

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DISERTACIÓN PREVIA ALA OBTENCION DEL TÍTULO DE
HISTOCITÓLOGA

COMPARACIÓN DE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA ENTRE LAS TÉCNICAS
PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF) Y BIOPSIA CORE EN EL
DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EN LA GLÁNDULA TIROIDES.

ANA CECILIA SANTAMARÍA NARANJO

DIRECTORA: MTR NORA ALBORNÓZ GARZÓN

QUITO, 2016

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ANA CECILIA SANTAMARIA NARANJO**, C.I. 180344244-9, autora del trabajo de graduación intitulado “ **COMPARACIÓN DE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA ENTRE LAS TÉCNICAS PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF) Y BIOPSIA CORE EN EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EN LA GLÁNDULA TIROIDES**”, previa a la obtención del grado académico de HISTOCITÓLOGA 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 de referido trabajo de graduación para que se integrado al Sistema Nacional de Información de le 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 la Universidad.

Quito, 29 de Noviembre del 2016

Ana Cecilia Santamaría Naranjo

180344244-9

TABLA DE CONTENIDOS

RESÚMEN	1
ABSTRACT	2
CAPITULO I.....	3
INTRODUCCIÓN	3
CAPITULO II.....	6
DESARROLLO Y CONTENIDO	6
Características.....	6
2.1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)	9
2.1.1. Materiales y Técnica.....	10
2.1.2. Concordancia Diagnóstica.....	11
2.1.3. Complicaciones.	13
2.1.4. Limitaciones de la PAAF.	14
3.1. Biopsia CORE.	14
3.1.1. Materiales y técnica.	15
3.1.2. Concordancia diagnóstica.....	17
3.1.3. Complicaciones.	20
3.1.4. Limitaciones.	20
CAPITULO III	21
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	23

RESÚMEN

El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) ha estimado que 60.220 personas (14.910 hombres y 45.310 mujeres) serían diagnosticadas con cáncer de tiroides en 2015. A pesar de que este tipo de cáncer tiene un buen pronóstico, se estima que 1.850 personas podrían morir por este tipo de cáncer en los Estados Unidos.

El diagnóstico mediante biopsia es considerado parte importante de la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de malignidad. La biopsia percutánea de tiroides es fácil de realizar, tiene un bajo costo y con muestras adecuadas de tejido, tomadas bajo guía ecográfica, ha logrado mejorar la certeza diagnóstica en este tipo de patología. En la actualidad, se busca técnicas de diagnóstico que permitan reducir al mínimo el porcentaje de muestras no diagnosticadas, complicaciones post biopsia, en las cuales la concordancia entre el diagnóstico dado por la biopsia y el resultado definitivo histopatológico se correspondan. Existen en la actualidad dos tipos de técnicas, las mismas que se realiza con dos tipos de aguja, aguja fina (PAAF) o aguja gruesa o cortante (CORE).

Este estudio tiene como objetivo determinar cuál de las dos técnicas preliminares punción aspiración con aguja fina PAAF y la biopsia CORE presenta mayor grado de efectividad y exactitud en el diagnóstico de neoplasias malignas en nódulos tiroideos.

Se puede concluir que la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía es aun considerada como el método Gold estándar ya que es una técnica precisa, eficaz y segura para la evaluación preoperatoria de los nódulos tiroideos. La biopsia CORE puede tener un papel complementario al de la punción aspiración con aguja fina, especialmente en los nódulos tiroideos con diagnóstico citológico poco concluyente ayudando de esta manera a reducir al mínimo los procedimientos invasivos innecesarios, ya que la biopsia CORE presenta un porcentaje mayor de posibles complicaciones, sobre todo con aquellos nódulos que se encuentran en áreas anatómicas muy complejas o que son de un pequeño tamaño.

Palabras clave: Nódulo tiroideo, Punción Aspiración con aguja fina, Biopsia CORE, sensibilidad, especificidad, concordancia diagnóstica.

ABSTRACT

According to the National Cancer Institute in the United States (NCI) it was been estimated that 60.220 people (14.919 men and 45.310 women) were diagnosed with thyroid cancer during 2015. Although kind of cancer have a good prognosis, it is estimated that 1.850 people could die for this type of cancer in the United States.

The diagnosis made by biopsy is considered a very important part in the evaluation of patients with thyroid nodules suspicious of malignancy. Percutaneous biopsy under ultrasound guidance has improved the certain of thyroid cancer diagnosis, in addition this technique is easy to make and also it has a low cost. At present, the main purpose in this area is to find the best diagnostic techniques to reduce the both number unidentified specimens and the complications that may come after this procedure. Finally these techniques must increased the agreement between biopsy result and the histopathological result.

The purpose of this review is to determine which of the two preliminary procedures: Fine needle aspiration or CORE biopsy has greater effectiveness and accuracy in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Conclusions:* The fine needle aspiration biopsy guided by echography is considered the gold standard technique because of its effectiveness and safety for the preoperative evaluation of thyroid nodules. The Core biopsy can be used as a complementary method to fine needle aspiration especially in those thyroid nodules with an inconclusive cytological diagnosis decreasing unnecessary invasive procedures. According to this review Core biopsy has a higher percentage of complications especially in nodules with small size and complex anatomical location

Key Words: thyroid, thyroid nodule, core needle biopsy, fine-needle aspiration, sensitivity, specificity, diagnostic concordance

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son un problema clínico bastante común, pero se ha visto que estos suelen ser más frecuentes en mujeres que en hombres, aumentando su incidencia con la edad. Según estudios epidemiológicos han demostrado que “la prevalencia de nódulos en la tiroides son aproximadamente un 5% en mujeres y un 1% en hombre” (Inohara et al, 2012).

La presencia de nódulos tiroideos puede causar pocos síntomas clínicos, solo aquellos que alcanzan gran tamaño producen ronquera, malestar al tragar, defectos estéticos y solo los que producen hiperfunción llevan al paciente a la consulta por síntomas derivados del hipertiroidismo.

Inohara et al, (2012) menciona en sus estudios que el 5 al 15% de los nódulos representan tumores malignos según algunos estudios de población, y depende mucho de la edad, sexo, historia de exposición a radiaciones, historia familiar y otros factores, considerando que “el cáncer de tiroides es el tumor endócrino maligno más frecuente, siendo el cáncer papilar y folicular casi el 90% de todos los casos”.

El cáncer endócrino más común es el de tiroides, según una publicación realizada por Pellegriti et al. (2013), menciona que “aproximadamente 1.0 -1.5 de todos los nuevos casos diagnosticados cada año en los Estados Unidos corresponde al cáncer de tiroides, su incidencia ha aumentado continuamente en las últimas tres décadas en todo el mundo, esta tendencia se ha visto presente en todos los continentes excepto en África donde su detección es posiblemente insuficiente”.

Según la World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2012), “en Ecuador el cáncer de tiroides ocupa el tercer lugar de incidencia (7.79%) tomando en cuenta ambos sexos, se presenta un mayor número de casos en mujeres que en hombres, siendo el carcinoma papilar más del 80% de los casos y la neoplasia folicular el 5% al 10%”.

Según el Registro Nacional de Tumores SOLCA-Quito (2006-2010), las neoplasias malignas en la glándula tiroides tiene una tasa de incidencia estandarizada en el caso de las mujeres de 23.5% y 43.1% en el caso de los hombre, siendo el que ocupa el mayor

porcentaje con un valor del 90% al carcinoma papilar, y con alrededor de un 5% al cáncer folicular tomando en cuenta que se ha visto que este es más común en personas de la tercera edad, así también con mayores porcentajes de este tipo de neoplasia en mujeres que en hombres.

Actualmente existen una serie de exámenes diagnósticos que presentan porcentajes altos en cuanto a valores de sensibilidad y especificidad, el diagnóstico mediante biopsia es uno de ellos y es considerado como parte importante en la evaluación de pacientes con nódulos tiroides sospechosos de malignidad. Este tipo de procedimiento es fácil de realizar, tiene un bajo costo y con muestras adecuadas de tejido tomadas bajo guía ecográfica, ha logrado mejorar la certeza diagnóstica en este tipo de patologías. Actualmente este tipo de procedimiento se realiza con dos tipos de aguja, aguja fina (PAAF) y aguja cortante (CORE).

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) ha sido reconocida por su buena relación costo eficacia, es considerada como el punto de partida y el examen más sensible en lo que se refiere a la valoración diferencial preoperatorio de nódulos tiroideos, esto tomando en cuenta que esta técnica de diagnóstico es mínimamente invasiva, es segura, y se puede realizar de forma ambulatoria, lo cual mejora el manejo clínico y ha permitido disminuir a menos de la mitad el número de intervenciones quirúrgicas, siendo considerado al presente como uno de los procedimientos diagnósticos de primera elección. (Rodríguez, A., Jiménez, Y., Ríos, P 2010)

Sin embargo esta técnica puede presentar algunas limitaciones, en primer lugar, es una técnica dependiente tanto de la experiencia del profesional que la realiza como de quien analiza la muestra, en segundo lugar, factores como la calidad de la muestra además, la dificultad en algunos casos para distinguir entre lesión benigna y maligna, la inexactitud del lugar de obtención de la muestra pueden dar lugar a un número significativo de muestras no diagnósticas, indeterminadas o sospechosas lo que podría ocasionar que un porcentaje importante de pacientes sean sometidos a una tiroidectomía que en muchos casos podría ser innecesaria.

Existen otras opciones en lo que se refiere a técnicas para toma de muestras en nódulos tiroideos como son la biopsia CORE, este tipo de técnica se ha implementado ya hace algunos años en países vecinos como por ejemplo en Colombia en donde según un estudio realizado por Vallejo et al. (2010) esta técnica ha sido ampliamente utilizada

con un porcentaje bajo de complicaciones siendo también un procedimiento muy bien tolerado por la mayoría de pacientes que han sido sometidos a él.

Este tipo de técnica CORE proporciona un mayor volumen de tejido y mantiene, además la arquitectura celular un poco más conservada que lo que se vería en una biopsia PAAF, lo que podría mejorar la precisión del diagnóstico. Para este tipo de técnica se utilizan agujas de mayor calibre (14-16G), lo que hace posible que se obtengan uno o dos cilindros de tejido, sin embargo existe un mayor riesgo de error en la toma de la muestra si el profesional no tiene la pericia necesaria, razón por la cual este método no ha sido ampliamente utilizado.

Además, se pueden realizar tanto en las muestras tomadas por PAAF como en las tomadas por biopsia CORE, pruebas complementarias sobre el material obtenido como estudios inmunohistoquímicos y marcadores moleculares de pronóstico, sin necesidad de llegar a una lobectomía/tiroidectomía

Según la Asociación de nutrición y endocrinología Mexicana si la muestra es adecuada e interpretada por un citopatólogo especializado, en la inmensa mayoría de los casos el diagnóstico de lesiones como el carcinoma papilar no ofrece mayores dificultades, sin embargo en la práctica entre el 5% y el 15% de las citologías resultan “inadecuadas”, o al menos no concluyentes para distinguir lesiones malignas de las benignas complejas, siendo éste un motivo constante de preocupación de los investigadores para encontrar nuevas técnicas que permitan mejorar el diagnóstico preoperatorio.

Por lo tanto sería importante determinar cuál de las dos técnicas preliminares punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la biopsia CORE presenta un mayor grado de efectividad y exactitud en el diagnóstico de neoplasias malignas en la glándula tiroides, mediante un análisis comparativo entre estas dos técnicas que nos permita identificar la mejor estrategia diagnóstica preliminar tanto en aquellos pacientes que presentan nódulos tiroideos, cuanto en aquellos sospechosos de malignidad y así intrapolar esta información a nuestra realidad.

CAPITULO II

DESARROLLO Y CONTENIDO

El cáncer de tiroides es un tumor raro, constituye menos de 1% de las neoplasias malignas. Su frecuencia oscila según informes entre 2 y 20 casos por 100.000 habitantes/año. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (2013), la variante bien diferenciado es la más común y tiene una incidencia anual mundial que varía según regiones entre 0.5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes. La World Health Organization (WHO), menciona que la incidencia de nuevos casos entre mujeres duplica o cuadriplica su incidencia en hombres.

En varios artículos médicos publicados en los Estados Unidos se ha documentado que cada vez que se extrae una glándula tiroides, existe la probabilidad entre un 6% y un 18% de encontrar un tumor maligno microscópico, mayormente un carcinoma papilar. Esta probabilidad asciende al 30% en Colombia y en Japón alcanza casi un 40% porcentajes que aumenta a medida que se examinan más cortes histológicos de la glándula. (Rey, 2014)

Desde siempre el área de salud ha buscado el poder brindar nuevos métodos para el diagnóstico de distintas patologías, y en el caso de la glándula tiroides no es la excepción, según Vallejo et al, (2011) la evaluación de un nódulo tiroideo inicia con una técnica de imagen, independientemente si fue inicialmente descubierto al examen físico por palpación o de forma incidental durante la realización de algún estudio de imagen del cuello, esto también lo afirma Lei Li et al, (2014) el cual en su estudio menciona que las técnica de imagen juega un papel central en la detección de nódulos, especialmente aquellos que son pequeños profundos o de lo contrario no palpables.

En consecuencia es importante el abordaje diagnóstico de pacientes con enfermedad nodular tiroidea ya que en ellos se puede albergar carcinomas, especialmente del tipo bien diferenciado como son el carcinoma papilar y folicular. (Vargas, 2012)

Características.

En la mayoría de estudios el tamaño y el número de los nódulos no son datos que nos permitan determinar si este pudiera llegar a ser benigno o maligno.

Vallejo et al, (2011) en su estudio nos indica que en términos generales se ha encontrado que el tamaño del nódulo no es predictivo de malignidad, dado que la probabilidad de carcinoma ha demostrado ser igual para nódulos grandes o pequeños.

No obstante, tanto la guía de la Sociedad de radiólogos de ultrasonido como la guía conjunta de *American Association of Clinical Endocrinologist (Estados Unidos)* y la *Associazione Medici Endocrinologi (Italia)* recomiendan la punción de los nódulos tiroideos pequeños menores a 1 cm solo si existen signos ecográficos sugestivos de malignidad, o si en los antecedentes clínicos se evidencia factores de riesgo.

Sin embargo se ha visto que existe otras características que pueden tener mayor asociación con el riesgo de presentar un carcinoma del tiroides; entre ellas, “la presencia de microcalcificaciones, la hipoecogenicidad del nódulo, la irregularidad de sus contornos, el componente predominantemente sólido, y la vascularización interna demostrada por Doppler color”.(Vallejo et al, 2011)

Según la literatura se recomienda “biopsiar aquellos nódulos mayores o iguales a 1cm en su diámetro mayor, que presentar microcalcificaciones asociadas, y en aquellos mayores o iguales a 1.5 cm en su diámetro mayor, que sean sólidos o que presenten calcificaciones gruesas en su interior” (Vallejo et al, 2011).

Teniendo en cuenta estos criterios, el diagnóstico por biopsia es considerado parte integral en la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de malignidad.

Las biopsias percutáneas de tiroides son fáciles de realizar, tiene un bajo costo y con muestras adecuadas de tejidos tomada en su mayoría bajo guía ecográfica, han logrado mejorar la certeza diagnóstica en este tipo de patologías

Existen varios métodos de diagnóstico que sean aplicado al estudio de los nódulos tiroideos entre ellos la citología aspiración punción con aguja fina (PAAF) que ha sido una de las más utilizadas actualmente, sin embargo también en países vecinos se ha utiliza otro tipo de técnica que es la biopsia CORE o TRUCUT, todo esto con el fin de mejorar la certeza diagnóstica en el caso de nódulos tiroideos para evitar lobectomías o tiroidectomías innecesarias.

Por lo tanto se analizará cuál de estas dos técnicas presenta mayor concordancia diagnóstica, rendimiento diagnóstico, efectividad y exactitud, además de cual presenta mayores complicaciones para el paciente.

Edad y sexo.

El cáncer tiroideo se ha visto que es bastante raro que se presente en edades pediátricas, aunque el ver este tipo de nódulos en niños puede ser maligno hasta en un 50 % de los casos. La incidencia de presentar un carcinoma de tiroides aumenta en un 3% antes de los 20 años a un 8% hacia los 80. El carcinoma de Hurtle afecta a personas de más de 50 años, mientras el carcinoma anaplásico se presenta con mayor frecuencia en personas de la tercera edad. Por lo tanto la edad promedio para el carcinoma diferenciado variante papilar esta entre la mitad de los 40 e inicios de los 50 años (Rey, 2011)

En la mayoría de los estudios presentados el cáncer de tiroides tiene una predilección por el sexo femenino relación (3:1), esto podría deberse a la edad de la menarquia y su relación con el carcinoma papilar de tiroides, aunque también se ha manifestado que podría deberse a una susceptibilidad genética específica del receptor de hormonas sexuales. En el caso de los hombres la posibilidad de que un nódulo solitario sea maligno se triplica. (Rey, 2011)

De acuerdo a un trabajo de investigación realizado por Vallejo et al. (2011), en el departamento de imágenes diagnósticas de la Fundación Santa Fe de Bogotá de un total de 71 pacientes, 57 de ellos eran mujeres (80.2%) y 14 eran hombre (19.7%), en cuanto a sus edades estaban dentro de los rangos de 15 a 81 años.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Características del paciente		
Variable	N	%
	71	100
<i>Edad del paciente (años)</i>		
Media (desviación estándar)	47,5 (14,8)	
Mediana	48	
Rango	15-81	
<i>Sexo</i>		
Masculino	14	19,72
Femenino	57	80,28

Nota. Fuente: Vallejo, M., Triana, G., Romero, J., García, A., Santamaría, A. (2011). Aspiración con aguja fina y biopsia con aguja CORE simultáneas para el diagnóstico de nódulos tiroideos: Concordancia y rendimiento diagnóstico. *Colomb Radiol*, 20 (1), 257-63. Recuperado de http://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/mayo10/colombia_05.pdf

En otra investigación en la que se realizó un estudio tipo metanálisis también podemos ver los rangos de edad y sexo en las pacientes que presentaron nódulos tiroideos y que fueron sometidos a una biopsia percutánea.

Table 1. Basic Characteristics of Studies Included in the Meta-Analysis

Study	Age, y*	Sex, males (%)
Hakala T (2013)	53 ± 17	40 (76.9)
Na DG (2012)	46 ± 11.7	191 (86.8)
Sung JY (2012)	44.32 ± 11.86	85 (15.8)
Renshaw AA (2007)	52 (14-86)	76 (20.2)
Karstrup S (2001)	51(33-81)	13 (16.9)

Nota. Fuente: Lei, L., Bao-Ding, C., Hai-Feng, Z., Shu, W., Da, W., Jian-Quan, Z., Li, Y. (2014). Comparison of Pre-Operation Diagnosis of thyroid cancer with fine needle aspiration and Core-needle Biopsy: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(17), 7187-7193. doi: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.17.7187>

Esto nos permite ver que la edad promedio de 48 años, ratifica que existe una predilección importante de este tipo de lesiones en mujeres que en hombre determinándose una relación (3:1)

2.1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

La punción aspiración con aguja fina PAAF es un procedimiento que ha ido paulatinamente introduciéndose en la práctica clínica, y que actualmente constituye una de las principales técnicas en la evaluación y manejo preoperatorio de nódulos tiroideos,

siendo el objetivo principal de este procedimiento el de distinguir entre lesiones benignas y lesiones malignas y de esta manera evitar cirugías innecesarias.

Esta técnica en manos de un citopatólogo experto es considerada un procedimiento seguro y fácil de realizar, en algunos casos es considerada una técnica terapéutica esto en nódulos tiroideos que presentan características quísticas.

2.1.1. Materiales y Técnica

La técnica de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es un procedimiento que puede realizarse de forma ambulatoria, en la camilla de un centro de atención de salud, en la mayoría de los casos bajo guía de las técnicas de diagnóstico por imágenes, y sin necesidad de utilizar anestesia, con una baja morbi-mortalidad pudiéndose utilizar en pacientes con alto riesgo quirúrgico (Diamantis et al. 2013). Esta técnica nos permite obtener un rápido diagnóstico preoperatorio.

Rodríguez en su libro “Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos” recomienda utilizar agujas con calibres 25G o 23G ya que se puede obtener una adecuada cantidad de material para análisis y se introduce menos artefactos en el tejido lo que facilitara el estudio.

Revisando otras investigaciones mencionan que la aguja que utilizan para la toma de la muestra suele ser de calibre 21G o superiores, el material se lo coloca sobre el portaobjeto para realizar con él un frotis el mismo que será fijado en alcohol al 96° para la tinción de rutina que suele ser el de Papanicolaou, sin embargo también se puede dejar material sin fijar para someterlo a tinción de Giemsa, por lo general el número de placas realizadas deben ser un mínimo de 4 reservando algunas para coloraciones especiales si fuera el caso.

Idealmente la PAAF debería ser capaz de distinguir si el nódulo tiroideo es maligno o benigno, no obstante su sensibilidad según un estudio realizado por Garagorri et al, (2012) es de 83.6%, con un 2.4% de falsos negativos, esto cuando los hallazgos histológicos sospechosos se consideran positivos en lugar de negativos. La limitación más importante es su poca especificidad para poder distinguir el carcinoma tiroideo folicular diferenciado de los adenomas celulares o microfoliculares.

Además la biopsia por aguja fina no detecta el carácter invasivo del tumor, esto es porque este tipo de técnica no nos permite observar la capsula por lo tanto no disponemos de esta información la misma que es necesaria para determinar el grado invasivo del tumor.

2.1.2. Concordancia Diagnóstica

Según un estudio retrospectivo realizado por el servicio de Radiodiagnóstico en el Hospital de Bilbao, 360 pacientes que presentaron nódulos tiroideos fueron sometidos a biopsia PAAF los resultados obtenidos fueron:

- Muestras insuficientes = 108 (30%)
- Diagnóstico de malignidad 6 de las 17 lesiones diagnosticadas finalmente fueron reportadas como malignas.
- La sensibilidad 35% y especificidad del 99%

En el estudio realizado por Vallejo et al, (2011) se compararon de forma independiente los diagnósticos citológicos con el reporte de la muestra quirúrgica y se encontró que la citología estuvo de acuerdo en un 100% de los casos de patología maligna (carcinoma papilar) y en 100% de los casos de lesiones foliculares, en las lesiones benignas estuvo de acuerdo en un 62%.

En otro estudio publicado en la revista de patología española realizado por Sandrone, J (2011), publicaron que de un total de 703 citologías revisadas el 18.9% correspondientes a 140 muestras, fueron reportadas como “no aptas”, el 69.43% (515) benignas, 6.46% (48) malignas en su gran mayoría sugiriendo el diagnóstico de carcinoma papilar.

En este mismo estudio al relacionar el número de citologías con un determinado resultado y sus correspondientes tiroidectomías, fueron sometidos a resección total o parcial de la glándula, el 15.3% de los pacientes cuyo diagnóstico citológico fue el de no evaluables, el 11.5% de resultados benignos, el 73% con diagnóstico maligno, y el 40.5% como sospechoso, por lo tanto esto nos indica que si, bien la mayoría de los paciente operados presentaban citologías benignas se reconoce que la mayoría de los pacientes con citologías que finalmente recibieron una tiroidectomía predomino en los grupos con diagnóstico citológico sospechosos o malignos.(Sandrone et al, 2011)

TABLA 3. Porcentaje de citologías totales que recibieron tratamiento quirúrgico

Resultados de las citologías	Total de citologías	Citologías con tiroidectomía	Porcentaje (%)
No apta	98	15	15,3
Benigna	434	50	11,5
Sospechosa	37	15	40,5
Maligna	48	35	73

Nota: Fuente Scottsdale, A.,(2012) Thyroid FNA and Diagnostic Cytology for endocrinologists. *The American Association of Clinical Endocrinologist*. Recuperado de <https://www.aace.com/node/267>.

De acuerdo a la bibliografía y a los estudios revisados la PAAF es actualmente el método de elección para la evaluación inicial de los nódulos tiroideos, analizando todos los datos podemos decir que la sensibilidad podría estar dentro de un promedio de 65% y el 98% y la especificidad entre el 72% y el 100%. Debemos tomar en cuenta que estos valores pueden variar dependiendo si se analiza conjuntamente las citologías positivas y sospechosas o indeterminadas, esto se puede justificar a que esto deriva de la imposibilidad de diferenciar solo por la citología de neoplasias foliculares benignas y de las malignas.

Estas últimas se puede reconocer en el diagnóstico histológico es decir en el estudio de la pieza quirúrgica si aquí se demuestra invasión vascular o capsular, en la mayoría de estudios agrupan los resultados positivos y sospechosos dando lugar a “valores de sensibilidad y especificidad de la PAAF de 76% y 83% respectivamente”. (Pacini et al, 2012)

Sin embargo esta técnica no está exenta de presentar errores de diagnóstico. El tener muestras no útiles para diagnóstico, resultados falsos negativos u obtener material que no representativo de la lesión puede deberse a varios factores:

Un cierto grado de inexperiencia del citopatólogo o patólogo encargado de la toma de la muestra, características que pueden ser propias de la lesión como por ejemplo el nódulo presenta un estroma con grandes cantidades de tejido fibrocolágeno que podría ser causa frecuente de resultados no diagnósticos o material insuficiente.

Otra causa también podría ser el hecho de puncionar áreas necróticas, quísticas o con calcificaciones, que presenten gran inflamación o áreas muy vascularizadas lo que podría provocar que nuestra muestra sea acelular o no representativa de la lesión.

Cuando se presentan tumores de bajo grado de malignidad podría ocasionar el confundirlos con lesiones benignas por lo tanto es importante en el momento de emitir el diagnóstico tomar en consideraciones la información clínica e imagenológica.

Cuando las lesiones son muy pequeñas, superficiales o muy profundas la aguja puede no penetrar hasta el sitio de la lesión por lo tanto tendremos diagnóstico como insuficientes.

Cuando ya estamos en la parte técnica, es decir la manipulación en sí de la muestra es de suma importancia que el extendido sea realizado de forma correcta al igual que la fijación y la coloración.

Los resultados falsos positivos puede deberse a la inexperiencia del observador, posible falta de comunicación entre la parte clínica, imagenológica, y del patólogo, y una posible falta de concordancia citohistológica que puede ocurrir cuando no se utilizan técnicas especiales de coloración o de otro tipo de prueba complementaria que pudiera ayudar el diagnóstico.

2.1.3 Complicaciones.

En la mayoría de los estudios no se han reportado complicaciones graves asociadas a la realización de la PAAF, estas suelen ser poco frecuentes, relativas y limitadas a condiciones clínicas puntuales, la incidencia de las complicaciones aumenta con el diámetro de la aguja y en la mayoría de los casos tiene una fácil resolución. (Zamorano, 2012)

“Una de las complicaciones teóricamente más temidas es el implante tumoral en el trayecto de la aguja lo cual no ha sido demostrado en ninguno de los estudios realizados en Estados Unidos, y en países de América del Sur”. (Escalona, 2012)

Esta baja diseminación tumoral permite una cirugía más conservadora y la erradicación del tumor con menor costo de tejido sano circundante

Alguna de las complicaciones más comunes que se ha visto presenta este tipo de técnica son:

- Infección local con fiebre, hinchazón y calor.
- Sangrado en el lugar de la biopsia.
- Cierta grado de dolor.
- Perforación de otras estructuras (Escalona, 2012)

Sin embargo en lesiones superficiales raramente se puede observar un sangrado excesivo y la aplicación de presión local con un algodón puede ayudar a la formación adecuada del coagulo, pueden aparecer pequeños hematomas pero estos suelen desaparecer en pocos días.

2.1.4. Limitaciones de la PAAF.

Una de las limitaciones más importantes que hay que tomar en cuenta en esta técnica es la falta de arquitectura de los tejidos que es necesaria en algunos casos para poder confirmar el diagnóstico de malignidad.

Otra limitación podría ser la necesidad de contar con muestras que presenten una celularidad adecuada para realizar el diagnóstico, ya que pese a haberse realizado de forma adecuada, la muestra es insuficiente o no concluyente para el diagnóstico.

Esto puede deberse a factores inherentes a las propias lesiones y por otra parte a causas del mismo método, lo que podría traer como consecuencia dificultar o impedir llegar a un diagnóstico definitivo.

3.1. Biopsia CORE.

La aspiración con aguja fina PAAF se ha aceptado actualmente como una herramienta fácil, segura y confiable para el diagnóstico de los nódulos tiroideos. Sin embargo un porcentaje importante de estas muestras se clasifican o diagnostican como “no diagnósticas” o “indeterminadas” que pueden llegar a frustrar al médico y al paciente. (Jung Hyun,2015)

Para poder superar de alguna manera estas limitaciones que presenta la PAAF, se ha propuesto un método diagnóstico adicional la biopsia CORE que permita un diagnóstico más preciso y decisivo para los nódulos tiroideos sospechosos.

La biopsia con aguja gruesa o CORE al ser de mayor calibre permite obtener una muestra más sustancial, es decir mayor cantidad de tejido y que el patólogo pueda identificar múltiples características tanto celulares como estructurales permitiendo así realizar diagnósticos más precisos que la PAAF, e incluso el de poder realizar pruebas complementarias como sería la de inmunohistoquímica si fuera necesario, sin embargo debido al calibre de la aguja la técnica de punción resulta más compleja que lo que sería con la punción con aguja fina.(Samir et al, 2012)

Varios estudios han demostrado la utilidad de este tipo de biopsia para el diagnóstico definitivo de nódulos tiroideos, sin embargo actualmente sigue existiendo una falta de evidencia y pauta definitiva como sobre la biopsia CORE debe utilizarse en el manejo de los nódulos tiroideos.

Varios estudios han demostrado la utilidad de la biopsia CORE en el diagnóstico definitivo en los nódulos tiroideos sin embargo actualmente no existe una pauta o un consenso sobre los criterios diagnósticos para informar sobre la biopsia CORE en tiroides. La directiva de la sociedad Americana de Endocrinólogos, la asociación de medicina endocrinológica y la Asociación Europea de Tiroides mencionan la realización de la biopsia CORE solo en casos selectivos de pacientes con citologías inadecuadas, pero en realidad el uso de la biopsia CORE varía en cada una de las instituciones y de acuerdo al criterio de cada profesional. (Yoon et al, 2015)

En la búsqueda bibliográfica no se encontraron investigaciones que respalden el uso de esta técnica principalmente en nuestro país, algunos de los estudios realizados han sido en países vecinos como Colombia por ejemplo en la que en servicios de algunos Hospitales como en la realizada en la fundación de Santa Fe de Bogotá, suelen hacerse este tipo de técnica sobre todo cuando el diagnóstico de la PAAF arroja datos indeterminados o no diagnósticos.

3.1.1. Materiales y técnica.

Para realizar una punción con aguja gruesa primero debemos seleccionar el calibre y la longitud de la aguja que se va a utilizar, existen de varios tipos, algunas presentaciones se adaptan a lesiones muy superficiales como mama y tiroides, y otras a lugares un poco más profundos como riñón o hígado, el seleccionar la longitud de la aguja adecuada permitirá ejecutar el procedimiento con mayor seguridad.

“La muestra que se obtiene utilizando esta técnica es la de un cilindro de aproximadamente 1cm de longitud por dos milímetros de diámetro” (Trimboli et al, 2014)

Una vez seleccionada la longitud de la aguja podemos escoger el mecanismo por el que se realizará la punción ya que este puede ser manual, automático o semiautomático, este detalle es importante para mayor comodidad en el momento de la toma de la muestra, sin que esto signifique de ninguna manera que esto vaya influir en el resultado de la biopsia.

Hace ya algunos años este tipo de biopsias especialmente las superficiales se realizaban a ciegas, sin embargo en la actualidad con el desarrollo de equipos portátiles de ultrasonido y la capacitación de profesionales a cargo de estas técnicas, prácticamente todas las biopsias suelen ser ecodirigidas lo que ayuda a obtener muestras significativas de la regiones que se interesa evaluar, en algunos casos la punción puede ser guiada por tomografía computarizada esto principalmente en las biopsias renales o hepáticas.(Samir et al, 2012)

En todos estos casos lo que se pretende es obtener de dos a cinco cilindros de tejido que sean representativos de la lesión, permitiendo así un diagnóstico anatomopatológico certero, que permita ayudar con la mejor conducta terapéutica para el paciente.

Cuando este tipo de técnica se realiza en nódulos superficiales el procedimiento se puede realizar bajo anestesia local para esto se infiltra lidocaína al 2% en el sitio escogido, si el medico así lo estima y de manera ambulatoria, cuando se trata de biopsias más profundas como hígado o riñón es necesario la sedación y al menos 12 horas en observación con el objetivo de monitorizar cualquier complicación que se pudiera presentar después del procedimiento.

Lo que no ocurre en el caso de la PAAF ya que no es conveniente y tampoco necesario el uso de algún tipo de anestésico en el lugar de punción debido a que es una técnica mínimamente invasiva se la puede realizar sin ningún tipo de anestesia ya que es bien tolerada por el paciente.

Es ideal hacer entre 3 y 5 punciones a diferencia de la PAAF en la cual es solo una o máximo dos, esto permite seleccionar un adecuado material de todas las áreas de interés. Otra diferencia que podemos ver en cuanto al manejo de la muestra entre la

PAAF y la CORE, ya que las muestras obtenidas por biopsia CORE deben manejarse de manera diferente, en primer lugar el medio utilizado para fijar las muestras es el formaldehído del 3.7% al 4%, tamponado a pH=7 estabilizado con metanol y procesado como una muestra histopatológica, es decir incluida en parafina, de igual forma la tinción de rutina utilizada es esta técnica es la de Hematoxilina-Eosina, aunque también se pueden realizar tinciones especiales si fuera el caso.

De forma general la tasa de complicaciones es muy baja y los pacientes pueden integrarse a sus actividades normales ya en 24 horas, la biopsia con aguja gruesa es considerado como un procedimiento útil y seguro que garantiza un diagnóstico preoperatorio preciso de las lesiones tumorales.(Yoon et al,2015).

3.1.2. Concordancia diagnóstica.

Mediante un estudio retrospectivo realizado en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital de Bilbao en el año 2013 a un grupo de 377 paciente seleccionados de forma aleatoria a los que se les realizó biopsia CORE, mostros los siguientes resultados:

- Muertas insuficientes 17 (4.5%).
- Diagnóstico de malignidad en 15 de las 19 lesiones diagnosticadas finalmente como malignas.
- Sensibilidad del 79%.
- Especificidad del 100%.

Estos resultados nos indican que las muestras insuficientes están 25.5% por debajo que lo que presentaría las muestras obtenidas por PAAF estos según los datos obtenidos en este estudio. (Cura, 2012)

De igual manera los valores de sensibilidad y especificidad aumentan colocando hasta el momento esta técnica como una de las mejores para el manejo de nódulos tiroideos según este estudio

En un análisis retrospectivo realizado durante un periodo de 5 meses por López et al. (2014) de la Sociedad Española de Radiología Médica, se sometieron a biopsia a 30 pacientes, de los cuales 28 eran mujeres y 2 hombres, y con edades comprendidas entre los 27 y 87 años con una media de 58 años.

La biopsia fue realizada por un radiólogo con adecuado conocimiento y manejo de la técnica.

Antes de realizar la biopsia se administró 4-8 ml de anestesia local en el lugar de punción, y después de esperar unos minutos se tomaron las muestras usando una pistola de 16-20G, se realizaron de 3 a 4 pases de punción en cada caso, utilizando las agujas de menor calibre para los nódulos que presentaban menos tamaño.

En estos casos como exige el protocolo fue realizada una inspección ecográfica de cuello y glándula tiroidea para evaluar posibles complicaciones inmediatas post punción lo que en el caso de la PAAF no se suele realizar.

Una vez analizadas las biopsias se demostró en este estudio que el 100% de las muestras fueron adecuadas para el análisis histológico, pudiendo comparar estos valores con el estudio realizado por Vallejo et al (2011) en la que se realizó una comparación de proporciones obteniéndose que un 9.76% (7/71) de las biopsias CORE fueron reportadas como insuficientes.

Esto nos permite deducir que el número de muestras insatisfactorias por este método tiene porcentajes muy bajos comparándolas con la de la PAAF

En este estudio el 93% de las muestras tomadas por biopsia CORE arrojaron resultados de benignidad, y tan solo un 7% de malignidad.

Tabla 1.
Diagnóstico histológico de 30 BAG

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE BIOPSIAS
Fibrosis	5
Tiroiditis	1
Hipertrofia folicular (nódulo coloide)	6
Lesión folicular	8
Adenoma folicular	8
Carcinoma folicular con rasgos oncocíticos	1
Carcinoma papilar	1

Nota: Fuente: López, M., Núñez Y., Cañete, E., Eisman M., Villarejo A., García, (2014). Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía de la glándula tiroidea. *Sociedad Española de Radiología Médica*. doi: 10.1594/seram2014/S-0400

En cuanto a la precisión diagnóstica de los 30 pacientes que participaron dentro de este estudio 8 fueron sometidos a cirugía (5 tiroidectomías y 3 lobectomías), siendo concordantes el diagnóstico de la biopsia con el diagnóstico tras la cirugía de 7 de los casos. En un diagnóstico la biopsia CORE reportó como fibrosis, y el resultado de la tiroidectomía fue carcinoma papilar encapsulado.

En este estudio se presentó un falso negativo y ninguno de ellos fue falso positivo.

Tabla 2.
Diagnóstico definitivo tras cirugía

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PACIENTES
Fibrosis	4
Tiroiditis	1
Hiperplasia folicular (nódulo coloide)	6
Lesión folicular	8
Adenoma folicular	8
Carcinoma folicular con rasgos oncocíticos	1
Carcinoma papilar	2

Nota: Fuente: López, M., Núñez Y., Cañete, E., Eisman M., Villarejo A., García, (2014). Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía de la glándula tiroidea. *Sociedad Española de Radiología Médica*. doi: 10.1594/seram2014/S-0400

La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la biopsia CORE de la glándula tiroidea para lesiones benignas fueron para este estudio de 100%, 66% y 96%, respectivamente.

Comparándolos con los estudios realizados por Vallejo et al, (2011) en el que se demostró que la sensibilidad y especificidad fueron de 72% y 97% de este tipo de técnica en nódulos tiroideos podemos decir que no existe diferencias estadísticamente significativas.

Relacionando también el estudio realizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá y el estudio realizado por López, (2014) en cuanto a las categorías diagnósticas se pudo evidenciar que la biopsia CORE estuvo de acuerdo con el 50% de los reportes de benignidad, el 50% de los reportes de lesiones foliculares y el 60% de los diagnósticos del carcinoma papilar dados por la pieza quirúrgica.

3.1.3. Complicaciones.

Generalmente las complicaciones que podrían presentarse suelen darse post biopsia y entre ellos se han reportados:

- Hematomas.
- Sangrado en el sitio de la lesión.
- Dolor.
- Infecciones.
- Hemoptisis transitorias.
- Lesiones nerviosas.

Según (Yoon et al, 2015), “las tasas de complicación reportadas son bajas oscilan entre un 0.5-1.0%, con similar tolerabilidad entre pacientes sometidos ya sea a PAAF o biopsia CORE”.

3.1.4. Limitaciones.

Una de las limitaciones más mencionadas en la mayoría de los estudios en la que a los pacientes se les ha sometido a esta técnica es que la biopsia CORE no es factible para todos los nódulos tiroideos principalmente para aquellos que están ubicados posteriormente o en una aproximación cercana a importantes estructuras como arteria carótida o la tráquea.

Por lo tanto en estos casos las complicaciones es muy evidente que se puedan presentar incluso bajo toma ecodirigidas. Bergeron y Beaudoin (2010) reportaron la formación de una fistula arteriovenosa iatrogénica después de una biopsia CORE, por lo que podemos tener en cuenta que aunque las tasas de complicaciones son bajas, la biopsia CORE puede llevar a complicaciones bastante graves.

Tomando en cuenta estas consideraciones la punción aspiración con aguja fina PAAF puede ser más factible para profesionales relativamente menos experimentados, en el caso de la biopsia CORE debe realizarse por un profesional experimentado con entrenamiento y familiarizados con todas las estructuras anatómicas en cabeza y cuello para reducir al mínimo las posibles complicaciones.

CAPITULO III

CONCLUSIONES

- La punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía es aun considera como el método Gold estándar ya que es una técnica precisa, eficaz y segura para la evaluación preoperatoria de los nódulos tiroideos.
- En la mayoría de los estudios la biopsia aspiración con aguja fina demostró que tenía mejor concordancia con los especímenes quirúrgicos que los sometidos por biopsia CORE.
- La biopsia CORE puede tener un papel complementario al de la punción aspiración con aguja fina (PAAF), especialmente en los nódulos tiroideos con diagnóstico citológico poco concluyente ayudando a reducir de esta manera al mínimo los procedimientos invasivos innecesarios.
- La biopsia CORE debe ser realizada por personal altamente experimentado para minimizar las posibles complicaciones, y se debe realizar una cuidadosa selección de los pacientes que serán sometidos al mismo.
- La biopsia CORE no debe ser considerada como una técnica rutinaria y de primera línea en el diagnóstico de nódulos tiroideos.
- El porcentaje de muestras insuficientes o no diagnósticas no demostró diferencias significativas entre la biopsia aspiración con aguja fina y la biopsia CORE.
- Cuando estos dos métodos son realizados de manera combinada el rendimiento diagnóstico de la biopsia percutánea de tiroides puede aumentar al 100%.
- La PAAF es considerada como una técnica ambulatoria y rápida para la evaluación de los nódulos tiroideos.
- La PAAF tiene un porcentaje ligeramente mayor de muestras insuficientes, o de lesiones indeterminadas que no necesariamente son malignas.
- La biopsia CORE nos permite obtener mayor cantidad de material al que se le pudiera someter a otro tipo de pruebas complementarias como son las de inmunohistoquímica que ayudaría a complementar el diagnóstico.
- Según la literatura los valores de sensibilidad de la PAAF pueden variar entre el 65% al 98% y de especificidad de 52% al 100%, siendo los valores de la biopsia CORE ligeramente mayores en cuanto a especificidad y sensibilidad.

- De acuerdo a los estudios analizados la biopsia CORE presenta un porcentaje mayor en cuanto a posibles complicaciones principalmente que aquellos nódulos que se encuentran en áreas anatómicas muy complejas o que estos sean de un pequeño tamaño.

Basado en los diferentes estudios entre la biopsia PAAF y la biopsia CORE, podemos concluir que en cuanto a efectividad para detectar lesiones malignas se podría elegir la biopsia PAAF, lo cual está basado en varios estudios reportados en la bibliografía como el realizado por entre ellos el publicado por el doctor John Boey, (2010), en el que se reportó un mayor rendimiento diagnóstico de la PAAF que con aguja CORE (93% frente a 52%).

El menor rendimiento diagnóstico de la biopsia CORE podría ser debido a que esta presenta mayor dificultad técnica, principalmente en lo que se refiere a la toma de la muestra de nódulos que estén localizados en la parte media de la glándula o aquellos que presentan menor tamaño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boey, J., Hsu, C., Wong, J.(2010). Fine- needle aspiration versus drill-needle biopsy of thyroid nodules: a controlled clinical trial. *Surgery*, 91(6), 611-5. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7043767>
2. Cueva, P., & Yépez, J. (2009). *Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010*. Registro Nacional de Tumores (SOLCA) , 144-151. Recuperado de http://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_20#.
3. Cura, J, Controversia en uso de la PAAF y biopsia CORE,(2012) Servicio de Radiodiagnóstico Hospital Universitario Basurto Bilbao.
4. Diamantis, A., Magiorkinis, E., Koutselini, H. (2013). Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol* 47(2), 191-7. doi: 10.2478/v10042-013-0027-x
5. Escalona, R. (2012). Punción aspirativa con aguja fina para el diagnóstico de tumores en anatomía patológica, *Medisan*,16 (2), Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000200013&script=sci_arttext
6. Inohara, H., Honjo, Y., Yoshii, T, et al. (2012). Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819990601%2985:11%3C2475::AID-CNCR25%3E3.0.CO;2-1/full#>
7. Jung Hyun, Y., Eun-Kyung, K., Jin Young, K., Heen Jung, M. (2015) Effectiveness and Limitations of Core Needle Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Nodules:Review of Current Literatura. *Journal of Pathology and Tranlational Medcine*, 49(3), 230-235. doi: <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2015.03.21>
8. Lei, L., Bao-Ding, C., Hai-Feng, Z., Shu, W., Da, W., Jian-Quan, Z., Li, Y. (2014). Comparison of Pre-Operation Diagnosis of thyroid cancer with fine needle aspiration and Core-needle Biopsy: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(17), 7187-7193. doi: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.17.7187>
9. López, M., Núñez Y., Cañete, E., Eisman M., Villarejo A., García, (2014). Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía de la glándula tiroides. *Sociedad Española de Radiología Médica*. doi: 10.1594/seram2014/S-0400

10. Pacini, F., Castagna, M., Brilli, L., & Pentheroudakis, G. (2012). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23(7), 110-119. doi:10.1093/annonc/mds230
11. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology* , 1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>
12. Rey,S. (2011). *Cancer of Thyroid:Emphasis on the histogenesis and anatomopathological aspects*. Atlantic International University, Estados Unidos.
13. Rey S, Vásquez E, Pulles A. (2014). Cáncer de glándula tiroides algunas consideraciones de su diagnóstico y manejo. *Revista Científica Hospital Enrique Garcés* 2014;2:55-60.
14. Rodríguez, A., Jiménez, Y., Ríos, P. (2010). Marcadores moleculares para la valoración clínica del nódulo tiroideo. *Endocrinología y Nutrición* 50(2), 66-75. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-marcadores-moleculares-valoracion-clinica-del-13043873>
15. Rodriguez, L., Vazqués D.,(1997) *Punción Aapiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos*, Madrid, España: Ediciones Días de Santos.
16. Samir, A., Vij, A., Seale, S., Desai, G., Halpern, E., Faquin, W.,...Daniels G.(2012). Core Needle Biopsy is Useful for Diagnosis of Thyroid Nodules after previous FNA Biopsy was Nondiagnostic. *Clinical Thyroidology*, 24(7), 2-6. Recuperado de http://www.thyroidcancerCanada.org/userfiles/files/Core_biopsy_vs_FNA_study.pdf
17. Santos, L., Irizar, M., Piccinni, D. (2010), Sensibilidad y especificidad de la Puncion aspiracion con aguja fina de tiroides (PAAF), *Congreso Virtual Hispano Americano de Anatomía Patológica*, recuperado de <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/PDF/C008.pdf>
18. Sociedad Española de Oncología Médica (2013). Epidemiología del cáncer de tiroides. Obtenido de <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-orl/tiroides?start=1#content> [2014, 15 de mayo].
19. Scottsdale, A.,(2012) Thyroid FNA and Diagnostic Cytology for endocrinologists. *The American Association of Clinical Endocrinologist*. Recueprado de <https://www.aace.com/node/267>.

20. Settakorn, J., Chaiwun, B., Tramprasert, K., Wisedmongkol, W., Rangdaeng, S. (2010). Fine needle aspiration of thyroid gland. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 84(10), 1401-6
21. Sociedad de lucha contra el Cancer Solca Núcleo de Quito. (2014). Recuperado de http://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_20#
22. Trimboli, P., Nasrollah, N., Guidobaldi, L., Taccogna, S., Ciciarella, D., Amendola, S., Crescenzi, A.(2014). The use of core needle biopsy as first-line in diagnosis of thyroid nodules reduces false negative and inconclusive data reported by fine-needle aspiration. *World Journal of Surgical Oncology*, 61 (12), 2-6. Recuperado de <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1477-7819-12-61.pdf>
23. Vallejo, M., Triana, G., Romero, J., García, A., Santamaría, A. (2011). Aspiracion con aguja fina y biopsia con aguja CORE simultaneas para el diagnóstico de nódulos tiroideos: Concordancia y rendimiento diagnóstico. *Colomb Radiol*, 20 (1), 257-63. Recuperado de http://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/mayo10/colombia_05.pdf
24. Vargas, H., (2012), Enfoque del paciente con nódulo tiroideo. *Mecias UIS(21)*, 76-85. Recuperado de <http://medicasuis.org/anteriores/volumen21.2/doc4.pdf>
25. World Health Organization., I. A. (2012). *World Health Organization*. Obtenido de <http://globocan.iarc.fr/ia/TheAmericas/atlas.html>.
26. Yoon, J., Kyung Kim, E., Young J.,Jung H. (2015). Effectiveness and Limitations of Core Needle Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *Journal of Pathology and Translational Medicina* 49(3), 230-235. doi: <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2015.03.21>
27. Zamorano, C., Sepúlveda J.(2012). Punción con aguja Fina. *Revista de Endocrinología*, 30(4), 12-18. Recuperado de http://www.tecmed.cl/pdf/invitado/czv/Puncion_con_Aguja_Fina.pdf