

“CORRELACIÓN ENTRE EL ESTUDIO CITOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO EN EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES”

DR. VLADIMIR VÁZQUEZ AGUIRRE

INTERNISTA – ENDOCRINOLOGO, NEUROENDOCRINOLOGIA,
HOSPITAL SANTA INES DE CUENCA, H. CLINICA SAN AGUSTIN
Loja – Ecuador.

ORCID: [ORCID. 0000-0001-5667-1952](https://orcid.org/0000-0001-5667-1952)



Publicado como artículo científico. Revista Facultad de Ciencias Médicas -Vol. 4 Edición N°1 Periodicidad semestral Enero -Junio pp. 7 - 16 ISSN 2661–6726

RECIBIDO: 27/12/2022
APROBADO: 17/04/2023

RESUMEN

Introducción: El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) comprende 1% de todos los carcinomas y es la neoplasia maligna endócrina más común. El estándar de oro en diagnóstico de nódulo tiroideo, además de ecografía, es el estudio histopatológico, pero la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es simple, segura y tiene altas tasas de especificidad y sensibilidad. Es importante establecer el grado de concordancia entre ambos métodos, para tomar decisiones terapéuticas adecuadas. **Objetivo:** Determinar la correlación entre el estudio citológico e histopatológico en diagnóstico de CDT. **Metodología:** El estudio es tipo descriptivo, correlacional, no experimental y de corte transversal; incluyó 237 pacientes con sospecha de cáncer de tiroides (CT) de consulta externa de Endocrinología del hospital “Teodoro Maldonado Carbo” en Guayaquil periodo enero 2016 a diciembre 2017. **Resultados:** El diagnóstico con PAAF, según el Sistema Bethesda (SB) encontró 144 pacientes con CDT, correspondiendo a la categoría IV 14,8%, V 13,5% y VI 32,5% del total. El carcinoma

papilar representó 96% del total y el carcinoma folicular solo 4%. El examen histopatológico reportó 204 pacientes (86,1%) con CDT. La evaluación de los métodos diagnósticos demostró una sensibilidad del 67,2%, especificidad 78,8%, fiabilidad 69%. VPP 95%, VPN 27%. **Conclusión:** El estudio citológico con el SB es el método aceptable para predecir que un paciente tiene CT, pero es cuestionable para predecir que no lo tiene. El estudio citológico, mediante la PAAF, si tiene concordancia diagnóstica con el estudio histopatológico en el CDT.

Palabras clave: carcinoma de tiroides, punción aspiración con aguja fina, citología, histopatología.

ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinoma (CDT) comprises 1% of all carcinomas and is the most common endocrine malignant neoplasia. The gold standard in thyroid nodule diagnosis, in addition to ultrasound, is histopathological study, but fine needle aspiration (FNA) is simple, safe and has high rates of specificity



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

and sensitivity. It is important to establish the degree of concordance between the two methods to make appropriate therapeutic decisions. **Objective:** To determine the correlation between the cytological and histopathological study in CDT Diagnostics. **Methodology:** The study is descriptive, correlational, non-experimental and cross-sectional; included 237 patients with suspected thyroid cancer (CT) external endocrinology consultation of the hospital "Teodoro Maldonado Carbo" in Guayaquil period January 2016 to December 2017. **Results:** The diagnosis with FNA, according to the Bethesda (SB) System found 144 patients with CDT, corresponding to category IV 14.8%, V 13.5% and VI 32.5% of the total. Papillary carcinoma represented 96% of total and follicular carcinoma only 4%. The histopathological examination reported 204 patients (86.1%) with CDT. The evaluation of the diagnostic methods showed a sensitivity of 67.2%, specificity 78.8%, reliability 69%. VPP 95%, VPN 27%. **Conclusion:** Cytologic study with SB is the acceptable method of predicting that a patient has CT, but is questionable to predict that he does not have it. The cytologic study, through FNA, if it has diagnostic concordance with histopathological study in the CDT.

Keywords: thyroid carcinoma, fine needle aspiration, cytology, histopathology.

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son hallazgos muy comunes en la práctica clínica, representa una de las causas más frecuentes de derivación a la consulta de endocrinología; se definen como lesiones bien diferenciadas en la tiroides, con características radiológicas distintas del parénquima tiroideo circundante, de la

población general entre el 4 y 8 % tienen un nódulo tiroideo a la palpación, su prevalencia se incrementa si el método diagnóstico es el ultrasonido de cuello con cifras entre el 19 al 68%, los estudios en autopsias afirman estas cifras ecográficas localizando nódulos tiroideos en el 50% de los casos (Gómez, 2014).

El carcinoma de tiroides (CT) ocurre en todos los grupos de edad y se constituye como la neoplasia endócrina más frecuente con un porcentaje superior al 92% (Gómez, 2014). De acuerdo a los informes estadísticos de la World Health Organization International Agency for Research on Cancer de 2012, el CT afecta con mayor frecuencia a mujeres a nivel global, con una relación aproximada 3-4 a 1. La prevalencia calculada en 5 años en Estados Unidos de Norte América (EEUU) es de 90.6 casos por cada 100000 habitantes, México 14.3, Colombia 26.7 y Ecuador 41 casos. El número estimado de nuevos casos de carcinoma de tiroides en EEUU es de 13.2 casos por cada 100000 habitantes, México 2.6, Colombia 5.1 y Ecuador 7.8 casos. Presenta una mortalidad en EEUU de 0.33 por cada 100000 habitantes, México de 0.63, Colombia de 0.68 y Ecuador de 1.1 casos (World Health Organization, 2018) (World Health Organization, 2018).

El aumento de las neoplasias tiroideas está dado no a un incremento real si no a un mayor rigor diagnóstico reflejado por la mejoría en las técnicas de exploración como son la ecografía de cuello, punción aspiración con aguja fina (PAAF), tomografía axial computarizada (TAC) y tomografía por emisión de positrones (PET-CT), así como también a la búsqueda más minuciosa



de los patólogos en las glándulas tiroideas resecaadas (Gómez, 2014) (Benítez, Vielma, & Zerpa, 2017).

El carcinoma diferenciado de tiroides constituye el mayor porcentaje (90%) del cáncer de tiroides y se clasifican en papilar (85%), folicular (12%) y de las células de Hürthle (3%) (Haugen, Alexander, & et.al, 2016). Dentro del diagnóstico de la patología nodular tiroidea es de vital importancia identificar entre un proceso benigno y maligno, para lo cual la PAAF, que es una prueba sencilla, rápida, rentable y de pocas complicaciones, constituye el examen de primera línea en el estudio de nódulos tiroideos sospechosos, disminuyendo la tasa de cirugía innecesaria y además permite clasificar eficazmente a pacientes con nódulos neoplásicos. La citología tiroidea por PAAF se reporta con la clasificación de BETHESDA que unifica la nomenclatura para las biopsias tiroideas (Cibas, E; Ali, S, 2017) (Cibas, E; Ali, S, 2014).

A lo largo de la historia debido a la falta de un sistema estandarizado de notificación, los médicos patólogos han usado terminología y criterios diagnósticos diferentes, generando confusión en la interpretación del informe citológico lo que conlleva a la dificultad del tratamiento oportuno y efectivo del paciente. Para superar esta dificultad, así como para abordar la terminología adecuada y otros problemas relacionados con la tiroides, en el 2007 en Bethesda-Maryland-EEUU, el Instituto Nacional de Cáncer (NCI), estandarizó una nomenclatura para interpretación de la PAAF,

conocido como “Sistema Bethesda para informar citopatología tiroidea”, el atlas detalla seis categorías de diagnóstico de lesiones (Cibas, E; Ali, S, 2017) (Cibas, E; Ali, S, 2014).

Se han realizado varios estudios similares tales como el de Romero A et al, Arul P et al, Mora I et al, Rong R et al, entre otros, correlacionando los resultados de la PAAF según el sistema Bethesda y el reporte final del estudio histopatológico en pacientes con carcinoma de tiroides concluyendo que la citología por aspiración con aguja fina tiene una alta calidad y precisión diagnóstica en la detección de malignidad tiroidea.

La correlación de los resultados de citología mediante PAAF con el estudio histopatológico cobra gran importancia puesto que los resultados de dichos métodos orientan al especialista a tomar decisiones terapéuticas adecuadas y así mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides.

RESULTADOS

La presente investigación ha sido planteada con el objetivo de determinar la correlación existente entre el estudio citológico e histopatológico en el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes atendidos en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, en Guayaquil periodo enero 2016 a diciembre 2017, a través de la información recopilada de las historias clínicas.



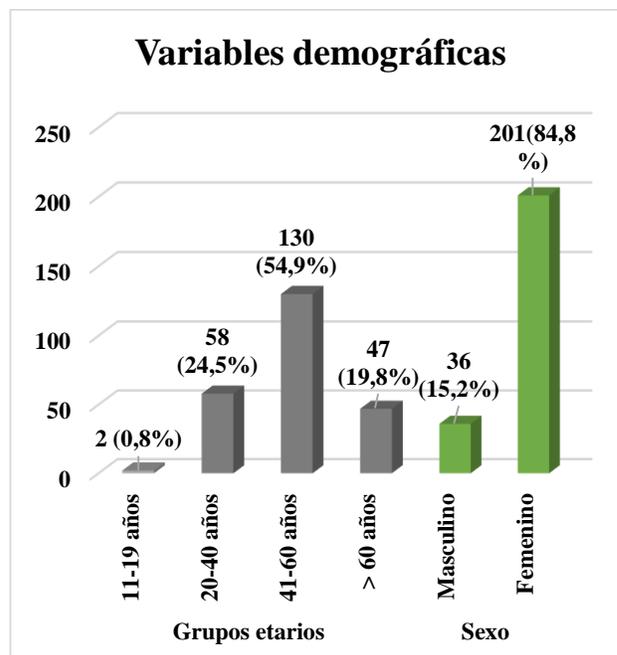
Se empleó el Sistema de Bethesda para la categorización de los resultados de punción aspiración con aguja fina, considerando la categoría I, II y III como benigno y el Bethesda IV, V y VI como maligno.

Del total de pacientes del estudio (237), el 84,8% correspondió al sexo femenino, que representó el grupo poblacional más afectado. Los adultos medios de entre 41-60 años de edad, fueron el grupo etario que se observó con más frecuencia con el 54,9%. El promedio de edad fue de 49,16 años, con un rango observado entre los 11 y 83 años de edad.

Empleando la clasificación Bethesda, del total de la muestra analizada con la punción aspiración con aguja fina (237), se reportaron 17 pacientes (7,2%) en la categoría I que indica muestra insatisfactoria, 39 (16,5%) en categoría II que indica benignidad, 37 (15,6%) en categoría III que corresponde a resultado indeterminado. Se consideró para el manejo estadístico la categoría IV (14,8%), V (13,5%) y la VI (32,5%) como de carácter maligno, dando un total de 144 diagnóstico de malignidad según el estudio citológico con PAAF.

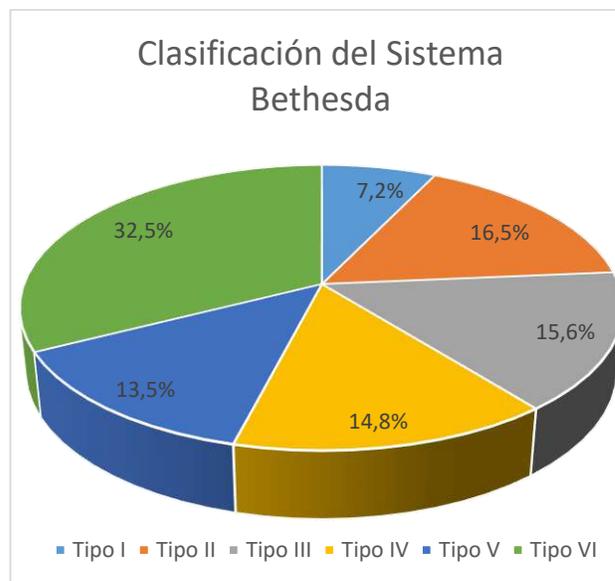
Del total de pacientes analizados (237), el examen histopatológico de las muestras analizadas dió como diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides al 86,1% que correspondió a 204 pacientes, considerando casos benignos al 13,9% (33). El carcinoma papilar representó el 96% del total de las malignidades tiroideas, mientras que el carcinoma folicular representó solo el 4%.

Figure 1. Distribución de los pacientes según la edad y el sexo.



Fuente: Hospital "Teodoro Maldonado Carbo".
Autor: Marlon Vladimir Vázquez Aguirre

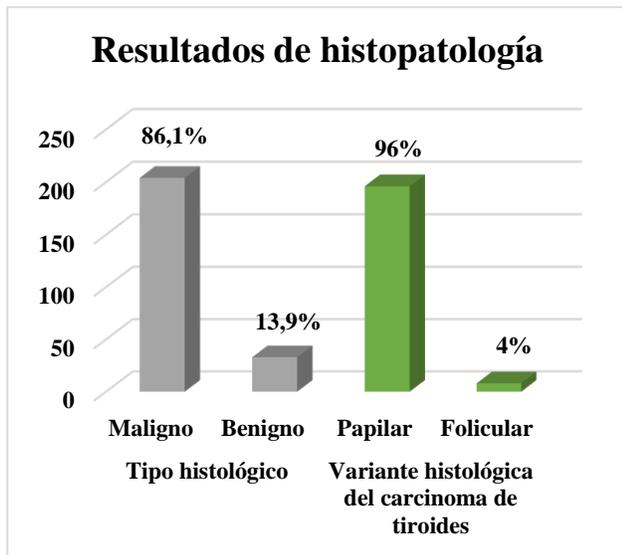
Figure 2. Clasificación del Sistema Bethesda



Fuente: Hospital "Teodoro Maldonado Carbo".
Autor: Marlon Vladimir Vázquez Aguirre



Figure 3. Distribución de los pacientes según los resultados del examen histopatológico.



Fuente: Hospital "Teodoro Maldonado Carbo".
 Autor: Marlon Vladimir Vázquez Aguirre

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

$$\frac{P \text{ (Si (Bethesda maligno) / Histopatología maligno)}}{P \text{ (Si (Bethesda maligno) / Histopatología maligno)}} \times 100\%$$

$$137/204 \times 100\% = 67,2\%$$

De cada 100 resultados que demostraron malignidad con el examen histopatológico (patrón de oro), el estudio citológico detectó también como malignos el 67,15%.

Especificidad: P (Negativa/Sano) 100%

$$\frac{P \text{ (No (Bethesda benigno) / Histopatología benigno)}}{P \text{ (No (Bethesda benigno) / Histopatología benigno)}} \times 100\%$$

$$26/33 \times 100\% = 78,8\%$$

De cada 100 resultados que demostraron benignidad con el examen histopatológico

(patrón de oro), el estudio citológico detectó como benignos el 78,78%.

Fiabilidad de la prueba (PCT): Verdaderos positivos + Verdaderos negativos/ total

$$137 + 26 / 237 \times 100 = 68,77 = 69\%$$

De esta forma se estima que el estudio citológico es una prueba no tan buena para decir que una persona si tiene carcinoma de tiroides debido a su valor bajo de sensibilidad, así como es una prueba no tan buena para establecer que no tiene carcinoma de tiroides debido a su baja especificidad. Por lo tanto, debido a su fiabilidad del 69%, especificidad del 67,15% y sensibilidad del 78,78% se concluye que el estudio citológico es una prueba deficiente para diagnosticar carcinoma de tiroides en pacientes con sospecha de cáncer.

Valor predictivo positivo:

$$\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{Falsos positivos}}$$

$$\frac{137}{137 + 7} = 0.95 * 100 = 95\%$$

Esto significa que de cada 100 resultados que demostraron malignidad con el estudio citológico, el 95% realmente fueron resultados malignos.

Valor predictivo negativo:

$$\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{Falsos negativos}}$$

$$\frac{26}{67 + 26} = 0.27 * 100 = 27\%$$



Esto significa que de cada 100 resultados que demostraron benignidad con el estudio citológico, realmente benignos son el 27%. Por lo tanto, los resultados antes expuestos, indican que el estudio citológico y la clasificación Bethesda es una muy buena prueba para predecir que, si tiene cáncer de tiroides, pero es una prueba bastante cuestionable para predecir que no tiene cáncer.

Se encontró un margen de error del 5%, el análisis de concordancia empleando el índice Kappa de Cohen se obtuvo un resultado de 0.71, el cual según la escala interpretativa está incluido dentro de la categoría de buena concordancia. Lo cual significa que los resultados del estudio citológico mediante PAAF replican en buena medida los resultados del examen histopatológico.

DISCUSIÓN

Los nódulos tiroideos se encuentran en el 4% - 8% de la población adulta. El riesgo general de malignidad en un nódulo diagnosticado es del 4% a 6.5%, independientemente del método de diagnóstico inicialmente utilizado. Una de las herramientas más útiles en la evaluación de nódulos tiroideos es la biopsia por punción aspiración con aguja fina. De acuerdo con las pautas de la American Thyroid Association, la evaluación preoperatoria de los nódulos de la tiroides según el estándar de oro incluye ultrasonografía y PAAF, precedida por una minuciosa consideración de las indicaciones y contraindicaciones. El objetivo de este estudio fue determinar la correlación existente entre el

estudio citológico e histopatológico en el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes atendidos en el hospital "Teodoro Maldonado Carbo", en Guayaquil periodo enero 2016 a diciembre 2017.

Múltiples estudios también coinciden en que el sexo femenino, es el grupo de mayor afectación de patología tiroidea, como Romero A et al (92%), Grob et al (77%), Arul P (93,2%), Tepeoglu et al (78.7%) y Sandrone et al (87%). Este comportamiento hacia el sexo femenino es compartido a lo expresado en la bibliografía internacional donde el sexo femenino supera en gran proporción al sexo masculino, aproximadamente en una relación 3:1 o 4:1, además la literatura revisada expone una alta incidencia de carcinoma de tiroides en mujeres jóvenes y de edad media, entre los 25 a 60 años de edad. Esto se puede demostrar en este estudio que reporta un promedio de edad de 49,16 años, siendo el grupo etario de 41 a 60 años el más afectado (54,9%).

Los resultados de la presente investigación demuestran que el carcinoma diferenciado de tiroides de tipo papilar (96%) es la variante histológica más frecuente, mientras que el tipo folicular solo representó el 4% del total de carcinomas analizados. Esto coincide con los reportes de la literatura internacional que establecen a la variante papilar como la más común asociada al carcinoma de tiroides. Esto es corroborado por otros autores como Romero et al (papilar 97% vs folicular 3%), Grob et al (papilar 99%), Rodríguez H (papilar 95%) y Sandrone et al (papilar 93.7%).



Romero et al, reporta a las mujeres del grupo etario de 35 a 60 años (62,1%) con el de mayor proporción en su estudio, encontró una media de edad de 47,8 años. Tepeoglu et al (38) describe al grupo de 40-60 años como el más frecuente con el 58,4% (promedio de edad de 50,2 años) y Arul P al (39) grupo de 25-45 años (51%) como el de mayor incidencia con cáncer de tiroides. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio (edad media 49,16 años), permitiendo replicar los resultados expuestos en la literatura internacional.

Sobre la exactitud diagnóstica del PAAF, el presente estudio encontró una sensibilidad del 67,2%, especificidad del 78,8%, VPP de 95%, VPN de 27% y un índice Kappa de Cohen de 0,71. Estos resultados antes expuesto, indican que es una muy buena prueba para predecir que, si tiene cáncer de tiroides, pero es una prueba bastante cuestionable para predecir que no tiene cáncer. Además, que se encontró concordancia diagnóstica con el estudio histopatológico de las piezas quirúrgicas. Sandrone et al, reportaron una sensibilidad del 94% y especificidad de 91.42% del PAAF en el estudio de nódulos tiroideos, con una concordancia diagnóstica entre citología y tiroidectomía del 84% (92.5% para malignidad y de 78.3% para benignidad).

Estos resultados exponen una precisión diagnóstica del PAAF aceptable, pero no debe ser considerada como única prueba decisiva para establecer la malignidad de una masa y decidir la necesidad quirúrgica. La biopsia por PAAF sigue siendo una herramienta de diagnóstico obligatoria y valiosa en los nódulos

tiroideos, pero aún es insuficiente como procedimiento estándar. Una biopsia preoperatoria siempre debe estar relacionada con todos los datos clínicos disponibles para proporcionar la mejor opción de tratamiento para cada paciente individualmente.

CONCLUSIONES

El estudio citológico con PAAF, según el Sistema Bethesda encontró 144 pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides, correspondiendo a la categoría VI el de mayor proporción.

El examen histopatológico reportó 204 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, siendo la variante papilar la más común.

El estudio citológico con el Sistema Bethesda es un método aceptable para predecir que un paciente si tiene cáncer de tiroides debido a su sensibilidad moderada y alto valor predictivo positivo, pero es una prueba bastante cuestionable para predecir que no tiene cáncer, debido a su baja especificidad y bajo valor predictivo negativo.

El estudio citológico, mediante la PAAF, si tiene concordancia diagnóstica para el carcinoma diferenciado de tiroides con el estudio histopatológico.

La punción aspiración con aguja fina es parte esencial del proceso de diagnóstico del carcinoma de tiroides; sin embargo, no debe ser el único procedimiento decisivo en la toma de decisiones para la cirugía.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arul, P., & Masilamani, S. (2015). A correlative study of solitary thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology.- Tamil Nadu-India. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Vol 11, 617-622.
- 2.- Arul, P; Akshatha, C. (2015). A study of malignancy rates in different diagnostic categories of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An institutional experience.- Tamil Nadu-India. *Biomedical Journal*. Vol 38, 517-522.
- 3.- Benítez, I., Vielma, M., & Zerpa, Y. (2017). Características clínicas, manejo y evolución del carcinoma de tiroides en el instituto autónomo hospital universitario de los andes, mérida, venezuela: importancia de la clasificación de riesgo. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* Vol 15, 48-59.
- 4.- Bibbins, D., Grossman, D., & et.al. (2017). Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. Vol 317, 1882 - 1887.
- 5.- Blum, M. (5 de agosto de 2018). *Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease*. Obtenido de Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-utility-of-ultrasonography-in-thyroid-disease>
- 6.- Blum, M. (6 de agosto de 2018). *Ultrasound-guided thyroid biopsy*. Obtenido de Ultrasound-guided thyroid biopsy: <https://www.uptodate.com/contents/ultrasound-guided-thyroid-biopsy>
- 7.- Blum, M. (5 de agosto de 2018). *Technical aspects of thyroid ultrasound*. Obtenido de Technical aspects of thyroid ultrasound: <https://www.uptodate.com/contents/technical-aspects-of-thyroid-ultrasound>
- 8.- Cavallo, A., & Johnson, D. (6 de agosto de 2018). *Medline® Abstract for Reference 22 of «Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease»*. Obtenido de Medline® Abstract for Reference 22 of «Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease»: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-utility-of-ultrasonography-in-thyroid-disease>
- 9.- Cerdas, A. (2014). Histopatología del cáncer de tiroides. *Revista Médica de Costa Rica y Centro América*. Vol 610, Página 253-258.
- Cibas, E; Ali, S. (2014). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*. Vol 132., 658-665.
- 10.- Cibas, E; Ali, S. (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.- Boston, Massachusetts-USA. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*. Vol 27, 1341-1346.
- 11.- Dorantes, A., Tripp, A., & Martínez, S. (2016). Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez.- México-D.F. . En A. Dorantes, A. Tripp, & S. Martínez, *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez* (págs. 144-152). México: El Manual Moderno.



- 12.- Fernández, V., Llorente, J., & et.al. (2018). Manejo de los carcinomas diferenciados de tiroides.- Barcelona-España. *Acta Otorrinolaringológica Española. Publicado por Elsevier España*, 1-7.
- 13.- Gómez, J. (2014). *Cáncer de Tiroides*. Barcelona-España: Elsevier.
- Grob, F., Carrillo, D., & et.al. (2014). Concordancia de la citología por punción con aguja fina para la detección de cáncer de tiroides en pediatría.- Santiago de Chile-Chile. *Revista médica de Chile. Vol 142*, 330-335.
- 14.- Haugen, B., Alexander, & et.al. (2016). American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.- Aurora-Colorado-US. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association. Vol 26*, 1-133.
- 15.- Jácome, A. (2015). Vista de Cáncer diferenciado de Tiroides. ¿Porqué está aumentando su frecuencia? *Revista Medicina. Vol 37*, 185-196.
- 16.- Kwong, N., Medici, M., & Angell, T. (2015). The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol 100*, 4434 - 4440.
- 17.- Lai, X., & Liu, M. (2016). Hypervascularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma: Compared with papillary thyroid carcinoma.- Beijing-China. . *Medicine. Vol 95*, 1-5.
- 18.- Malchoff, C. (8 de julio de 2018). *Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and nonmedullary thyroid cancer*. Obtenido de Oncogenes and tumor suppressor genes in thyroid nodules and nonmedullary thyroid cancer: <https://www.uptodate.com/contents/oncogenes-and-tumor-suppressor-genes-in-thyroid-nodules-and-nonmedullary-thyroid-cancer>
- 19.- Mitchell, A., Gandhi, A., Scott-Coombes, D., & Perros, P. (2016). Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines.- Cambridge-Reino Unido. *The Journal of Laryngology and Otology. Vol 130.* , 150-160.
- 20.- Mora, G., Muñoz, J., & et.al. (2018). Rendimiento del sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico del nódulo tiroideo.- Barcelona-España. . *Cirugía Española. Vol 96*, 363-368.
- 21.- Muratli, A., Erdogan, N., & et.al. (2014). Diagnostic efficacy and importance of fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules.- Istanbul-Turkey. *Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists. Vol 31*, 73-78.
- 22.- National Cancer Institute. (5 de julio de 2018). *Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts*. Obtenido de Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
- Nikiforov, Y., Seethala, R, & et.al. (2016). Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce



Overtreatment of Indolent Tumors.- Pittsburgh-US. . *JAMA Oncology*. Vol 2, 1023-1029.

23.- Osorio, C., Grice, J., & et.al. (2015). Riesgo de malignidad en citología obtenida mediante aspiración con aguja fina de la glándula tiroides.- Cartagena-Colombia. *Revista Ciencias Biomédicas*. Vol 6, 22-28.

24.- Pinto, J., Valle, A., & et.al. (2014). Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides.- Cantabria-España. *Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja*. Vol 5, 66-74.

25.- Rodriguez, H. (2017). Evaluación de la precisión diagnóstica de la punción aspiración con aguja fina en pacientes con nódulo tiroideo.- Manizales-Colombia. *Biosalud*. Vol 16, 11-18.

26.- Romero, R. (2014). Implementación del Sistema Bethesda para el informe de citología aspirativa de tiroides con seguimiento histopatológico: experiencia en un centro de tratamiento de cáncer.- Bogotá-Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. Vol 18, 3-7.

27.- Rong, R., Wu, Y., & et.al. (2016). Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: a cytopathologic study of 2043 cases.- China. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. *Chinese Journal of Pathology*. Vol 45, 368-371.

28.- Ross, D. (8 de julio de 2018). *Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules*. Obtenido de Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules: UpToDate

29.- Sandrone, S., Burgesser, M., & et.al. (2014). Punción-aspiración con aguja fina tiroidea y su

correlación diagnóstica con las piezas quirúrgicas. Siete años de experiencia en Córdoba, Argentina.- Córdoba-Argentina. *Revista Española de Patología*. Vol 41, 195-202.

