopathology, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Miami and Jackson Memorial Hospitals. Miami, Florida, USA. E-mail: rxr1314@med.miami.edu.

hemitiroidectomía. Mientras que la presencia de la mutación *BRAF* p.V600E junto con mutaciones en *TP53* y/o en el promotor de *TERT* han sido asociadas con el peor pronóstico (más comúnmente observado en carcinomas tiroideos poco diferenciados y anaplásicos), la presencia de mutaciones en el gen *TSHR* o alteraciones leves en cambios de copia, indican un nódulo neoplásico con un riesgo muy bajo de malignidad que puede ser seguido clínicamente sin necesidad de una intervención quirúrgica inmediata. Del mismo modo, fusiones como *PPAR::PAX8* y *THADA::IGF2BP3* y aquellas que incluyen a los genes *RET*, *ALK*, *NTRK* y *BRAF*, se asocian con un alto riesgo de malignidad; mientras que las fusiones en los genes *GLIS*, son altamente específicas para el diagnóstico de tumor trabecular hialinizante [2].

Para clasificar las características citomorfológicas de las células foliculares tiroideas, la mayoría de los citopatólogos utilizan el Sistema Bethesda, que incluye categorías para determinar el riesgo de malignidad, con diferentes indicaciones terapéuticas [3]. Las seis categorías principales son:

1. Categoría I de Bethesda (No diagnóstico o insatisfactorio): se recomienda repetir la FNA, o en determinadas situaciones, considerar enfoques de diagnóstico alternativos, como pruebas moleculares o cirugía diagnóstica.
2. Categoría II de Bethesda (Benigno): se recomienda un seguimiento clínico y sonográfico. Si hay cambios en el tamaño o características sospechosas en el seguimiento, se puede considerar repetir la FNA.
3. Categoría III de Bethesda (Atipia de significado indeterminado [AUS] o lesión folicular de significado indeter-

minado [FLUS]): se puede considerar una repetición de la FNA o pruebas moleculares. Alternativamente, se puede recomendar cirugía diagnóstica, especialmente para nódulos de mayor tamaño o con características sonográficas sospechosas.

4. Categoría IV de Bethesda (Neoplasia folicular o sospechoso de una neoplasia folicular): se puede considerar la realización de pruebas moleculares. Alternativamente, según los factores individuales, se puede recomendar cirugía diagnóstica (lobectomía tiroidea), ya que estos nódulos tienen un riesgo significativo de malignidad (15 % a 30 %).

5. Categoría V de Bethesda (Sospechoso de malignidad): se puede considerar la realización de pruebas moleculares. Se recomienda cirugía diagnóstica (lobectomía o tiroidectomía total), ya que estos nódulos tienen un alto riesgo de malignidad (60 % a 75 %).

6. Categoría VI de Bethesda (Maligno): se recomienda cirugía diagnóstica (lobectomía tiroidea o tiroidectomía total), seguida de un manejo adicional basado en el diagnóstico histológico final y la estratificación del riesgo del paciente (por ejemplo, ablación con yodo radioactivo, terapia de supresión hormonal tiroidea, vigilancia). Existen datos recientes que respaldan el uso de pruebas moleculares para identificar nódulos con alteraciones genéticas de alto riesgo que puedan requerir una cirugía más extensa o nódulos con alteraciones que indican un comportamiento más indolente.

Para los nódulos tiroideos indeterminados que caen en las categorías III, IV y V, el análisis molecular realizado para detectar la presencia de mutaciones, fusiones, cambios en el número de copias o análisis de expresión génica

y microRNA, se ha convertido en una herramienta valiosa para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Las pruebas más comúnmente disponibles incluyen el clasificador de expresión génica Afirma, ThyroSeq v3 y ThyGenX/ThyraMIR. La Afirma es una prueba comercialmente disponible que utiliza niveles de expresión de ARN de 167 genes para clasificar los nódulos como "benignos" o "sospechosos". La prueba tiene un alto valor predictivo negativo (VPN) del 94 %, lo que significa que los nódulos clasificados como "benignos" tienen un bajo riesgo de malignidad y, por lo tanto, pueden ser observados. Sin embargo, el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba es relativamente bajo (40 %), lo que indica que una gran proporción de nódulos clasificados como "sospechosos" pueden ser benignos y, por lo tanto, pueden realizarse cirugías innecesarias. Por otro lado, ThyroSeq v3 es otra prueba molecular más completa que analiza mutaciones en 112 genes, así como fusiones, alteraciones en el número de copias y firmas de expresión génica. Esta prueba ha demostrado una mejora en el VPP (82 %) en comparación con Afirma. ThyGenX/ThyraMIR es otra prueba comercialmente disponible que analiza 10 mutaciones oncogénicas y 38 fusiones, así como la expresión de diferentes microARN para clasificar los nódulos como "benignos" o "sospechosos". La prueba tiene un alto VPN del 95 % y un VPP del 70 %. Además de ayudar en el diagnóstico, el análisis molecular puede predecir el riesgo de recurrencia y, por lo tanto, informar el tratamiento postoperatorio del cáncer de tiroides, como la decisión para la ablación con yodo radioactivo, la terapia de supresión hormonal de la tiroides y el seguimiento clínico [4].

AUS/FLUS tiene un riesgo de malignidad del 6 % al 18 %, con algunas

series reportando riesgos de hasta el 73 %, probablemente por la incorrecta clasificación de nódulos malignos en la categoría III de Bethesda, debido a características morfológicas no específicas. Las tasas altas de AUS/FLUS son un indicador negativo de calidad entre los citopatólogos, ya que significa que más pacientes se someten a pruebas adicionales sin conocimiento de su pronóstico. Según la clasificación de Bethesda de 2017, la tasa ideal de AUS/FLUS es inferior al 10 %; sin embargo, las tasas de AUS/FLUS en la literatura entre diferentes laboratorios varían entre el 4,5 % al 27 %. Calcular la tasa de AUS/FLUS para citopatólogos en el contexto de la proporción de pruebas moleculares que arrojan un resultado positivo (tasa de positividad [PCR]), ha demostrado ser una métrica efectiva para comprender el desempeño de cada citopatólogo y del laboratorio en general. Por ejemplo, los citopatólogos con tasas altas de AUS/FLUS y baja PCR, probablemente están sobrediagnosticando nódulos benignos (categoría II de Bethesda). En contraste, los citopatólogos con alta PCR podrían estar subdiagnosticando nódulos de categoría IV o V de Bethesda [5].

En conclusión, el análisis molecular ha surgido como una herramienta crítica en el diagnóstico y manejo de nódulos tiroideos al mejorar significativamente la precisión diagnóstica, al tiempo que reduce el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias y, en última instancia, conduce a mejores resultados para los pacientes.

## Referencias

1. **Cancer Genome Atlas Research Network.** Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159:676-690. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>.

2. **Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, et al.** GLIS rearrangement is a genomic hallmark of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland. *Thyroid* 2019;29:161-173. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0791>.
3. **Ali SZ, Cibas ES.** The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York, USA: Springer; 2010. p. 174. ISBN 978-0-387-87666-5. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87666-5>.
4. **Rossi ED, Pantanowitz L, Faquin WC.** The role of molecular testing for the indeterminate thyroid FNA. *Genes (Basel)* 2019;10:736. <https://doi.org/10.3390/genes10100736>.
5. **VanderLaan PA, Nishino M.** Molecular testing results as a quality metric for evaluating cytopathologists' utilization of the atypia of undetermined significance category for thyroid nodule fine-needle aspirations. *J Am Soc Cytopathol* 2022;11:67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2021.10.001>.

## Avances en el tratamiento del cáncer de tiroides

Sarimar Agosto-Salgado<sup>1</sup> 

La incidencia del cáncer de tiroides avanzado ha presentado un aumento en las décadas recientes; no obstante, los tratamientos han evolucionado con base al campo de la medicina de precisión. Históricamente, el manejo del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ha incluido cirugía (tiroidectomía parcial o total), uso selectivo de yodo radioactivo y terapia de supresión con hormona tiroidea. En casos con metástasis distantes y tumores que son refractarios al yodo radioactivo, la decisión de comenzar terapias sistémicas es basada en la rapidez de progresión tumoral, localización de los tumores y/o la presencia de síntomas. El desarrollo de pruebas moleculares para detectar alteraciones genéticas principales en el tejido tumoral de las distintas variables

histopatológicas del cáncer de tiroides, ha revolucionado el campo de la endocrinología oncológica, resultando en información pronóstica, así como potenciales intervenciones terapéuticas. Las primeras terapias aprobadas para cáncer de tiroides refractario a yodo radioactivo, incluyeron inhibidores de tirosina quinasa como sorafenib y lenvatinib, así como también cabozantinib como segunda línea; estas alternativas terapéuticas interactúan con múltiples receptores como VEGFR, PDGFR y RET, entre otros, y resultan adicionalmente en un efecto antiangiogénico en las células endoteliales que soportan al tumor. En adultos mayores de 65 años de edad, lenvatinib ha mejorado la supervivencia promedio. Adicionalmente, terapias dirigidas a la mutación *BRAF*

<sup>1</sup> Médica, Especialista en Endocrinología y Oncología, Departamento de Endocrinología Oncológica de Cabeza y Cuello, Moffitt Cancer Center. Tampa, FL, Estados Unidos. E-mail: sarimar.agostosalgado@moffitt.org.

V600E, como el dabrafenib en combinación con trametinib, han mejorado la supervivencia de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides, con supervivencia promedio de 14,5 meses. Recientemente, terapias dirigidas a alteraciones en RET para cáncer medular de tiroides o rearreglos RET/PTC en CDT, específicamente selpercatinib y pralsetinib, han demostrado respuestas profundas antitumorales con tolerabilidad razonable. Una experiencia similar ha sido notable en el cáncer de tiroides alterado con la fusión en el gen *NTRK* con terapia con larotrectinib.

En resumen, los recientes avances en intervenciones sistémicas basadas en la interrogación molecular de los tumores, destaca la importancia de una evaluación multidisciplinaria completa para determinar la opción ideal para cada paciente. En la actualidad, dos enfoques adicionales brindan esperanza de mejores opciones para los casos de cáncer de tiroides agresivo: la rediferenciación y la intervención neoadyuvante. El principio de la rediferenciación se basa en el uso de un agente antineoplásico por un mínimo de 4 a 6 semanas, el cual resulta en la facilitación de captación de yodo radioactivo nuevamente en células tumorales previamente refractarias al yodo. Este enfoque presenta la ventaja de permitir discontinuar la terapia sistémica luego de un curso adicional de yodo radioactivo. El tratamiento neoadyuvante con un agente antineoplásico, puede disminuir la carga tumoral y proporcionar la alternativa de una opción quirúrgica con menor morbilidad; al presente, este enfoque es estudiado tanto en cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular de tiroides y cáncer de tiroides diferenciado. Según surgen intervenciones terapéuticas adicionales, es crucial que los pacientes con cáncer avanzado de tiroides sean referidos a

tiempo a equipos expertos de cuidado multidisciplinario.

**Conflicto de interés:** Consultoría con Eli Lilly, Exelixis, Eisai, Blueprint Medicine. Investigación con Eli Lilly.

## Referencias

1. **Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM.** Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the united states, 1974-2013. *JAMA* 2017;317:1338-1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>.
2. **Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al.** Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>.
3. **Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al.** Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60421-9).
4. **Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, et al.** Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer* 2022;128:4203-4212. <https://doi.org/10.1002/cncr.34493>.
5. **Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A.** Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.6472>.
6. **Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al.** Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33:406-415. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.014>.
7. **Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al.** Pralsetinib for pa-

tients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:491-501. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00120-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00120-0).

8. **Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al.** Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2022;186:631-643. <https://doi.org/10.1530/eje-21-1259>.
9. **Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ.** Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF* V600E-mutant metastatic

papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21:1028-1035. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-14-2915>.

10. **Lamartina L, Anizan N, Dupuy C, Leboulleux S, Schlumberger M.** Redifferentiation-facilitated radioiodine therapy in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2021;28:T179-t191. <https://doi.org/10.1530/erc-21-0024>.
11. **Contrera KJ, Gule-Monroe MK, Hu MI, Cabanillas ME, Busaidy NL, Dadu R, et al.** Neoadjuvant selective RET inhibitor for medullary thyroid cancer: A case series. *Thyroid* 2023;33:129-132. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0506>.

## Evolución de la cirugía en carcinoma papilar de tiroides

Sergio F. Zúñiga<sup>1</sup>

La primera etapa en la evolución de la cirugía de tiroides se inicia en las épocas antiguas cuando se conoce la enfermedad tiroidea, tanto en su funcionamiento como en su estructura. Shen Nung (2838-2898 a.C.), emperador chino llamado "Divino granjero", describió el bocio y determinó su manejo mediante el uso de hierbas como las algas marinas. Muchos más promovieron el manejo médico del bocio sin mejoría aparente. A Abulcasis en el siglo XI se le atribuyen los inicios del descubrimiento de la biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) y el uso de suturas *catgut*. Por su parte, a Pierre Desault se le atribuye el primer registro de una

tiroidectomía en 1791. En 1821 Johan Hedenus hace la primera descripción quirúrgica de seis casos de bocio con resultados "exitosos". La mortalidad era mayor al 40 %, por sangrado y sepsis. Se usaban dispositivos de hierro incandescente para controlar la hemorragia, sin éxito, lo que motivó el desprestigio de la tiroidectomía. En 1909, Theodor Kocher ganó el premio Nobel de Medicina por sus conocimientos en la fisiología de la tiroides y por realizar tiroidectomías con una mortalidad menor al 5 %, gracias al uso de pinzas hemostáticas, al desarrollo de la anestesia (Morton, en 1846) y a la asepsia y antisepsia promovida por Lister (1865). Posterior-

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Cirugía General y Oncológica, Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello. Profesor, Cirugía de Cabeza y Cuello, Universidad Nacional de Colombia. Jefe, Servicio de Cabeza y Cuello, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D.C., Colombia. E-mail: szuniga54@yahoo.com.

mente, la incidencia de nódulos tiroideos y bocio fue más notoria debido a la radiación de los bombardeos durante la 1era y 2da Guerras Mundiales, la no yodación del agua, y la radiación al cuello por enfermedades benignas. Se iniciaron estudios epidemiológicos del comportamiento del bocio, clasificación de agresividad del mismo, y del comportamiento de los cánceres de tiroides. En ese entonces, la cirugía consistía en remover la mayor cantidad de tumor posible con lobectomía como elección, o tiroidectomía total si era posible; así como remoción de ganglios centrales, disección ganglionar lateral ultra radical y radioterapia postoperatoria, además se iniciaron ensayos con yodo radioactivo (I-131). Los resultados fueron hipocalcemia permanente del 12 %, disfonía permanente del 5 %, y mortalidad entre el 16,8 % al 91 % a 10 años dependiendo del grado de malignidad.

La segunda etapa comprende los años entre 1970 a 1999, donde la búsqueda de factores de riesgo para efectuar la mejor cirugía para el cáncer bien diferenciado fue la tendencia. Se incrementó el yodo en la dieta, ocurrió el desastre nuclear de Chernóbil, la ultrasonografía mejoró, y la BACAF se abrió paso como diagnóstico del nódulo tiroideo y ganglios; además, surgieron los sistemas de puntaje pronóstico AGES, AMES, MACIS, EORTC, NTCTCS, OSU y TNM, que clasificaban a los pacientes en bajo y alto riesgo de muerte. La cirugía se dividió en hemitiroidectomía y tiroidectomía subtotal para bajo riesgo, y la tiroidectomía casi total o total para pacientes de alto riesgo. Emergió el I-131 como tratamiento adyuvante y la supresión tiroidea de TSH. Los resultados en esta segunda etapa fueron hipoparatiroidismo permanente en 15,3 %, disfonía permanente en 1,3 %, recurrencia en 5 % a 40 % de los casos, y mor-

talidad entre el 2 % y el 46 % en bajo y alto riesgo, respectivamente; el 85 % de las recurrencias ocurrían en cuello. Sin embargo, continuaba la polémica entre la tiroidectomía total versus la hemitiroidectomía en pacientes de bajo riesgo.

La tercera etapa comenzó en el año 2000 y continúa en nuestros días. Hay incremento del diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides, la BACAF se racionalizó mediante la clasificación TIRADS (2009) y la clasificación Bethesda (2007), que buscan optimizar y seleccionar los pacientes a ser operados, además, se han desarrollado las tecnologías para cirugías mínimamente invasivas y estéticas; los costos se han incrementado y los tiempos quirúrgicos se han prolongado. El empleo del neuromonitoreo intraoperatorio del nervio laríngeo recurrente, con la idea de ofrecer la mínima posibilidad de daño permanente al nervio, ha venido generalizándose en su uso. Los resultados hasta entonces son parálisis del pliegue vocal definitiva entre el 1,1 % al 2,3 %, hipocalcemia definitiva entre el 0,1 % al 2,7 %; valores estadísticamente no significativos respecto a las técnicas tradicionales. La mortalidad no se ha reducido significativamente, a pesar de la detección precoz del carcinoma bien diferenciado, y persiste todavía la discusión de cuál es la mejor opción quirúrgica para los pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

## Conclusiones

- La cirugía de tiroides es cada vez más frecuente, la morbimortalidad operatoria es baja.
- Aún hay discusión acerca de cuál es la mejor opción quirúrgica en pacientes de bajo riesgo.

- Actualmente se está dando preferencia a la estética de los pacientes.
- Los costos del tratamiento quirúrgico se han incrementado, así como los tiempos quirúrgicos.
- Ni la tecnología ni la detección precoz del carcinoma han reducido la mortalidad significativamente.
- La vigilancia activa y las técnicas de ablación se están proyectando como manejo del microcarcinoma.

## Referencias

1. **Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE.** Historia del bocio endémico, desde Sheng-Nung hasta los programas de yodación universal de la sal en Latinoamérica. CES Medicina 2018;32:167-177. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.32.2.10>.
2. **Pizarro-I F.** Tiroides y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes... Desault, Kocher. Rev Med Clin Las Condes 2013;24:882-885. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70239-6](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70239-6).
3. **Alcalá-Sanz J, Alcalá-Sanz A, Ahumada-Bilbao J, Morilla-Segura M.** Breve historia de la cirugía. Hitos en el desarrollo de la cirugía moderna. Rev Esp Pod 2012;23:176-182.
4. **Billoch-Lima JG.** Historia de la biopsia por aspiración con aguja fina como técnica diagnóstica en Puerto Rico. Galenus (Puerto Rico) 2016;41:52.
5. **SAVAL net.** Abulcasis: el gran maestro de la cirugía árabe. Santiago de Chile: SAVAL net; 2005. Acceso 26 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.savallnet.cl/mundo-medico/reportajes/6140.html>.

## Actualización en el estudio del nódulo tiroideo

Alejandro Román-González<sup>1</sup> 

Los nódulos tiroideos son comunes. Se estima que en ecografías de alta resolución, hasta el 76 % de los pacientes tienen nódulos de tiroides. La mayoría de los nódulos son asintomáticos, por ende, se detectan incidentalmente mediante imágenes, o menos usual, durante el examen físico. El uso frecuente de ecografía de cuello para molestias no relacionadas con la tiroides como dolor o disfagia, ha disparado la prevalencia del nódulo tiroideo en nuestro medio.

Cuando se detecta un nódulo, a menudo se recomienda una evaluación adicional debido a la preocupación por cáncer de tiroides; sin embargo, es importante destacar que no siempre se requieren procedimientos diagnósticos invasivos. Detectar un nódulo no significa que se necesite una evaluación diagnóstica, más bien, la detección de un nódulo y una evaluación ecográfica juiciosa, permiten determinar su relevancia clínica y realizar una

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología, Hospital Universitario San Vicente. Profesor, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: [alejandro.roman@udea.edu.co](mailto:alejandro.roman@udea.edu.co).



biopsia solo cuando es probable que beneficie la salud general del paciente.

Como clínicos, el objetivo de estudiar un nódulo tiroideo es descartar cáncer de tiroides. Pero el paciente tiene otros objetivos; su miedo es la preocupación al cáncer, la necesidad o no de cirugía, el uso de biopsias, procedimientos, y la necesidad de intervenciones para disminuir el riesgo de cáncer. Necesitamos entonces un tiempo dedicado para aclarar todos estos miedos del paciente. Como se mencionó, la probabilidad de encontrar nódulos tiroideos es alrededor del 70 %. Es más frecuente en adultos, mujeres y fumadores. Por otro lado, la inmensa mayoría de los nódulos son subcentimétricos y clínicamente poco relevantes, en particular, el quiste de tiroides. Por palpación, la prevalencia típica es del 5 %, y los nódulos tiroideos clínicamente relevantes son menos del 15 % de todos los nódulos tiroideos. En términos generales, la tasa de cáncer en un nódulo tiroideo es del 5 %, pero estimaciones recientes sugieren que ha aumentado entre un 7 % y un 15 %.

Como ocurre en todas las áreas de la medicina, la evaluación diagnóstica requiere un enfoque individualizado comenzando por la historia clínica y el examen físico. Es importante indagar sobre la presencia de síntomas de tirotoxicosis y evaluar la función tiroidea. En los casos con sospecha de tirotoxicosis y TSH suprimida, se debe realizar una gammagrafía tiroidea para confirmar el tipo de hipertiroidismo del paciente. En estos casos, es importante tener en cuenta que no se recomienda realizar rutinariamente una biopsia, ya que existe el riesgo de desencadenar una tormenta tiroidea, y los cambios histológicos de un nódulo tiroideo autónomo o de un bocio multinodular tóxico pueden confundir a un patólogo no experto y sugerir la presencia de cáncer de

tiroides. En el interrogatorio también se debe preguntar por el tiempo de crecimiento del nódulo, la historia familiar, y síntomas que sugieran extensión local como el cambio de la voz o ronquera.

Se recomienda siempre medir la TSH, no solo cuando existe la sospecha de hipertiroidismo, sino para conocer si hay de base un hipotiroidismo. Una TSH elevada o la presencia de base de hipotiroidismo autoinmune parece incrementar el riesgo de malignidad (**tabla 1**).

La ecografía debe realizarse por un ecografista entrenado y experto en la realización de la misma, dado que debe clasificarse el TIRADS, y acorde al tamaño, definir la biopsia o punción por aspiración con aguja fina (PAAF) (**tabla 2**).

Una vez se tenga el resultado de la PAAF, se debe proceder a la conducta estándar acorde a la **tabla 3**. El punto más controversial, básicamente por el costo en nuestro medio, es la realización de pruebas moleculares. A medida que el costo disminuya, el estándar en la clasificación de Bethesda III, IV y posiblemente V, serán los test moleculares junto con la interpretación citológica. Recordemos que la última actualización del Bethesda fue en 2023.

El uso de alternativas como ablación con radiofrecuencia, ultrasonido con alta intensidad focalizado, ablación con láser, ablación termal con microondas, crioablación y terapia con etanol para el manejo de la enfermedad nodular, está bien descrito y es de bajo riesgo. Sin embargo, la indicación para su uso es mínima e incluye enfermedad nodular benigna o quística causando molestias estructurales (raro) o quejas cosméticas. El uso en microcarcinoma o tumor de bajo riesgo como estándar de manejo no tiene un sentido biológico, dado que estos pacientes tienen un

**Tabla 1.** Riesgo de malignidad en nódulo tiroideo. Tomado y adaptado de [1]

**Riesgo basal de cáncer de tiroides**

Nuevo nódulo tiroideo >1 cm en la evaluación inicial: 7 %-15 %

**Factores modificadores que individualizan el riesgo de cáncer de tiroides**

**Factores del paciente**

**Sexo:** los hombres tienen un mayor riesgo de malignidad que las mujeres (20 %-30 % en hombres; 10 %-20 % en mujeres)

**Edad:** los pacientes más jóvenes entre 18 a 50 años tienen un mayor riesgo de malignidad (20 %-30 %) que los pacientes mayores de 51 años (10 %-20 %)

**Hallazgos** únicos de alto riesgo después de la evaluación del paciente como crecimiento rápido de nódulo sólido, ronquera permanente con daño del nervio laríngeo recurrente, e historia familiar de cáncer medular de tiroides, tienen un riesgo entre 30 % y 80 %

**Factores serológicos**

- TSH elevada: 20 %-40 %
- Anticuerpos anti-TPO elevados: 20 %-30 %

**Factores radiológicos**

- Contenido quístico >95 % en el nódulo tiroideo identificado por ultrasonido: <2 %
- Nódulo caliente funcional identificado por gammagrafía: <2 %
- Parénquima esponjiforme identificado por ultrasonido: 5 %
- Característica ecográfica de mayor riesgo única: 15 %-30 %
- Actividad de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET): 25 %-40 %
- Características ecográficas de mayor riesgo múltiples: 50 %-80 %

**Factores citológicos (si se realiza biopsia)**

- No diagnóstico/indeterminado: 1 %-10 %
- Benigno: <4 %
- Atipia de significado indeterminado o lesión folicular: 15 %-30 %
- Neoplasia folicular/sospechoso de neoplasia folicular: 20 %-35 %
- Sospechoso de malignidad: 60 %-75 %
- Maligno: >97 %

**Factores moleculares (si se realizan pruebas moleculares)**

- Mutación *BRAF* V600E: >95 %
- Translocación *RET/PTC*: >95 %
- Mutación *RAS* (todas las isoformas): 40 %-60 %
- Expresión anormal de genes de ARN: 50 %-60 %

Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

**Tabla 2.** Sistema TIRADS. Tomado y adaptado de [2]

TR1 0 puntos: benigno <2 % (sin PAAF)

TR2 2 puntos: no sospechoso <2 % (sin PAAF)

TR3 3 puntos: ligeramente sospechoso 5 % (PAAF  $\geq$ 25 mm)

TR4 4-6 puntos: moderadamente sospechoso 5 %-20 % (PAAF  $\geq$ 15 mm)

TR5  $\geq$ 7 puntos: altamente sospechoso  $\geq$ 20 % (PAAF  $\geq$ 10 mm)

PAAF: punción por aspiración con aguja fina.

**Tabla 3.** Conducta acorde con el sistema de Bethesda. Tomado y adaptado de [4]

Categoría	Categoría diagnóstica	Descripción	Porcentaje de malignidad	Conducta
I	No diagnóstico	Quiste solo, acelular, otros	13 % (5 %-20 %)	Repetir PAAF con ecografía
II	Benigno	Enfermedad nodular benigna, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis granulomatosa, otras	4 % (2 %-7 %)	Seguimiento
III	Atipia de significado incierto (AUS)	AUS-atipia nuclear, AUS-otro	22 % (12 %-30 %)	Repetir PAAF, test molecular, lobectomía, seguimiento
IV	Neoplasia folicular	Especificar si tipo oncocítico	30 % (23 %-34 %)	Test molecular, lobectomía, seguimiento*
V	Sospechoso de malignidad	Sospechoso de cáncer papilar, medular, metástasis o linfoma	74 % (67 %-83 %)	Test molecular, cirugía
VI	Maligno	Papilar, alto grado medular, anaplásico, escamo celular, mixto, metástasis, linfoma, otros	97 % (97 %-100 %)	Cirugía**

\*En neoplasia folicular se puede hacer seguimiento como alternativa. Ver la siguiente referencia de nuestro medio [3].

\*\*En tumores de bajo riesgo (microcarcinoma) se puede hacer seguimiento también.

PAAF: punción por aspiración con aguja fina.

riesgo de progresión mínimo y se pueden observar. Ofrecer estas técnicas es lo mismo que el paciente sea operado por un cirujano de cuello experto que tiene tasas menores de 1 % de complicaciones. La idea de no operar estos pacientes es precisamente evitar un procedimiento, dado su riesgo mínimo de metástasis a distancia y muerte.

## Conclusiones

Cualquier nódulo o lesión en un órgano implica una crisis existencial para un paciente. Siempre piensa que puede ocurrir lo peor. Es nuestro deber como médicos sensibilizarnos ante este temor del paciente, y educar y aclarar dudas en la mejor forma posible. El uso frecuente, y a veces indiscriminado, de ayudas diagnósticas ha creado una nueva enfermedad, los incidentalomas.

Muchos de los nódulos tiroideos son incidentalomas. Aparte de la historia clínica y el examen físico, la ecografía y la TSH tienen un papel esencial para definir los pasos siguientes en el estudio del nódulo tiroideo. Dependiendo de esos dos estudios definimos la necesidad de biopsia y la conducta subsecuente.

**Conflicto de interés:** Biotoscana, Ipsen, Bayer.

## Referencias

1. **Alexander EK, Cibas ES.** Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:533-539. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00101-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00101-2).
2. **Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al.** ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR

TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol 2017;14:587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.

3. **García-Lozano CA, Sanabria A.** Preliminary report of active surveillance as a conservative strategy for Bethesda IV thyroid nodu-

les. Thyroid 2023;33:126-128. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0296>.

4. **Han M, Fan F.** Bethesda system for reporting thyroid cytopathology-An updated review. J Clin Transl Pathol 2023. <https://doi.org/10.14218/JCTP.2023.00005>.

## Actualización del sistema de reporte Bethesda de citología de tiroides 2023

Alejandro Vélez-Hoyos<sup>1</sup> 

La prevalencia de nódulos tiroideos en ecografía varía entre 20 % a 70 %, y en necropsias puede aumentar entre el 50 % al 80 %, siendo más frecuente en las mujeres. La importancia de los nódulos radica en identificar cuáles tienen riesgo de malignidad. La primera aproximación diagnóstica es la ecografía que define las características del nódulo, y separa las lesiones de bajo riesgo y las de alto riesgo. Una vez se hace esta evaluación, si hay sospecha, se lleva a biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF).

El sistema de reporte de citología Bethesda se originó a partir de una reunión de expertos de diferentes campos de la medicina en 2007 en Bethesda, Maryland (EE. UU.), como un intento para unificar criterios diagnósticos de las lesiones de tiroides, ya que previo a este sistema existían muchos grupos que hacían el reporte de diferentes maneras. En el año 2010, se publicó el libro *Bethesda System for Reporting Thyroid Citopathology*.

En 2018 se realizó una actualización, donde el sistema de 6 categorías diagnósticas permaneció igual, pero se agregaron definiciones, términos, notas explicativas, y se adicionó la neoplasia tiroidea folicular con hallazgos nucleares de papilar (NIFTP). En 2023 en Baltimore (Maryland), bajo la dirección del Dr. Ali de la Universidad de John Hopkins, se realizó una actualización manteniendo las categorías diagnósticas con nombres simples (**tabla 1**), agregando nuevas técnicas de biología molecular, dos nuevos capítulos, incluyendo el de nódulos tiroideos en niños (**tabla 2**), riesgo de malignidad, y propuestas de tratamiento; adicionalmente, la atipia de significado incierto se simplificó a una sola y se realizó correlación con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2023), próxima a salir. El libro de citología, además, contó con nuevos editores, autores internacionales y radiólogos.

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Patólogo, Ayudas Diagnósticas SURA. Medellín, Colombia. E-mail: [alejovelez28@hotmail.com](mailto:alejovelez28@hotmail.com).

**Tabla 1.** Actualización de sistema de reporte Bethesda de citología de tiroides en adultos 2023

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad		Manejo
	2018	2023	
Sin diagnóstico	5 %-10 %	2 %-20 %	Repetir BACAF con ecografía
Benigno	0 %-3 %	0 %-6 %	Seguimiento
Atipia de significado incierto	10 %-30 %	20 %-32 %	Repetir BACAF, pruebas moleculares, vigilancia quirúrgica
Neoplasia folicular	25 %-40 %	25 %-50 %	Pruebas moleculares, lobectomía
Sospecha de malignidad	50 %-75 %	50 %-80 %	Pruebas moleculares, cirugía
Maligno	97 %-99 %	85 %-100 %	Tiroidectomía o lobectomía

BACAF: biopsia por aspiración con aguja fina.

**Tabla 2.** Actualización de sistema de reporte Bethesda de citología de tiroides en niños 2023

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad		Manejo
	2018	2023	
No diagnóstico	0 %-11 %	0 %-11 %	Repetir BACAF con ecografía
Benigno	0 %-15 %	0 %-15 %	Seguimiento
Atipia de significado incierto	15 %-50 %	15 %-50 %	Repetir BACAF o resección quirúrgica
Neoplasia folicular	28 %-100 %	28 %-100 %	Resección quirúrgica
Sospecha de malignidad	50 %-100 %	50 %-100 %	Resección quirúrgica
Maligno	97 %-100 %	97 %-100 %	Resección quirúrgica

BACAF: biopsia por aspiración con aguja fina.

**Agradecimiento:** Universidad Pontificia Bolivariana; Departamento de Patología y Endocrinología, Universidad de Antioquia; Laboratorio de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe; y Ayudas Diagnósticas SURA.

## Referencias

1. **Rossi ED, Baloch Z.** The impact of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms on everyday practice of cytopathology. *Endocr Pathol* 2023;34:23-33. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09756-2>.
2. **Ali SZ, Cibas ES.** The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York, USA: Springer Cham; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-60570-8>.
3. **Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Maz-zucchelli L, Baloch ZW.** The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56:333-339. <https://doi.org/10.1159/000339959>.
4. **Romero-Rojas A, Melo-Urbe MA.** Implementación del sistema Bethesda para el informe de citología aspirativa de tiroides con seguimiento histopatológico: experiencia en un centro de tratamiento de cáncer. *Rev Colomb Cancerol* 2014;18:3-7.
5. **Tapia-Vela LJ, Restrepo-Giraldo L.** Evaluación de nódulos tiroideos con interpretación citológica rápida en el sitio (ROSE). *Med Lab* 2021;25:581-591. <https://doi.org/10.36384/01232576.450>

## Casos de correlación en medicina diagnóstica en nódulo tiroideo: experiencia en el Laboratorio Clínico Hematológico de Medellín

Lina Restrepo-Giraldo<sup>1</sup> , Humberto Zapata-Lopera<sup>2</sup> , Laura Tapia-Vela<sup>3</sup> 

Los nódulos tiroideos son hallazgos frecuentes en la población general, y para poder realizar un enfoque adecuado de ellos se requiere una estricta correlación entre la historia clínica, estudios de laboratorio clínico y resultados de imágenes, para definir la necesidad de un estudio citológico que oriente la conducta médica. Por lo tanto, el manejo interdisciplinario es ideal en el abordaje de este tipo de lesiones. Presentamos la experiencia del programa "Nódulo Tiroideo" del Laboratorio Clínico Hematológico en la ciudad de Medellín, donde logramos realizar este diagnóstico integrado en menos de 2 días hábiles, a través de 5 casos clínicos en los que este trabajo conjunto de especialidades facilitó la atención del paciente, y optimizó los tiempos de diagnóstico y tratamiento. Se trata de 5 pacientes con edades entre los 29 y los 70 años, todas en estudio de nódulo tiroideo con características ecográficas ACR-TIRADS 5, por lo cual se realizó punción y aspiración con aguja fina con análisis *in situ* (ROSE, del inglés, *Rapid On Site Evaluation*) de la calidad de la muestra por médico especialista en Patología. Las muestras de las pacientes se clasificaron citológicamente como Bethesda IV en un caso, dos casos como Bethesda V y dos casos como Bethesda

VI. Todas las pacientes se intervinieron quirúrgicamente y se encontró: carcinoma papilar en tres casos, carcinoma medular en un caso y tiroiditis de Quervain en el otro.

**Agradecimiento:** Laboratorio Clínico Hematológico, Laboratorio de Patología LAPACI, Laboratorio Médico Las Américas AUNA, Clínica Medellín, Dra. Sandra Mora, Dra. Natalia Aristizabal, Dr. Joel Arévalo, Dra. Carolina Aguilar y Dr. Ricardo Rosero.

### Referencias

1. **Haugen BR.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: What is new and what has changed? *Cancer* 2017;123:372-381. <https://doi.org/10.1002/cncr.30360>.
2. **Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al.** ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
3. **Cibas ES, Ali SZ.** The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27:1341-1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.

<sup>1</sup> Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología Clínica y Metabolismo, MSc en Oncología. Jefe de Enlace Clínico, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico, Especialista en Epidemiología, Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médica, Especialista en Patología. Jefe de Patología Anatómica, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia. E-mail: ltapia@hematologico.com.