

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**ESCUELA DE BIOANÁLISIS**

**ENSAYO ACADÉMICO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL**  
**TÍTULO DE HISTOCITÓLOGO**

**IMPRONTA CITOLÓGICA Y CORTES POR CONGELACIÓN,**  
**COMPLEMENTARIEDAD IDEAL EN PROCEDIMIENTOS**  
**TRANSOPERATORIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS**  
**TIROIDEAS.**

**VÍCTOR RODRIGO PALATE CUNALATA**

**MCS. NORA XIMENA ALBORNOZ GARZÓN**

**QUITO – 2016**

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **PALATE CUNALATA VÍCTOR RODRIGO**, C.I. 0401637103, autor del trabajo de graduación intitulado **“IMPRONTA CITOLÓGICA Y CORTES POR CONGELACIÓN, COMPLEMENTARIEDAD IDEAL EN PROCEDIMIENTOS TRANSOPERATORIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS TIROIDEAS”**, previa a la obtención del grado académico de **HISTOCITÓLOGO** en la Escuela de Bioanálisis.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 2016



**PALATE CUNALATA VÍCTOR RODRIGO**

C.I. 1700000009

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>5. DESARROLLO .....</b>	<b>9</b>
<b>5.1. Glándula tiroides .....</b>	<b>9</b>
<b>5.2. Nódulo tiroideo .....</b>	<b>10</b>
<b>5.3. Neoplasia tiroidea .....</b>	<b>11</b>
<b>5.4. Métodos de diagnóstico preoperatorio .....</b>	<b>14</b>
<b>5.4.1. Pruebas de laboratorio .....</b>	<b>14</b>
<b>5.4.2. Pruebas de imagen .....</b>	<b>17</b>
<b>5.5. Métodos de diagnóstico transoperatorio.....</b>	<b>19</b>
<b>5.5.1. Cortes por congelación .....</b>	<b>19</b>
<b>5.5.2. Impronta citológica.....</b>	<b>21</b>
<b>5.6. Ventajas y desventajas de los cortes por congelación.....</b>	<b>23</b>
<b>5.7. Ventajas y desventajas de la impronta citológica.....</b>	<b>24</b>
<b>5.8. Nuevas técnicas de diagnósticotransoperatorio.....</b>	<b>25</b>
<b>5.9. Discusión - cortes por congelación vs impronta citológica .....</b>	<b>27</b>
<b>6. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>34</b>

## **1. RESUMEN**

Las neoplasias de la glándula tiroides constituyen la entidad más frecuente del sistema endocrino. Las tasas de mortalidad por esta entidad no resultan significativas si son comparadas con otros tipos de cáncer, sin embargo existe un incremento del diagnóstico de las mismas en los últimos años. En Ecuador y específicamente en Quito, según reportes de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), el cáncer de la glándula tiroides muestra un incremento de los casos en los últimos años, y una mayor incidencia en el sexo femenino, con una tendencia a triplicarse en los próximos 25 años. Por tales razones, resulta imprescindible establecer un diagnóstico preliminar precoz, rápido y certero. El método diagnóstico más comúnmente utilizado es la biopsia transoperatoria por aguja fina. Durante el procedimiento transoperatorio la biopsia tiroidea necesita ser evaluada, por lo tanto, como herramienta Gold estándar se utiliza los cortes por congelación y dependiendo tanto del centro hospitalario, como del experto en el diagnóstico, se recurre a las improntas citológicas de los especímenes quirúrgicos.

Con este trabajo bibliográfico se ha llegado a la conclusión que tanto la biopsia por congelación y la impronta citológica, constituyen estudios valiosos tanto de manera individual como simultánea en el diagnóstico transoperatorio de las neoplasias tiroideas y deberían ser incluidas en los protocolos de procedimientos como técnicas que deben realizarse simultáneamente.

## **ABSTRACT**

The neoplasms of the thyroid gland constitute the most frequent entity of the endocrine system. The mortality rates related to this entity are not significant if compared to other types of cancer, however there is an increase of these rates in the diagnosis in the last years. In Ecuador, and specifically in Quito, according to reports from SOLCA (Fight against Cancer Society), cancer of the thyroid gland shows an increased number of cases of the last years as well as a larger incidence in women, with a trend to triple in the next 25 years.

For these reasons, it is necessary to establish a preliminary, fast and accurate diagnosis. The most commonly used diagnosis method is the transoperative biopsy through fine-needle. During this transoperative procedure, the thyroid biopsy needs to be assessed, and therefore, as gold standard tool we use frozen sections and depending on the hospital center and the expert in the diagnosis, we can use cytological samples from the surgical specimens.

With this bibliographic work, the conclusion reached is that both the biopsy by freezing and the cytological simple constitute valuable studies, both individually and used together in the transoperative diagnosis of the thyroid neoplasms and should be included in the procedures protocols as techniques that must be performed simultaneously.

## **2. OBJETIVO**

- Establecer que el uso complementario de la impronta citológica y la biopsia con cortes por congelación ofrecen un mejor diagnóstico de las neoplasias de tiroides en los procedimientos transoperatorios.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

Las neoplasias de la glándula tiroides constituyen la patología más frecuente del sistema endócrino. Aún cuando el mayor número de nódulos tiroideos son clasificados como benignos, se estima que un 0,6 % a un 15 % de ellos tienden a desarrollar un tipo de cáncer (Covarrubias, Rivera Gomez, & García, 2012).

El diagnóstico de neoplasia maligna tiroidea se establece por lo general en pacientes jóvenes donde el 2 % de estos, corresponde a niños y adolescentes (Covarrubias, Rivera Gomez, & García, 2012). En Ecuador, la incidencia anual es de aproximadamente 9 por cada 100 000 habitantes, afectando a ambos sexos con predominio del femenino (Cueva & Yépez, 2014).

Las tasas de mortalidad por esta entidad no resultan significativas si son comparadas con otros tipos de cáncer de presentación más frecuente. Sin embargo existe un incremento del diagnóstico de las mismas en los últimos años (Covarrubias, Rivera Gomez, & García, 2012). En Quito, según reportes de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), el cáncer de la glándula tiroides (CGT) muestra cambios importantes y de mayor magnitud en el sexo femenino, con una relación entre sexos de 1:10, ubicándolo como el segundo tumor más frecuente entre las mujeres, con una tendencia a triplicarse en los próximos 25 años (Cueva & Yépez, 2014).

Por tales razones, resulta imprescindible establecer un diagnóstico preliminar temprano, rápido y certero, encaminado en primera instancia a definir el carácter benigno o maligno de la lesión, y en segundo lugar a garantizar al cirujano la toma de decisión correcta con respecto a la extensión y alcance que debe tener la cirugía, así como de los

márgenes quirúrgicos, quedando definido si ésta será parcial o total (Tabón, Valencia, & Restrepo, 2012).

El método diagnóstico preoperatorio más utilizado es la punción por aguja fina. Sin embargo los métodos de cortes por congelación y la impronta citológica de los especímenes quirúrgicos, constituyen una herramienta diagnóstica transoperatoria de elevada notoriedad (Bell, Cameron, & Dace, 2010).

En la actualidad el método de cortes por congelación de manera independiente cuenta con muy buena reputación dada su elevada precisión; su aplicación, sin embargo, presenta una serie de limitaciones tales como errores de muestreo e interpretación, originadas fundamentalmente por el procedimiento quirúrgico, la orientación de los cortes, la fijación inadecuada, los problemas con el procesamiento del tejido o la deposición de material extraño. A todo esto se suman los cambios estructurales celulares que se producen durante el proceso de congelación y el alto costo del equipamiento necesario para dicho método diagnóstico (Tobón G. A., 2012).

Por su parte, la impronta citológica constituye un medio rápido, simple, económico y efectivo de diagnóstico (Suen, Wood, Syed, Quenville, & Clement, 2015); que conserva perfectamente el detalle morfológico de la célula, garantizando al igual que la biopsia por congelación la conservación de las muestras para los estudios definitivos en bloques de parafina, por lo que también constituye una valiosa herramienta educativa y, en manos expertas, garantiza excelentes resultados (Dorimain, Rodríguez, Sánchez, Falcón, & Mustelier, 2013).

Atendiendo a esto, en aquellos casos en los que no se cuente con el criostato, el análisis de la biopsia por congelación con una impronta citológica se convierte en una alternativa válida considerando que, en manos experimentadas la eficacia diagnóstica de la impronta es comparable con las de la biopsia por congelación con porcentajes superiores al 90% (Abdelgany, y otros, 2014). En el caso de las neoplasias tiroideas, la combinación de estas dos técnicas potencializa la sensibilidad y especificidad del diagnóstico anatomopatológico (Reverter, y otros, 2010).

Por todo lo anteriormente descrito resulta importante estudiar y destacar el valor conjunto de los métodos de corte por congelación e impronta citología en el diagnóstico de las neoplasias tiroideas.

## 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de la glándula tiroides constituye la enfermedad maligna más frecuente de todo el sistema endocrino; cuya forma de presentación más común consiste en la aparición de un nódulo en dicha glándula (Faure, Soutelo, Faraj, Lutf, & Juvenal, 2012). Muchos han sido los avances técnicos implementados con el fin de diagnosticar los nódulos tiroideos, sin embargo, continúa siendo para los cirujanos un gran reto el diagnóstico definitivo de los mismos, dado el enorme riesgo que implica para el paciente la falta de detección temprana de un proceso neoplásico.

La histopatología por sección de parafina constituye el estándar dorado en el diagnóstico tisular definitivo. Sin embargo, el diagnóstico histológico transoperatorio representa una herramienta definitoria en la conducta quirúrgica a seguir. De manera rutinaria en la mayoría de los laboratorios de patología se utiliza la biopsia por congelación para el diagnóstico transoperatorio. Caso contrario sucede con el método de impronta citológica; aun cuando está demostrado que, la biopsia por congelación en muchas ocasiones puede mostrar artificios derivados del proceso de congelación que dificultan la observación, y que la adición de ésta a la impronta citológica aumenta considerablemente el grado de sensibilidad y especificidad en la detección de malignidad, con tasas aceptables de 93-97% (Kolte & Satarkar, 2010).

Como valor adicional la citología por impronta ofrece grandes beneficios por ser una técnica sumamente simple, rápida y de muy bajo costo al no necesitar de instrumentos específicos y preservarse de manera intacta para el método de parafina (Gómez, y otros, 2012). Es por ello que en esta monografía nos centramos en hacer énfasis y exponer la utilización de ambas técnicas de manera complementaria en el diagnóstico de los tumores tiroideos.

## **5. DESARROLLO**

### **5.1. Glándula tiroides**

El tiroides, es una glándula impar, de color pardo rojizo, en forma de H y cubierta en su totalidad por una delgada cápsula de tejido fibroconectivo, consta de dos lóbulos (derecho e izquierdo), ambos con dos polos (superior e inferior) y dimensiones aproximadas de 50-60 mm, unidos por el istmo que ocasionalmente puede estar ausente.

La glándula tiroides se ubica en la región anterior del cuello, extendiéndose hacia abajo desde el nivel de la quinta vértebra cervical hacia la primera torácica y tiene un peso aproximado de 25-30 gramos (Rey, 2012).

Desde el punto de vista histológico, el tiroides se encuentra constituido por estructuras tubulares de diversos tamaños denominadas folículos, y se encuentran tapizados por células con orientación polar, que según la magnitud del estímulo hormonal pueden variar desde planas hasta columnares altas. Las células foliculares tienen un núcleo redondo con cromatina fina. El lumen folicular se encuentra ocupado por una cantidad variable de coloide pálido y homogéneo que almacena cantidades de tiroglobulina. Las células C son otro componente histológico de relevancia, cuya función primordial es la producción de calcitonina. Predominan en las edades extremas de la vida (recién nacidos y ancianos) (Bruehl, Christensen, Tranum, & Qvortrup, 2014).

La función principal desarrollada por la glándula tiroides es la producción de las hormonas tiroideas; tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) regulado por un riguroso mecanismo de retroalimentación hipotálamo-hipófisis-tiroides. El hipotálamo sintetiza la hormona estimulante de tirotrópica que a su vez controla la producción y liberación de TSH producida por la adenohipófisis. Las hormonas tiroideas se encuentran mayoritariamente en el suero unidas a proteínas transportadoras y una menor porción en forma libre (T3libre y T4libre) que son las auténticas hormonas activas metabólicamente (Rey, 2012).

Aun cuando las hormonas tiroideas participan en casi todas las reacciones metabólicas del cuerpo humano, existen algunas en las que se destacan más que en otras, dentro de las que se encuentran:

- Estimular la síntesis y degradación de proteínas.
- Jugar un rol activo en la erupción dental.
- Participar en la síntesis y degradación de las grasas.
- Jugar un papel fundamental en el desarrollo, maduración y especialización del sistema nervioso central y periférico.
- Acción termorreguladora.
- Imprescindibles para el crecimiento y desarrollo psicomotor.
- Participar en la síntesis de Vitamina A.
- Aumentar el consumo de oxígeno por todos los órganos.
- Participar en el Metabolismo del calcio (calcitonina) (Rincón, Pacheco, Mederico, & Gómez, 2013)

Las patologías benignas de tiroides relacionadas a procesos inflamatorios son denominadas “Tiroiditis” y se generan a partir de una inflamación que puede ser originada por varios factores como infecciones, traumas, radiación, fármacos y necrosis tumoral. De manera general las tiroiditis tienen tres fases (fase hipertiroidea, fase hipotiroidea y retorno a la normalidad) y se clasifican en agudas, subaguda, Hashimoto, posparto, inducida por fármacos e inducida por radiación (Ito, y otros, 2010).

Uno de las patologías más comunes dentro de la glándula tiroides son los nódulos (benignos y malignos), presentes en un 4 a 7% de la población en general (Miyauchi, 2010).

## **5.2. Nódulo tiroideo**

Los nódulos tiroideos constituyen lesiones que tanto desde el punto de vista del examen por palpación y los estudios de imagen, difieren del parénquima tiroideo normal.

En la inmensa mayoría de los casos (67%) son detectados por ultrasonido (García & Marco, 2015).

Se encuentra registrado que entre un 5% y un 15% de todos los nódulos tiroideos son malignos; y aunque este tipo de malignidad representa solamente el 1% de los cánceres en general, constituye la neoplasia más frecuente dentro del sistema endocrino (Pedroza, 2008).

En la edad pediátrica, la incidencia de nódulos tiroideos es de 1.5% de los cuales corresponden a lesiones malignas aproximadamente el 26%. La distribución según el sexo es de 1:1.5 hombre: mujer en edades inferiores a los 15 años; y de 1:3 cuando se presentan en edades entre los 15 y 20 años. En la edad adulta el comportamiento continúa siendo similar, existiendo un incremento de la frecuencia de presentación de este tipo de lesiones en el sexo femenino. Por otra parte, está reportada una mortalidad del 24% para las lesiones de tipo maligna (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

Adicionalmente y según el National Cancer Institute de Estados Unidos afirma que de cada 1000 personas sometidas a exploración física del cuello son identificables una a tres con cáncer temprano y que si estas mismas 1000 personas son sometidas a evaluación ecográfica, es posible encontrar en cuatro a seis de ellas carcinomas tempranos. De ello obviamente se deriva que realizar el diagnóstico diferencial oportuno entre lesiones malignas y benignas constituye la tarea más importante en estos casos y suele requerir de un abordaje multidisciplinario, fundamentalmente en niños y adolescentes donde la enfermedad se caracteriza por un comportamiento mucho más agresivo y una supervivencia mucho menor que en el adulto (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010).

### **5.3. Neoplasia tiroidea**

Las neoplasias tiroideas constituyen la entidad maligna más frecuente del Sistema Endocrino. En su inmensa mayoría derivan del epitelio folicular, pero pueden aparecer en cualquier tipo celular de la glándula, incluidas las productoras de calcitonina (células C), los linfocitos y los elementos vasculares (López, Roldán, Gavira, & Aguilar, 2012).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las neoplasias malignas primarias tiroideas son clasificadas en:

- Carcinomas diferenciados
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado o anaplásico
- Linfoma.

Mientras que desde el punto de vista histológico la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado las neoplasias en:

- Carcinoma papilar.
- Carcinoma folicular.
- Carcinoma pobremente diferenciado.
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico).
- Carcinoma escamoso del tiroides.
- Carcinoma muco epidermoide del tiroides.
- Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma mixto, medular y folicular
- Tumor de células fusadas con diferenciación Timo-like.
- Carcinoma mostrando diferenciación Timo-like.

La mayor frecuencia de ellos está en relación con los carcinomas diferenciados (papilar y folicular), los que se caracterizan por crecimiento lento, buen pronóstico y elevado índice de curabilidad, fundamentalmente cuando son diagnosticados en pacientes menores de 45 años (Landa & Robledo, 2011). De igual modo los carcinomas medulares cuentan con un buen pronóstico en aquellos casos en los que el tumor se encuentre circunscrito a la glándula tiroides y tanto el diagnóstico como el tratamiento se realicen en etapas iniciales de la enfermedad. Contrariamente los carcinomas indiferenciados se caracterizan por un crecimiento acelerado y comportamiento agresivo, poca respuesta al tratamiento y muy mal pronóstico. (López, Roldán, Mateo, & Aguilar , 2012)

El cuadro clínico y los factores de riesgo constituyen datos iniciales de elevada importancia para encaminar el diagnóstico positivo y la sospecha de malignidad. Con respecto al cuadro clínico, el síntoma más frecuente es la aparición de un nódulo en la glándula tiroidea, aunque no es poco frecuente que el primer signo consista en el aumento de tamaño de un ganglio linfático, o simplemente la existencia de dolor, cambios en la voz o irregularidades con respecto a las cifras de tensión arterial (Turcios, Yanes, Cruz, & Rodríguez, 2010).

Cabe destacar que un elevado número de nódulos tiroideos resultan benignos, sin embargo la sospecha de malignidad aumenta ante la presencia de un nódulo único o dominante, con diámetro mayor a 1cm, de consistencia pétreo, aparición repentina y crecimiento acelerado. La existencia de adenopatías cervicales, síntomas compresivos o invasión de estructuras regionales. (Dorimain, Rodríguez, Sánchez, Falcón, & Mustelie, 2013)

En lo que se refiere a los factores de riesgo, estos se dividen en modificables y no modificables. Los factores modificables incluyen la dieta, zona geográfica, la importancia del consumo de la sal yodada, mientras que, entre los factores de riesgo no modificables se encuentran el sexo y la edad. El carcinoma de tiroides muestra una elevada predilección por el sexo femenino, lo que lo convierte en el segundo tumor de aparición más frecuente entre las mujeres en nuestro medio. En el hombre sin embargo, la probabilidad de que un nódulo tiroideo solitario sea maligno se triplica (Cueva & Yépez, 2014).

El carcinoma de tiroides es un tumor poco frecuente en la infancia si bien que la presencia de nódulos solitarios a esta edad presenta un índice de malignidad de hasta un 50%. La incidencia de neoplasia de tiroides comienza su incremento a partir de los 20 años con cifras máximas cercanas a los 80 años; aunque la edad promedio al momento del diagnóstico esta entre los 40 y 50 años. (Flores, Rivera, Guillén, & Vergara, 2010)

Continuando con los factores de riesgo modificables, tenemos la dieta. El consumo de sal no yodada en algunas áreas geográficas es causa de bocio endémico y por tanto de incremento en la incidencia de neoplasias tanto benignas como malignas de la glándula tiroidea (Hurtado & Basurto, 2011).

La exposición a radiaciones ionizantes contribuye también al aumento de la incidencia de tumores tiroideos. Pacientes que durante la infancia o adolescencia recibieron radioterapia como parte del tratamiento a diferentes entidades (hiperplasia tímica, acné, hipertrofia amigdalina), presentan un aumento considerable de alrededor el 30% en la incidencia de adenoma y carcinoma de tiroides. (Dorimain, Rodríguez, Sánchez, Falcón, & Mustelier, 2013).

Otro factor indispensable a tener en cuenta es el genético. Se considera que en la génesis del carcinoma tiroideo influyen factores hereditarios, oncogenes y genes supresores tumorales. Se estima que la descendencia de individuos afectados presenta tasas de incidencia cuatro veces más altas que la población general y que al menos un 5% de los carcinomas diferenciados pueden estar relacionados con un componente hereditario. (Dorimain, Rodríguez, Sánchez, Falcón, & Mustelier, 2013)

Pese al incremento de la incidencia de neoplasias tiroideas, la mortalidad por esta causa ha disminuido en la actualidad gracias a la disponibilidad de más y mejores métodos diagnósticos y de pesquisaje que permiten la identificación de lesiones cada vez más pequeñas.

## **5.4. Métodos de diagnóstico preoperatorio**

Una vez sospechada o detectada la patología tiroidea, establecer el diagnóstico definitivo y certero constituye el principal reto para los profesionales de la salud. Es justamente en este momento que entran en acción los medios diagnósticos. Estos son muy variados y van desde evaluaciones funcionales de la glándula y exploraciones inmunopatológicas, hasta estudios de imagen y biopsias.

Específicamente en el caso de los nódulos tiroideos son la ecografía y la PAAF como medios diagnósticos preoperatorios, los protagonistas principales, aunque existen otros de considerable valor que no deben dejar de mencionarse.

### **5.4.1. Pruebas de laboratorio**

#### **5.4.1.1. Prueba de función tiroideo-tropina**

Debe ser realizada en todos los pacientes en los que se han detectado nódulos tiroideos para determinar su concentración sérica como paso inicial. Las concentraciones séricas de TSH pueden estar normales, elevadas o bajas y en dependencia de ello se derivan los restantes estudios para valoración del nódulo. Cuando los resultados son normales en pacientes eutiroideos la valoración del nódulo será con citología. Si las concentraciones séricas son elevadas implica hipotiroidismo y deben estudiarse también las concentraciones de T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa para descartar tiroiditis de Hashimoto.

La incidencia de nódulos malignos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto es similar a la de pacientes sanos, por lo que se recomienda el seguimiento citológico. En el caso de que los resultados de TSH sean bajos deben estudiarse concentraciones de T4 y T3 libres, así como presencia de anticuerpos estimulantes de receptores de TSH (enfermedad de Graves) (Turcios, Yanes, Cruz, & Rodríguez, 2010)

#### **5.4.1.2. Calcitonina**

La determinación de niveles séricos de calcitonina es un método más efectivo que la citología por aspiración para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. Los niveles superiores a 120 pg/mL sugieren la presencia de carcinoma medular, mientras que los niveles entre 60 y 120 pg/mL constituyen una zona limítrofe. Aunque en las grandes series, el carcinoma medular de tiroides constituye uno de cada 250 malignidades tiroideas, se considera que la prueba evaluación de calcitonina de forma rutinaria en pacientes con nódulos tiroideos es costo-beneficio efectiva, comparándola contra los posibles costos generados por cirugía más extensa y estudios de seguimiento más complejos. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

#### **5.4.1.3. Tiroglobulina**

El papel de la tiroglobulina se limita al seguimiento de los pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total o subtotal con radioablación. Cuando reaparecen títulos de tiroglobulina circulante en este contexto es patognomónico de presencia de enfermedad tumoral. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

#### **5.4.1.4. Anticuerpos**

La titulación anticuerpos resulta de utilidad complementaria a las pruebas de función tiroidea. Se conoce que la presencia de anticuerpos antiperoxidasa sugiere tiroiditis de Hashimoto; los anticuerpos antirreceptores TSH son sugestivos de enfermedad de Graves-Basedow y los anticuerpos antitiroglobulina son útiles para determinar el valor predictivo negativo de las concentraciones de tiroglobulina en el seguimiento de pacientes sometidos a tiroidectomía total (Gómez J. , 2010).

#### **5.4.1.5. PAAF**

La PAAF aunque es un medio diagnóstico implementado desde hace muchos años, que además resulta de extenso valor para el diagnóstico de nódulos tiroideos (Crowe, y otros, 2011), no fue hasta el año 2007 en Bethesda Maryland que se llegó a un consenso entre patólogos, endocrinos, cirujanos y radiólogos, sobre la importancia de desarrollar una terminología uniforme para informar los resultados de la misma. Anterior a esta fecha no existía uniformidad con respecto a la terminología y la presentación de informes diagnósticos lo que provocaba confusiones y obviamente limitaba su eficacia. a la notificación de resultados de PAAF tiroidea entre los patólogos (Layfield, Cibas, & Baloch, 2010).

El sistema Bethesda para el reporte de la citopatología tiroidea incluye recomendaciones en lo relativo al informe, la evaluación de la muestra, las categorías de diagnóstico y el riesgo de malignidad. Sugerido además la gestión clínica más recomendada (Ali, 2011).

La PAAF se realiza bajo palpación o control ecográfico, la ecografía es de mucha importancia ya que esta incrementa las garantías de efectividad y seguridad. Bajo visión ecográfica es posible puncionar linfonodos no palpables sospechosos de metástasis, con lo cual es posible entre otras cosas la estadificación del tumor (Choi, y otros, 2011).

La PAAF como medio diagnóstico ofrece muchos beneficios dentro de los que se destacan la obtención rápida de información acerca de la entidad en estudio, el seguimiento de las patologías tiroideas, la evacuación e inyección con alcohol de quistes para esclerosar el epitelio folicular y disminuir las recidivas, la indicación de márgenes quirúrgicos, la realización de cultivos en caso de infecciones, la obtención de coágulo para examen

histológico y la realización de inmunotinciones para identificar la naturaleza de lesiones foliculares y papilares. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, existen casos en los cuales no es recomendable la realización de la PAAF o en los que el resultado de esta no ofrece un diagnóstico definitivo, por lo cual se hace necesaria la intervención quirúrgica y la utilización de los medios diagnósticos transoperatorios para llegar al mismo. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

## **5.4.2. Pruebas de imagen**

### **5.4.2.1. Centellografía**

La centellografía se realiza con tecnecio-99 o yodo-131 y su utilización se recomienda cuando existen datos clínicos de hipertiroidismo asociados a un nódulo autónomo. El papel de la centellografía se limita a la valoración de nódulos hipercaptantes, bocios con extensión intratorácica o para buscar tejido tiroideo ectópico. También se encuentra indicada en la caracterización de lesiones foliculares.

Se conoce que los nódulos tiroideos hipercaptantes suelen ser benignos y se presentan en solo un 5% de los casos con riesgo de malignidad del 5%, mientras que los nódulos hipocaptantes que representan del 80% al 90% de todos los casos presentan un 15% de riesgo de malignidad (D'Addino, Pigni, Siguelboim, & Niepomniszcze, 2012).

### **5.4.2.2. Resonancia magnética**

Ambos estudios son realizados con el propósito de valorar la extensión intratorácica de las lesiones tiroideas e identificar la etapa en que se encuentran las lesiones potencialmente malignas. Sin embargo en ninguno de los casos el aporte revela información diferente a la conseguida mediante ecografía. Actualmente, el análisis espectroscópico por resonancia magnética del perfil metabólico de las lesiones tiroideas promete caracterizar los nódulos sin necesidad de invadir al paciente y con un desempeño diagnóstico aceptable. (Gómez J. , 2010)

#### **5.4.2.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)**

La realización de PET alcanza un gran valor con respecto a la detección de incidentalomas que se conoce alcanzan hasta 2.2%. La hipercaptación focalizada del trazador en la glándula tiroidea indica malignidad hasta en un 30% de los casos, por lo que un incidentaloma tiroideo detectado por PET con captación focalizada debe ser siempre evaluado con citología (García, Ortega, Lapeña, Mucientes, Carreras, & Arrazola, 2010).

#### **5.4.2.4. Ecografía**

La ecografía por su parte, constituye el examen de primer orden tanto para endocrinos como para cirujanos, si tenemos en cuenta aspectos como su utilidad, relativo bajo costo, casi nulas complicaciones y su gran valor diagnóstico cuando es realizado e interpretado por profesionales experimentados en la rama. Los datos más relevantes ofrecidos por este medio de imagen son: localización y volumen de la glándula, número de nódulos y sus características (medidas exactas, aspecto quístico, sólido o mixto, vascularización, calcificaciones centrales o periféricas); así como la presencia y aspecto de los ganglios linfáticos locales con posibles lesiones metastásicas y estado de estructuras vecinas como la vía aérea y vasos sanguíneos de gran calibre (Roldán, Vilchez, Vallejo, & Martínez, 2012).

Es necesario tener presente que no existe un patrón ecográfico de malignidad, sin embargo algunos criterios deben poner al médico en alerta de ello. Estos son: hipocogenicidad que cuenta con una sensibilidad de 81% y especificidad de 62%, microcalcificaciones definidas como lesiones hipocogénicas menores de 2mm (sensibilidad 64% y especificidad 72%), bordes irregulares, halo periférico grueso o irregular, ausencia de halo (sensibilidad 66,6% y especificidad 77%), adenopatías y alto flujo intranodular al Doppler. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

Resulta importante tener en cuenta que el tamaño del nódulo no debe ser considerado para determinar si un nódulo es meritorio de biopsia, ya que los nódulos menores de 10 mm son malignos hasta en un 34.2% de los casos. Del mismo modo la presencia de un nódulo único o nódulos múltiples tampoco son determinantes ya que estos pueden resultar malignos en 21,6% y 20%, respectivamente. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

De manera semejante sucede con los nódulos quísticos en los que la probabilidad de malignidad cuenta un rango amplio de variaciones que va desde un 0,5% hasta porcentajes similares al de las lesiones sólidas. En estos casos el tamaño mayor a 2 cm, la presencia de contenido hemorrágico y la recurrencia después de la aspiración suelen ser signos sugestivos de malignidad. (Martínez, Mizmar, Wille, Ahmad, & Miccoli, 2010)

## **5.5. Métodos de diagnóstico transoperatorio**

### **5.5.1. Cortes por congelación**

A finales del siglo XIX fue descrita una técnica que marcaría un antes y un después en la historia de la cirugía y la patología. Esta técnica fue llamada biopsia por congelación, término que se mantiene hasta la actualidad. En el año 1897, Ludwig Pick, de la Universidad de Landau, en Berlín, describió la técnica de cortes por congelación utilizando la formalina y un micrótopo. En 1889, John Warren, cirujano del Hospital General de Massachusetts, Estados Unidos, examinó muestras de biopsia de piel con un micrótopo congelado, pero no llegó a detallar su técnica. Posteriormente en 1895, James Wright del Hospital McGill, Canadá, describió una técnica que usaba formalina unos minutos antes del proceso de congelación. En 1905 se publicó la técnica descrita por Louis B. Wilson de la Clínica Mayo, Estados Unidos, la cual con solo pequeñas modificaciones, es la técnica más aceptada en el mundo hasta el día de hoy. Estudios retrospectivos han reportado una disminución del número de tumores inoperables del 50% al 5% en un periodo de 20 años en el Hospital “Johns Hopkins”, Estados Unidos. Su utilidad en este y otros aspectos relacionados con el diagnóstico, manejo y tratamiento de entidades malignas continua siendo relevante (Carlosama, Reyes , Rolón , & Rosero, 2014).

En términos generales, la biopsia por congelación es un procedimiento de poco tiempo de duración (minutos), que se lleva a cabo durante el proceso quirúrgico para ser utilizada en los procesos transoperatorios.

Esta técnica consiste en la congelación inmediata de una muestra de tejido con una solución criostática fijadora o directamente con el criostato, para posteriormente hacer su

inclusión en un medio y ser cortado por un micrótopo y transferido a una lámina para su tinción y análisis.

Una vez recibida la muestra de tejido fresco se procede a su examen macroscópico y la realización de los cortes para obtener las secciones tisulares de interés. Posteriormente estas se colocan con la orientación indicada en un soporte de muestra que contiene un medio de inclusión acuoso-viscoso de alcohol polivinil y polietilenglicol que estabiliza la sección del tejido, favorece su congelación y permite su corte posterior.

El bloque de tejido incluido se coloca en la criobarra del criostato en la cual se realiza la congelación a temperaturas cercanas a  $-35^{\circ}\text{C}$ . Dentro del criostato se encuentra el micrótopo encargado de los cortes micrométricos del tejido. A medida que estos se van realizando son transferidos a una laminilla para su tinción, dentro de las cuales se destaca la Hematoxilina & Eosina y el Azul de toluideno (Tobón, García, & Arias, 2012).

La biopsia con cortes por congelación difiere de la biopsia convencional en el procedimiento, ya que en esta última el tejido u órgano a procesar se fija en formol por un período de 24 a 48 horas luego de las cuales se realiza un análisis macroscópico para posteriormente realizar los cortes para seleccionar las regiones del tejido con sospecha de alteraciones histológicas. Los cortes seleccionados se someten a una deshidratación con soluciones alcohólicas en diferentes concentraciones y posteriormente se incluyen en parafina. De las secciones incluidas en parafina se realizan cortes micrométricos que son sometidos a un proceso de recuperación antigénica y usados para diferentes tipos de tinciones como H&E, tinciones especiales para microorganismos, amiloides y finalmente, para los procesos de inmunohistoquímica.

Otra diferencia consiste en que las secciones de tejido incluidas en parafina perduran por años y se pueden utilizar para realizar estudios posteriores en caso que sea necesario. Así mismo, el proceso por lo general permite una conservación de la estructura histológica y de la citología celular siendo por tanto la muestra ideal para los procedimientos de inmunohistoquímica. Sin embargo, el tiempo que tarda todo el proceso la inhabilita para las consultas transoperatorias (Tabón, Valencia, & Restrepo, 2012).

Los aportes de la biopsia con cortes por congelación consisten en establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas, determinar el tipo de

malignidad, definir los márgenes quirúrgicos, detectar la existencia de metástasis en otros tejidos, así como la evaluación de procesos patológicos desconocidos; todos con elevados valores de sensibilidad y especificidad, además de una concordancia con el diagnóstico histológico final entre 96,5% y 99%; por lo que en la actualidad constituye un proceso de rutina tanto para cirujanos como patólogos, durante las intervenciones quirúrgicas. (Tabón, Valencia, & Restrepo, 2012).

Resulta importante destacar la biopsia con cortes por congelación al tener consecuencias decisivas en la terapéutica, requiere de un alto grado de eficiencia a la hora de su realización (Her-Juing Wu, 2012). Un falso positivo induce al grupo quirúrgico a extender la cirugía, aumentando así el riesgo de lesiones del nervio recurrente o extirpación de la glándula paratiroides. Por otro lado un falso negativo restringe el acto quirúrgico aumentando las posibilidades de tejido tumoral residual, que más tarde requerirá inevitablemente de una nueva intervención quirúrgica. Ambas situaciones resultan deplorables para el paciente ya que van aparejadas de un aumento de la morbilidad, con repercusiones psicológicas y económicas.

No obstante y teniendo en cuenta todos estos aspectos, la biopsia por congelación constituye hoy día y desde la implementación del criostato, el medio transoperatorio de elección para el diagnóstico de neoplasias tiroideas y su uso, un proceder rutinario en las cirugías de este tipo (Granados, Cortés , Gonzáles, Cano, Flores , & Aguilar , 2010).

### **5.5.2. Impronta citológica**

Un poco antes, también en el siglo XIX, pero cuando aún no se habían desarrollado las técnicas de sección histológica ni se había generalizado el uso de los micrótomos, las muestras citológicas eran utilizadas como ayuda para el diagnóstico de lesiones procedentes de resecciones quirúrgicas, principalmente tumorales. Incluso después de la descripción de la técnica de cortes por congelación, algunos eminentes patólogos continuaban utilizando ambas técnicas.

En 1927, el profesor Leonard S. Dudgeon, decano del San Thomas's Hospital Medical School y uno de los líderes médicos más respetados de Londres, informa por primera vez de una técnica citológica rápida para el estudio transoperatorio de especímenes quirúrgicos. Sus muestras, a las que denominó wet films, se realizaban mediante raspado con bisturí de

la superficie de las piezas quirúrgicas y posterior extensión del material obtenido en un portaobjetos. Un estudio con 1000 muestras demostró que de 469 extensiones de lesiones malignas, 462 fueron diagnosticadas correctamente. Posteriormente en 1932 fue publicado otro estudio que utilizaba la misma técnica, arrojando que la presencia o ausencia de células tumorales había sido identificada satisfactoriamente en todas las muestras. El paso del tiempo no ha variado los halagadores resultados ofrecidos por la impronta citológica. (Granados, Cortés , Gonzáles, Cano, Flores , & Aguilar , 2010).

En términos generales, se trata de un procedimiento sencillo y rápido que se le realiza a la pieza quirúrgica antes de introducirla al corte por congelación. Se obtiene presionando la misma sobre un portaobjetos de vidrio y comprimiéndola con otro; posteriormente se fija y se colorea con las diferentes técnicas de tinción, para ser analizado por el patólogo usando como única herramienta el microscopio convencional (Bell, Cameron, & Dace , 2010, pág. 119).

Existen diferentes técnicas para la realización de las improntas. Una de ella es la técnica por contacto, recomendada en ganglios linfáticos y útil en la mayoría de los tumores de consistencia blanda. La muestra se obtiene por aposición de tejido contra el portaobjeto, o rodándolo sobre la laminilla en los especímenes más pequeños.

Otra técnica es la de aplastamiento entre dos portaobjetos, la cual resulta de mucha utilidad para fragmentos de tejido pequeño y blando. El raspado de la superficie de corte del espécimen, es otra modalidad de realización de la impronta, la cual puede ser utilizada en todas las variedades tumorales aunque es de elección en el caso de tejidos firmes o duros.

Para la tinción de las muestras puede recurrirse a varias técnicas, resultando siempre la mejor alternativa aquella que el patólogo más domine. La tinción rápida de hematoxilina-eosina es la que goza de mayor popularidad, siendo la preferida por la mayoría de los patólogos. Resulta útil en la mayoría de las ocasiones permitiendo la comparación de la impronta con los cortes por congelación y las muestras definitivas.

La técnica rápida de Papanicolaou es también una buena alternativa y aunque resulta excelente para evaluar las características nucleares consume más tiempo que la anterior.

La utilidad de la impronta citológica en la consulta transoperatoria es básicamente la misma de los cortes por congelación; establecer la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, determinar los márgenes quirúrgicos y por tanto la conducta a seguir (Yoon, Kwak, Kim, Moon, Kim, & Koo, 2010)

Actualmente la impronta también es utilizada con la finalidad de valorar la calidad celular de las muestras tumorales, incluso puede ser utilizada para extracción de ADN, reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de ciertos carcinomas. Autores como Kamatchi, Gómez Macías y otros evalúan los índices de correlación diagnóstica de la impronta citológica con los resultados diagnósticos histológicos finales entre un 94% y 98%; y recomiendan su uso como método complementario y en situaciones especiales como método alternativo de la biopsia por congelación (Suen, Wood, Syed, Quenville, & Clement, 2015).

Ferit et al (como se citó en Chehrei 2012) afirman que la impronta citología puede proporcionar un complemento útil a la biopsia por congelación y ser utilizado con seguridad en el diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos, especialmente en aquellos casos en los que la biopsia por congelación no se puede realizar.

Otro criterio similar fue expresado por Kolte y Satarkar (2010) cuando concluyen que “la impronta citológica transoperatoria tiene altos índices de precisión, excelente conservación de los detalles celulares y la posibilidad de identificar lesión neoplásica focal macroscópicamente indetectable en fragmentos de tejido de gran tamaño. El método es simple, barato y no requiere de técnicas o instrumentos especiales. Sus desventajas son ínfimas, por lo que en aquellos centros que no cuenten con el equipamiento necesario para la realización de la biopsia por congelación, la citología por impronta constituye una herramienta funcional y eficiente”.

## **5.6. Ventajas y desventajas de los cortes por congelación.**

La biopsia por congelación es el estudio de preferencia por cirujanos y patólogos para establecer el diagnóstico transoperatorio de las neoplasias. Como todo estudio cuenta con

entes a su favor y otros que no le confieren tantas ventajas, sin embargo la reputación de los cortes por congelación es reconocida y sólida.

En esta sección citaremos de manera puntual las principales ventajas y desventajas de este medio diagnóstico, ya que serán debidamente desarrolladas y justificadas posteriormente.

Como ventajas fundamentales cuenta con:

- Excelente exactitud diagnóstica (superior al 98%).
- Índices elevados de sensibilidad y especificidad (comprendidos entre 95% y 100% con diferencias porcentuales en los distintos estudios)
- Disminución considerable de la incidencia de intervenciones quirúrgicas radicales y reintervenciones innecesarias.

Dentro de las desventajas más citadas se encuentran:

- Costo elevado del equipamiento necesario para su realización.
- Necesidad de recurso humano exquisitamente calificado.
- Destrucción propiciada por el proceso de congelación de elementos celulares imprescindibles para la diferenciación y diagnóstico de determinadas entidades.
- Porcentajes elevados de falsos negativos.

## **5.7. Ventajas y desventajas de la impronta citológica**

La impronta citológica es desde su descubrimiento e implantación como medio diagnóstico transoperatorio un pilar de indiscutible e incuestionable valor y eficiencia, aunque cuenta con detalles desventajosos que la ensombrecen de alguna manera o al menos son un factor a tener en cuenta para de manera preventiva utilizarla como complemento de otros medios.

De igual modo que hicimos con la biopsia por congelación, citaremos de manera puntual las ventajas y desventajas atribuidas a este medio diagnóstico para en posteriores acápite darle continuidad de manera más detallada.

Ventajas:

- Considerable bajo costo.
- Necesidad exclusiva para su realización de una persona altamente calificada para la lectura de la placa y un microscopio convencional.
- Poco tiempo para su determinación.
- Excelente conservación de detalles celulares y vasculares de las muestras.
- Índices competitivos de sensibilidad y especificidad.

Dentro de las desventajas más citadas se encuentran:

- Escasa celularidad disponible por fragmento pequeño de muestra.
- Dificultad para establecer diagnóstico entre lesiones invasivas o in situ.

### **5.8. Nuevas técnicas de diagnóstico transoperatorio**

Recientemente han surgido otras técnicas o métodos de diagnóstico que son necesarios en los procedimientos transoperatorios como los de inmunohistoquímica, anticuerpos monoclonales y biomarcadores tumorales, de elevada sensibilidad y especificidad, que aportan mucho a evitar las cirugías innecesarias o extensas y las reintervenciones quirúrgicas.

Los marcadores disponibles para diagnóstico diferencial de las lesiones tiroideas son galectina 3, telomerasa, citoqueratina 19, citoqueratina de alto peso molecular, ciclina D1, p27 y PAX8PPAR-gamma, este último presente hasta en 50% de los todos carcinomas foliculares. Los marcadores con más elevados valores predictivos positivos (VPP) en el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides según estudios realizados son la galectina 3 (VPP 98% / VPN 88.5%), la citoqueratina 19 (VPP 92.5% / VPN 78.7%), la citoqueratina de alto peso molecular con un VPP de 100%, pero un VPN de 47.6%. Estas técnicas consisten en la identificación de moléculas, sustancias o procesos que se alteran cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición preneoplásica o neoplásica, y son generadas por el propio tumor. Todos ellos son de naturaleza diversa (ácido nucleico, ADN o ARN, proteína o péptido y procesos tales como apoptosis, angiogénesis y proliferación); y detectables mediante exámenes de laboratorio en muestras de sangre, fluidos orgánicos o tejidos (Maya, 2010).

Como medios diagnósticos transoperatorios, estas técnicas son utilizadas con tres objetivos fundamentales: diagnóstico, pronóstico y predicción. El uso de ellos para objetivo diagnóstico tanto definitivo como diferencial cuenta con porcentajes de sensibilidad y especificidad muy superiores a cualquier otra prueba diagnóstica. No obstante resulta importante destacar que el aumento de un determinado marcador no es suficiente para establecer diagnóstico definitivo, este siempre debe basarse en los métodos convencionales de diagnóstico como el histológico y citológico (Frère, 2012).

El uso de estas nuevas técnicas de diagnóstico transoperatorio ofrece información sobre la evolución de los pacientes y por tanto sobre la agresividad de la enfermedad, aportando información valiosa sobre el futuro curso de la enfermedad de manera individualizada, eliminando la discordancia que es considerable entre patólogos en la interpretación de placas.

Otras ventajas atribuidas a las técnicas moleculares incluyen una mayor automatización, además cuentan con el valor agregado de que se requiere la presencia de un único especialista calificado lo cual proporciona el aumento del volumen a examinar sin representar una sobrecarga para el departamento de histopatología encargado (Layfield D. , 2011).

Contrastante a todos los valores positivos que ofrecen las técnicas moleculares de diagnóstico transoperatorio están las desventajas que los ensombrecen su utilización. Cuando las técnicas moleculares son utilizadas de manera exclusiva como marcadores histopatológicos de pronóstico, aspectos como el tamaño de los depósitos metastásicos y la presencia de propagación extraganglionar o extracapsular no pueden ser valorados.

La pérdida de tales indicadores ampliamente utilizados para guiar la práctica oncológica contemporánea, representa una desventaja significativa.

Adicionalmente y en comparación con las técnicas histológicas convencionales se destaca el inconveniente con respecto al almacenamiento de muestras histológicas, las técnicas convencionales permiten la revisión de los casos muchos años después del almacenamiento de la placa histológica.

A menudo, sólo las características histológicas del índice de metástasis primaria se puede utilizar para diferenciar entre recurrencia y un nuevo foco de la enfermedad primaria (Layfield D. , 2011).

Por otra parte constituyen también inconvenientes o desventajas el costo del equipamiento para realización de dichos exámenes y el tiempo que toma el procesamiento de las muestras para llegar a un diagnóstico final. Datos de tiempo registrados en estudios recientes que comparan el uso de exámenes moleculares con medios histológicos convencionales como la impronta citológica así lo han demostrado.

Según (Chen, 2011). La mediana de tiempo requerida para la impronta citológica es de 25 minutos, aunque típicamente los resultados se encuentran disponibles dentro de un rango de tiempo entre 10 y 20 minutos en aquellos pacientes es los que se estudia una sola muestra de tejido, y se requieren aproximadamente 5 minutos más para el estudio de cada muestra adicional de espécimen.

Entre tanto el tiempo necesario para tener disponibles los resultados moleculares oscila entre 27 y 63 minutos con un tiempo medio de 40 minutos. La sola homogenización y la purificación del ADN consumen 20 minutos, de manera adicionalmente son utilizados de 3 a 6 minutos más para realizar el procesamiento de cada espécimen adicional.

En un futuro probablemente se sustituyan los métodos formales de diagnóstico histológico por nuevas técnicas. Sin embargo lo más probable teniendo en cuenta lo que se ha logrado hasta el momento en términos de diagnóstico, pronóstico y progresión de las enfermedades tumorales; ambas técnicas los cortes por congelación y las improntas citológicas seguirán siendo aplicadas de manera simultánea para el logro de mejores y más precisos resultados.

## **5.9. Discusión - cortes por congelación vs impronta citológica**

Están descritos y resultan conocidos el gran valor y utilidad que ofrece la biopsia con cortes por congelación en el diagnóstico y manejo de las neoplasias tiroideas. Más, sin embargo, resulta importante señalar que este medio diagnóstico cuenta con ciertas desventajas. En primera instancia están las de orden económico, ya que aunque se trata de

un proceder simple y rápido, para su realización es necesario contar con el criostato, cuyo costo es considerablemente elevado. (Tobón, García, & Arias, 2012)

A ello se le agregan los llamados artefactos generados tanto por el proceso quirúrgico (orientación del corte y deposición de material extraño) como por el procesamiento de las muestras y la congelación en sí (fijación inadecuada, ruptura del tejido adiposo y formación de vacuolas). En ambos se obtienen como resultados falsos tanto positivos como negativos. En el artículo *“Impronta Citológica: herramienta para el diagnóstico transoperatorio”*; sus autores aseveran que “los resultados falsos negativos obtenidos por la técnica de cortes por congelación son hasta tres veces más frecuentes que los falsos positivos y causados por errores de interpretación y muestreo” (Gómez, y otros, 2012). Con consecuencias negativas en el manejo de los pacientes.

Bell et al (2010) en su estudio concluyen que “la biopsia por congelación cuenta con valores de sensibilidad entre 44-100% y especificidad de 100%; sin embargo en el proceso de congelación se introducen artefactos en la muestra que atentan contra un diagnóstico satisfactorio”.

De manera general los cortes por congelación poseen una exactitud diagnóstica excelente, lo cual sumado al beneficio para los pacientes que aporta al evitar las reintervenciones quirúrgicas, sopesa cualquier riesgo de obtención de falsos negativos. Por lo que a pesar de este riesgo que sin lugar a dudas representa una preocupación importante para el gremio médico quirúrgico, continua siendo un estudio indicado de manera rutinaria en el diagnóstico transoperatorio (Liu, y otros, 2011).

Otros estudios también confirman estas teorías y concuerdan en que la utilidad de la biopsia por congelación como herramienta única de diagnóstico transoperatorio en las patologías tiroideas continua siendo un tema controvertido. Según (Liu, y otros, 2011)

Los valores de sensibilidad registrados en el estudio de auditoria fueron de 68,8%, encontrándose un número importante de falsos negativos; lo que sugiere que el error de muestreo puede contribuir a la falsa tasa negativa en la biopsia por congelación. Afirma además que este método es una herramienta pobre en la diferenciación de adenomas y carcinomas foliculares, pues hasta un 43% de los carcinomas foliculares fueron identificados como benignos en los estudios

realizados mediante biopsia por congelación. Lo cual deja evidenciado una vez más la relevancia negativa que imprime el proceso de congelación al deterioro de la arquitectura celular y los vasos sanguíneos de la glándula tiroidea, lo cual obviamente dificulta la detección de angioinvasión y la diferenciación entre adenoma y carcinoma. Por lo cual concluye que la biopsia por congelación ofrece mejores tasas de detección de malignidad cuando se asocia o complementa a otros medios diagnósticos transoperatorios como la impronta citológica.

Por su parte la impronta citológica cuenta también con valores reconocidos por su aporte al diagnóstico histopatológico. Particularmente en el diagnóstico de nódulos tiroideos y a pesar de lo controvertido de su utilización, cuenta con excelentes valores referenciales de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Contrariamente a los cortes por congelación, la impronta citológica presenta muchos agregados a su favor. Comenzaremos citando el de tipo económico ya que nos encontramos frente a un medio diagnóstico cuya única herramienta necesaria resulta la avezada y entrenada vista de una persona experimentada. El tiempo, por su parte es también un aliado, ya que los resultados se obtienen en un periodo menor que en los cortes por congelación.

De mayor importancia aun, resulta el hecho de que la impronta citológica al conservar de manera intacta la arquitectura celular, en especial el núcleo de ésta, ya que al no someter al material a cambios bruscos de temperatura la morfología celular va a estar mejor preservada que en los cortes por congelación (Pustaka & Sudarsa, 2013).

Por todas estas razones no pocos autores catalogan a la impronta citológica como un medio diagnóstico complementario y en muchas oportunidades sustituto en aquellos casos en los que no se cuenta con el criostato. Según Chehrei et al (2012):

La combinación de la biopsia por congelación y la impronta citológica aumentan el total de precisión, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva (PLR), en lo que reducen el cociente de probabilidad negativo (NLR);

ofreciendo valores de precisión superior al 95%. Agregan además que la exactitud y especificidad de estos dos métodos son aproximadamente iguales. (p.475)

Una opinión similar expresa Bell et al (2010): “La impronta citológica ha demostrado ser una herramienta muy eficaz en el diagnóstico transoperatorio, sus resultados se encuentran disponibles en muy poco tiempo y sus valores son comparables con los de la biopsia por congelación”.

Las técnicas de impronta citológica no están exentas de desventajas, aun cuando las prerrogativas son mucho más evidentes. Las limitaciones fundamentales de este estudio incluyen: muestras de tejido mínimas, problemas en la detección de micrometástasis, así como la falta de procedimientos estandarizados.

Sin embargo, en este mismo estudio se muestran datos que confirman que tanto la biopsia por congelación y la impronta citológica continúan siendo los dos procedimientos estrella en el diagnóstico transoperatorio de lesiones malignas; esta última ha logrado alcanzar valores de sensibilidad equivalentes e incluso superiores a la primera. Adicionalmente apoya el hecho de que la impronta citológica constituye un procedimiento fiable, eficiente en cuanto a tiempo y costo que conserva de manera excelente las muestras de tejido.

Otros autores son aún más radicales y plantean que la impronta citológica ofrece muchos más beneficios que la biopsia por congelación, por lo que esta debe realizarse siempre como parte del diagnóstico en transoperatorios de los nódulos tiroideos en lugar de practicar de manera rutinaria la biopsia por congelación. Como ejemplo de ello tenemos a Pustaka et al (2013).

Del mismo modo Novic et al (como se citó en Chehrei 2012) planteó que en lo que respecta a demostración de malignidad la impronta citológica es más eficiente y fiable que la biopsia por congelación, debido a su celularidad. Taneri et al y Mutaharra et al cómo se citó en Pustaka et al (2013) exponen que la sensibilidad y especificidad de la impronta citológica es elevada y comparable con la biopsia por congelación por lo que una puede complementar e incluso sustituir a la otra.

Luego de haber hecho un recuento por numerosos estudios que así lo demuestran, es indiscutible el hecho de que la certeza diagnóstica aumenta cuando se combinan ambos métodos. La biopsia por congelación y la impronta citológica cuentan con una complementariedad de excelencia ya que mientras la una ofrece muy buenos detalles arquitectónicos, la otra en tanto brinda excelentes detalles celulares. De este modo se hace posible y real la oportunidad de corregir errores diagnósticos y de ir tomando conductas con el paciente en cuestión de manera rápida pues en lo que la biopsia por congelación se concluye, la impronta citológica va ofreciendo sus valiosos resultados (Gómez, y otros, 2012).

Resulta evidente y considerable entonces, el hecho de que la implementación del uso de la impronta citológica como medio diagnóstico transoperatorio; ya sea como complemento de la biopsia por congelación, en sustitución de esta o simplemente como única alternativa, devendría en mejores resultados para las instituciones y entidades médico-quirúrgicas encargadas del diagnóstico, manejo y tratamiento de patologías malignas, en especial de las tiroideas.

Tomar en consideración estudios de impacto referentes a esta temática que así lo afirma, daría sin lugar a dudas una variante más económica, más rápida, más eficiente y en muchos casos la posibilidad única de realizar este tipo de diagnóstico.

Ecuador se encuentra incluido entre los países en vías de desarrollo y por ende no cuenta con toda la infraestructura y recursos deseables para desarrollar e implementar técnicas de diagnóstico de última generación de forma generalizada en todas sus instituciones médicas. Esta es razón fundamental y más que suficiente para establecer protocolos diagnósticos que hagan uso de técnicas aunque de cierto manera primitiva por ser las pioneras dentro de las técnicas de diagnóstico patológico dentro de la amplia gama de medios disponibles en la actualidad, pero de reconocida, demostrada y aún vigente eficiencia.

La mayor parte de centros hospitalarios y profesionales de salud emplean solamente los cortes por congelación para brindar un diagnóstico en procedimientos transoperatorios ya que muchos protocolos solo incluyen a esta técnica como herramienta diagnóstica. Pocos son los profesionales que realizan los cortes por congelación y las improntas

citológicas de manera combinada, la realizan de una forma empírica ya que no están descritos en los manuales de procedimientos de los laboratorios por ende necesitamos modificar los procedimientos ya que como hemos visto en los textos que mencionamos en este ensayo al combinar éstas técnicas nos ayudan a brindar un mejor diagnóstico y así obtendríamos un mayor beneficio para el paciente.

Un pensamiento científico enfocado en esta dirección ofrecería servicios de salud más rápidos y eficientes desde el punto de vista de calidad diagnóstica y rentabilidad económica.

Nuestro propósito al hacer un abordaje con respecto a estos temas es promover, defender e incentivar el uso de la impronta citológica fundamentalmente como método diagnóstico transoperatorio complementario de la biopsia por congelación en aquellas instituciones medico quirúrgicas que lo tengan como política definida y su reinscripción dentro de esas otras que lo han relegado a un plano más que todo quedado en el olvidado.

## **6. CONCLUSIÓN**

La biopsia por congelación y la impronta citológica constituyen estudios valiosos tanto de manera individual como simultánea en el diagnóstico transoperatorio de las neoplasias tiroideas. Ambas cuentan con elevados indicadores referentes a valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad; y determinan una herramienta de invaluable valor cuando se utilizan de manera complementaria. Por lo que su implementación en nuestros centros de diagnóstico anatomopatológico constituye un tema de discusión prioritario.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Abdelgany, A., Arafa, E., Madkour, N., Nossair, W., Mohamed, E., Abdelsalam, W., y otros. (2014). Comparative Study between Intraoperative Frozen Section and Scrape Smear Cytology in the Diagnosis of Ovarian Neoplasm. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* , 28.

Ali, S. (2011). Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta cytologica*, 55(1) , 12.

Bell, Z., Cameron, I., & Dace , S. (2010). Imprint cytology predicts axillary node status in sentinel lymph node biopsy. *The Ulster medical journal*, 79(3) , 119.

Bell, Z., Cameron, I., & Dace, J. (2010). Imprint cytology predicts axillary node status in sentinel lymph node biopsy. *The Ulster medical journal*, 79(3) , 119.

Bruel, A., Christensen, E., Trandum, J., & Qvortrup, K. (2014). *Geneser Histología* (Vol. 4.ª Edición). D.F. México, MÉXICO: Editorial Médica Panamericana.

Carlosama, Y., Reyes , N., Rolón , M., & Rosero, E. (2014). Biopsia por congelación: recomendaciones en la práctica clínica y dermatológica. *Revista Colombiana de Cancerología* , 91.

Chen, J. (2011). A prospective comparison of molecular assay and touch imprint cytology for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes. *Chinese Medical Journal-Beijing* , 491.

Choi, S., Han, K., Yoon, J., Moon, H., Son, E., Youk, J., y otros. (Junio de 2011). *Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Obtenido de US National Library of Medicine: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521280>

Covarrubias, E. G., Rivera Gomez, R., & García, R. H. (2012). El Uso de la Impronta y Biopsia por Aspiración con Aguja Fina en el Diagnóstico Oportuno de Malignidad. *Boletín Clínico Hospital Infantil del estado de Sonora.* , 29 (2), 53-57.

Crowe, A., Linder, A., Hameed, O., Salih, C., Roberson, J., Gidley, J., y otros. (12 de Julio de 2011). *The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting*

*Thyroid Cytopathology on the quality of reporting, "risk" of malignancy, surgical rate, and rate of frozen sections requested for thyroid lesions.* Obtenido de US National Library of Medicine: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751427>

Cueva, P., & Yépez, J. (2014). *Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010*. Quito, Ecuador: Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

D'Addino, J., Pigni, M., Siguelboim, D., & Niepomnische, H. (2012). Carcinoma papilar tiroideo variante esclerosante difuso. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo* .

Dorimain, P., Rodríguez, Z., Sánchez, L., Falcón, G., & Mustelier, H. (2013). Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de pacientes con afectaciones nodulares de tiroides. *Medisan* , 831-842.

Faure, E., Soutelo, M., Faraj, G., Lutf, R., & Juvenal, G. (2012). Estimación de la Incidencia de Cáncer de Tiroides en Capital Federal y el Gran Buenos Aires. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo* , 49 (1).

Flores, A., Rivera, E., Guillén, M., & Vergara, A. (2010). Cáncer de tiroides: Revisión de casos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Revista de Endocrinología y Nutrición* , 17.

Frère, B. (2012). Diagnostic performance of one-step nucleic acid amplification for intraoperative sentinel node metastasis detection in breast cancer patients. *International Journal of Cancer* , 2377-2386.

García, M., & Marco, V. (2015). *Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos. Revisión de las últimas guías clínicas de actuación* (Vol. 57). España, Valladolid: Servicio de Radiodiagnóstico, Sección de Ecografía, Hospital Universitario Río Hortega,.

García, M., Ortega, A., Lapeña, L., Mucientes, J., Carreras, J., & Arrazola, J. (2010). Calidad diagnóstica y repercusión del empleo de contrastes en los estudios de tomografía computarizada de exploraciones con tomografía por emisión de positrones en combinación con tomografía computarizada. *Radiología* , 332.

Gómez, G., Barboza, Q., Segura, J., Miranda, I., Barbosa, Á., Ancer, J., y otros. (2012). Impronta citológica: herramienta en el diagnóstico transoperatorio. *Revista Medica del Instituto Mexicano de Seguridad Social*, 599-608.

Gómez, J. (Agosto de 2010). *¿ Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo?* Obtenido de Endocrinología y Nutrición: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13155883&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=12&ty=169&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=12v57n08a13155883pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13155883&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=12&ty=169&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=12v57n08a13155883pdf001.pdf)

Granados, M., Cortés, A., Gonzáles, I., Cano, A., Flores, L., & Aguilar, J. (2010). Neoplasia folicular de la tiroides: la importancia de la correlación clínica y citológica. *Red de Revistas Científicas de América Latina*, 481.

Her-Juing Wu, H. R. (2012). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagnostic cytopathology*, 40(5), 399-403.

Hurtado, L., & Basurto, E. (2011). *Prevalencia de nódulo tiroideo en el valle de México* (Vol. 79). D.F. México, México: Editorial Cir.

Ito, Y., Miyauchi, A., Inoue, H., Fukushima, M., Kihara, M., Higashiyama, T., y otros. (2010). An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World Journal of Surgery*, 35.

Kolte, S., & Satarkar, R. (2010). Role of scrape cytology in the intraoperative diagnosis of tumor. *Journal of cytology/ Indian Academy of Cytologists*, 86-90.

Landa, I., & Robledo, M. (2011). Association studies in thyroid cancer susceptibility: are we on the right track. *Journal of molecular endocrinology*, 58.

Layfield, D. (2011). Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *British Journal of Surgery*, 4-17.

Layfield, L., Cibas, E., & Baloch, Z. (2010). Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium. *Cytopathology* , 85.

Liu, L., Lang, J., Lu, Y., Roe, D., Hwang, S., Ewing, C., y otros. (2011). Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Cáncer* , 258.

López, C., Roldán, P., Gavira, I., & Aguilar, M. (2012). Patología tiroidea. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* , 812.

López, C., Roldán, P., Mateo, I., & Aguilar , M. (2012). Patología tiroidea. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* , 812.

Martínez, W., Mizmar, A., Wille, G., Ahmad, R., & Miccoli, P. (Diciembre de 2010). *Manejo actualizado del nódulo tiroideo*. Obtenido de [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx): <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2010/bc104f.pdf>

Maya, G. C. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Laboratorio*, 16 , 411-445.

Miyauchi, A. (2010). Thyroid gland: A new management algorithm for acute suppurative thyroiditis. *Nature Reviews Endocrinology* , 426.

Pedroza, A. (2008). *Manejo del nódulo tiroideo: revision bibliográfica* (Vol. 23). Colombia: Colomb Cir.

Pustaka, I., & Sudarsa, I. (2013). DIAGNOSTIC VALIDITY OF CYTOLOGICAL IMPRINT IN THYROID FOLLICULAR NEOPLASM. *Bali Medical Journal* , 116.

Reverter, J., Colomé, E., Halperin, I., Julián , T., Díaz , G., Mora, M., y otros. (2010). Estudio comparativo de las series histológicas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel españoles en relación a series norteamericanas. *Endocrinología y nutrición* , 364-369.

Rey, S. (2012). *Patología de la glándula tiroides Texto y Atlas* . España: Editor Bubok Publishing. S.L.

Rincón, Y., Pacheco, J., Mederico, M., & Gómez, R. (2013). Terapéutica en Bocio Multinodular. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* , 25.

Roldán, P., Vilchez, F., Vallejo, E., & Martínez, D. (2012). Protocolo diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* , 839.

Suen, K., Wood, W., Syed, A., Quenville, N., & Clement, P. (2015). Imprint Cytology. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* , 337.

Tabón, G., Valencia, J., & Restrepo, L. (2012). Biopsia por congelación. *Medicina & Laboratorio* , 161-172.

Tobón, G. A. (2012). Biopsia por congelación. *Medicina & Laboratorio* , 162-172.

Tobón, G., García, J., & Arias, L. (2012). *Biopsia por congelación*. Antioquia, Colombia: Editorial Médica Colombiana.

Turcios, S., Yanes, M., Cruz, J., & Rodríguez, J. (2010). *Actualización de la conducta diagnóstica en el nódulo de tiroides*. Obtenido de Updating on diagnostic behavior in thyroid nodule: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol21\\_3\\_10/end07310.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol21_3_10/end07310.htm)

Yoon, J., Kwak, J., Kim, E., Moon, H., Kim, M., & Koo, H. (2010). How to approach thyroid nodules with indeterminate cytology. *Annals of surgical oncology* , 55.