



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
ESCUELA DE BIOANÁLISIS

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TÍTULO DE
LICENCIADA EN HISTOCITOLOGÍA**

“Correlación diagnóstica del estudio de bloques celulares y extendidos citológicos obtenidos mediante punción aspiración por aguja fina de nódulos tiroideos y la determinación de la utilidad del marcador de proliferación Ki67 por inmunohistoquímica en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito en los años 2012-2013.”

Autor:

María Gabriela Insua Macías

Tutor:

Magister, Nora Albornoz

Quito, 2013

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **MARÍA GABRIELA INSUA MACÍAS**, C.I. **091538637-9** autora del trabajo de graduación intitulado: **"Correlación diagnóstica del estudio de bloques celulares y extendidos citológicos obtenidos mediante punción aspiración por aguja fina de nódulos tiroideos y la determinación de la utilidad del marcador de proliferación Ki67 por inmunohistoquímica en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito en los años 2012-2013."**, previa a la obtención del grado académico de **LICENCIADA EN HISTOCITOLOGÍA** 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 de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 23 de Enero del 2014



María Gabriela Insua Macías

C.I. 091538637-9

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, porque es el eje central de mi vida.

A mis padres, que confiaron en mí en todo tiempo, que me apoyaron en todo sentido. Gracias por alentarme a seguir y por no dejarme sola en ningún momento a pesar de la distancia.

Gracias a mi esposo Christian, que me apoya siempre y me ha ayudado a terminar esta tesis de pregrado colaborando conmigo cada día.

A mi hijo Samuel Esteban, por ser una de las razones más importantes de motivación en mi vida.

A mi suegra Marcia, porque su apoyo ha sido fundamental para acabar con este trabajo.

Agradezco también de forma especial a todas las personas que han sido parte de esta tesis de pregrado: Magister Nora Albornoz, al estimado doctor Iván Araujo, a la doctora Karina Mina imagenóloga del Servicio de Imagenología y las tecnólogas y licenciadas de las áreas de Citología e Inunohistoquímica.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y a la escuela de Bioanálisis.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de tesis, a mi esposo Christian, mi hijo Samuel Esteban y a mis padres

Mary y Luis por ser todos unos regalos de Dios en mi vida.

Tabla de contenido

1	RESUMEN.....	7
2	ABSTRACT.....	8
3	INTRODUCCIÓN.....	9
	CAPITULO I.....	10
4	ANTECEDENTES.....	10
5	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
5.1	Objetivo General:.....	11
5.2	Objetivos Específicos:.....	11
6	JUSTIFICACIÓN.....	12
7	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
8	HIPOTESIS.....	13
8.1	Hipótesis nula.....	13
8.2	Hipótesis alternativa.....	14
9	OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES.....	14
9.1	VARIABLES INDEPENDIENTES.....	14
9.1.1	Hipótesis 1.....	14
9.1.2	Hipótesis 2.....	14
9.2	VARIABLE DEPENDIENTE.....	14
9.2.1	Hipótesis 1.....	14
	CAPITULO II.....	18
10	MARCO TEÓRICO.....	18
10.1	Anatomía y Fisiología de la Glándula Tiroides.....	18
10.2	Histología.....	19
10.3	Fisiología.....	20
10.3.1	Captación tiroidea del Yodo.....	20
10.3.2	Oxidación del Yoduro.....	21
10.3.3	Síntesis de Tiroglobulina.....	21
10.3.4	Yodación y Acoplamiento de la tiroglobulina.....	21
10.3.5	Proteólisis, Desyodación y Secreción.....	21
10.3.6	Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas.....	22
10.3.7	Funciones de las hormonas tiroideas en los tejidos.....	22
10.3.8	Efectos fisiológicos generales de las hormonas tiroideas.....	22

10.3.9 Efectos fisiológicos específicos de las hormonas tiroideas	23
10.3.10 Regulación de la glándula tiroides	23
10.4 PATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES	23
10.4.1 PATOLOGÍA BENIGNA	23
10.4.2 NEOPLASIAS BENIGNAS.....	30
10.4.3 NEOPLASIAS MALIGNAS.....	31
10.4.4 BIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS DE LA TIROIDES.....	39
10.5 METODOS DIAGNOSTICOS	40
10.5.1 Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF).....	40
10.5.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL SISTEMA BETHESDA.....	42
10.5.3 Ultrasonido	46
10.5.4 Bloque de parafina con muestra celular	48
10.5.5 Inmunohistoquímica.....	48
10.5.6 Marcador de proliferación Ki-67	50
10.5.7 Ciclo Celular.....	51
CAPITULO III	53
11 MARCO METODOLÓGICO	53
11.1 Diseño experimental	53
11.2 Muestra	54
11.3 Aspectos Bioéticos	55
11.4 Metodología Para Recolección Y Procesamiento De Las Muestras.....	56
11.4.1 Recolección de la muestra.....	56
11.4.2 Técnica en el laboratorio	57
11.4.3 Técnica de Inmunohistoquímica	58
11.5 Criterios de Inclusión:.....	59
11.6 Criterios de Exclusión:.....	60
11.7 Criterios de Eliminación:	60
CAPITULO IV	60
12 RESULTADOS	60
12.1 Resultados del estudio de Correlación entre PAAF y bloque.	60
12.2 Resultados Del Marcador Ki67	69
CAPITULO V	71
13 DISCUSIÓN	71

CAPITULO VI.....	75
14 CONCLUSIONES.....	75
15 RECOMENDACIONES.....	75
16 BIBLIOGRAFÍA.....	77
17 ANEXOS	81
17.1 ANEXO 1.....	81
17.2 ANEXO 2.....	82
17.3 ANEXO 3.....	83
17.4 ANEXO 4.....	95
17.5 ANEXO 5.....	103

1 RESUMEN

La incidencia y prevalencia del cáncer de tiroides está en aumento a nivel mundial y en el Ecuador sobretodo en la zona andina. En ese tiempo se utilizan diferentes técnicas para el diagnóstico previo a la tiroidectomía, la prueba de oro es la punción aspiración por aguja fina con la que se hacen comúnmente extendidos citológicos, además se pueden realizar bloques celulares que nos sirven para estudios de inmunohistoquímica, como el Ki67 que es un marcador de proliferación celular.

En este estudio se utilizaron 116 muestras de punción aspiración de nódulos tiroideos de pacientes que acudieron al servicio de Imagenología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito y que cumplieron los criterios ecográficos de ser únicos, sólidos y vascularizados. De estas muestras se obtuvieron extendidos citológicos y bloques celulares que se estudiaron y diagnosticaron de acuerdo al Sistema Bethesda, obteniendo la concordancia de ambas técnicas; luego se eligieron aleatoriamente 40 muestras que fueron sometidas a la inmunotinción con Ki67.

Los nódulos tiroideos se presentaron con mayor prevalencia en el género femenino (82,8%) y en el rango de edad entre los 50 y 69 años (58,6%). La concordancia entre la punción aspiración con aguja fina y el bloque celular fue del 76.7% y el índice estadístico de Kappa fue de 0,5, que indica una concordancia moderada. El marcador Ki67 no fue útil en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos en las muestras obtenidas en este estudio, ya que su lectura fue baja en todos los casos. Las tiroiditis presentan mayor marcaje en la inmunotinción con Ki67 debido a la gran proliferación de linfocitos.

El bloque celular puede evidenciar resultados que se escapan al análisis citológico y mejorar la sensibilidad y la especificidad; adicionalmente el procesamiento y estudio del bloque celular es un método simple y que permite realizar pruebas especiales después de revisar los extendidos citológicos. Es recomendable mejorar los resultados obtenidos mediante una mayor experiencia en esta técnica diagnóstica.

2 ABSTRACT

At present the incidence and prevalence of thyroid cancer is increasing around the world, especially in the Ecuador's Andean Region where there is no direct access to the sea. Nowadays, there are a lot of techniques in order to get the diagnosis before doing the thyroidectomy. The gold standard is the puncture needle aspiration; it is used to make cytological. This study wants to prove It can be used to make cellular blocks in order to serve for immunohistochemistry studies: like Ki67 which in a cellular proliferation marker.

In this research, 116 samples of puncture needle aspiration thyroid nodules were taken from patients in the Hospital Carlos Andrade Marín in Quito. These samples accomplish with the following features: unique, solid and vascularized. As the results cytological and cellular blocks were studied and diagnosed according to Bethesda System, and obtaining concordance of both techniques. 40 samples of the total were chosen randomly and applied to Ki67.

The thyroid nodules were presented in female patients (82,8%) between 50- 69 ages (58,6%). The result between fine needle aspiration puncture and cellular block was 76,7%, and the Kappa's statistical rating was 0,5. The Ki67 marker was useless to diagnostic the type of thyroid nodules because ratings were low. Hashimoto thyroiditis show higher ratings with Ki67 due to a great lymphocytes proliferation.

The puncture needle aspiration cellular blocks can get results that cytological analysis does not show. This can improve the sensibility and specificity; furthermore, the cellular block's processing and research is a simple method which allows to do special tests after reviewing cytological. Results can be improved with a major experience to developing this technique

3 INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enfermedades tiroideas están en aumento, por lo que es necesario encontrar técnicas diagnósticas nuevas y mejorar las que ya existen, como la punción por aspiración con aguja fina que es el gold standart en diagnóstico de patologías de la tiroides.

Gracias a los avances médicos y tecnológicos hoy en día existen varios métodos que ayudan al diagnóstico de las diversas patologías que se presentan, como por ejemplo: inmunohistoquímica, citometría de flujo, FISH, CISH y pruebas a nivel molecular.

En este estudio se quiso demostrar la alta correlación diagnóstica entre el estudio de bloque celular y extendido citológico obtenidos mediante punción aspiración por aguja fina utilizando el sistema Bethesda de reportes para citología de tiroides en 116 muestras.

Adicionalmente se realizó un estudio de inmunohistoquímica en donde se quiso determinar la utilidad del marcador de proliferación Ki67 como ayuda en el diagnóstico diferencial de carcinomas en tiroides, 40 de los mismos bloques celulares que se obtuvieron para el estudio de correlación.

El estudio arrojó resultados inesperados, debido a que este estudio es pionero tanto en el Hospital Carlos Andrade Marín como en todo el Ecuador, donde se ha comenzado a trabajar con la técnica del bloque celular y la inmunohistoquímica en los mismos en pocos lugares sin embargo no hay documentación al respecto de estas técnicas. Así podemos observar que necesitamos aún de experiencia en las diferentes técnicas nuevas que nos permiten mejorar en el servicio a nuestros pacientes y la sociedad Ecuatoriana.

CAPITULO I

4 ANTECEDENTES

En la actualidad los desórdenes endócrinos están en aumento especialmente los que refieren a la glándula tiroidea en los que el 4% de la población adulta presenta un nódulo tiroideo. (Registro Nacional de Tumores, 2005)

Ecuador se encuentra entre los países en los que ha aumentado la incidencia de neoplasias tiroideas en estos últimos años según el Registro Nacional de Tumores. (Registro Nacional de Tumores, 2005)

Al existir un nódulo tiroideo se deben realizar una serie de estudios previo a un tratamiento, lamentablemente en Ecuador muchos médicos al encontrar una masa suelen dar tratamiento con hormonas tiroideas con el fin de reducir el tamaño en el caso de ser una lesión benigna; sin embargo, si el nódulo resulta ser maligno el paciente habrá perdido tiempo y la lesión podría haber progresado, por lo tanto es posible el uso de este tipo de tratamientos en el caso de que paralelamente se esté realizando el seguimiento correcto del nódulo. (Sandoval, 2010)

El procedimiento que en nuestro país los médicos aplican al encontrar un nódulo tiroideo por lo general es al inicio evaluar la función de la glándula por medio de exámenes hormonales, luego de eso se le realiza una ultrasonografía para ver las características del nódulo que sugieren o no malignidad o benignidad y finalmente se utiliza la PAAF en la que se espera el diagnóstico que permitirá conocer cuál es el paso a seguir, la PAAF puede indicar un diagnóstico, benigno, maligno, indeterminado o que no es adecuado para un diagnóstico, para esto se utiliza en la actualidad la tabla de resultados del Sistema Bethesda, en el caso de ser positivo para cáncer hay un 99% de certeza de que es un diagnóstico acertado, cuando el resultado es benigno hay 95% de certeza de que el resultado sea negativo y esto es bueno para el paciente sin embargo queda un 5% de probabilidad de que sea una neoplasia que no se detectó; en caso de que el resultado fuera de atipia de significado indeterminado hay un porcentaje entre el 20 y 30% de que sea un nódulo maligno y cuando es un resultado repetitivo el tratamiento que recibe este nódulo es de una lobectomía quirúrgica, luego se deben esperar los resultados definitivos del estudio histopatológico. Si el laboratorio dispone de estudios por congelación este se realiza en el momento mismo del acto quirúrgico. (Sandoval, 2010)

Este mismo protocolo para nódulos tiroideos es el que se está utilizando en la actualidad en el Hospital Carlos Andrade Marín desde hace varias décadas.

5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 Objetivo General:

Demostrar la alta correlación diagnóstica entre el estudio de bloque celular y extendido citológico obtenidos mediante PAAF utilizando el sistema Bethesda de reportes para citología de tiroides y determinar que el uso del marcador de proliferación Ki67 es de ayuda en el diagnóstico diferencial en bloques celulares obtenidos por PAAF mediante guía ecográfica, en los nódulos tiroideos sólidos.

5.2 Objetivos Específicos:

- Dejar implementada la técnica de bloque celular en el servicio de patología como apoyo diagnóstico al estudio citológico.
- Dejar implementado el uso de marcadores inmunohistoquímicos en el área de citología.
- Dejar implementado el uso de este marcador en el algoritmo de seguimiento en los casos atípicos y de sospecha de neoplasia.
- Dejar implementado el uso de este marcador en nódulos sólidos tiroideos, sospechosos al estudio ecográfico.

6 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de tiroides es la malignidad endócrina más frecuente sin embargo es raro en relación a otras malignidades, se presenta más en mujeres que en hombres con una relación de 4 a 1. (Chalá, 2010)

Se manifiesta normalmente entre los 20 y 50 años de edad y por encima de este rango es menos común la presencia de cáncer de tiroides en mujeres. La supervivencia es del 90% particularmente en pacientes más jóvenes de 45 años de edad. (DeLellis R.A., 2004)

En el Ecuador tenemos una incidencia que actualmente está elevándose en especial en la zona andina, de acuerdo a los informes de los registros de tumores de las provincias de Pichincha, Loja, y Azuay. (Registro Nacional de Tumores, 2005)

Actualmente el diagnóstico de cáncer de tiroides se lo diagnostica mediante la citología obtenida con punción por aspiración con aguja fina (PAAF) con ayuda ecográfica. (Registro Nacional de Tumores, 2005)

En nuestro país la utilización de marcadores tumorales es usual en la histología más no en la citología como en otras partes, por esta misma razón es considerable que se pueda usar marcadores inmunohistoquímicos en bloques celulares utilizando en este caso el marcador tumoral Ki67 en coágulos de sangre obtenidos por PAAF (punción aspiración por aguja fina) de tiroides incluidos en parafina y tratados como un tejido.

Utilizando este método sería mucho más provechosa la PAAF de tiroides de lo que ya lo es en la actualidad, porque son buenas las probabilidades de ayuda diagnóstica del bloque celular e inmunohistoquímica, sobre todo en los casos de sospecha donde la morfología citológica muchas veces no es suficiente y deja con grandes dudas en el proceder con el órgano y la lesión en cuestión.

7 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La elaboración de bloques celulares para estudios histopatológicos en nuestro medio es poco explorada; en otras partes del mundo se utiliza la PAAF en bloques celulares que se obtienen raspando el extendido celular de la placa, de centrifugación de líquidos con células suspendidas y por coagulación de muestras hemática, que es lo que vamos a usar en este estudio. (Cubero, 2004)

La utilización del bloque celular puede darnos una guía de la arquitectura del tejido puesto que en los extendidos celulares se pierde, además que nos sirve para realizar otros tipos de estudios histopatológicos en este caso la IHQ. (Cubero, 2004)

El estudio consiste en realizar bloques celulares obtenidos por PAAF y realizar IHQ en estas muestras para demostrar qué tan útil es el uso del marcador Ki67, para diferenciar los nódulos malignos y benignos, mediante observar la ausencia o presencia del marcador y ver la proliferación celular, en bloques celulares obtenidos por PAAF de nódulos tiroideos sólidos, en pacientes que acuden a su cita para ser puncionados con guía ecográfica en el área de ultrasonido del Hospital Carlos Andrade Marín.

8 HIPOTESIS

8.1 Hipótesis nula

1. La correlación diagnóstica entre bloque celular y extendido citológico en nódulos tiroideos es menor al 80%.
2. El marcador Ki67 no es útil en el diagnóstico de nódulos tiroideos en citología obtenidos por PAAF.

8.2 Hipótesis alternativa

1. La correlación diagnóstica entre bloque celular y extendido citológico en nódulos tiroideos es mayor al 80%.
2. El marcador Ki67 es útil en el diagnóstico de nódulos tiroideos en citología obtenidos por PAAF.

9 OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES

9.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

9.1.1 Hipótesis 1

- Extendido Celular
- Sistema Bethesda para informar tiroides

9.1.2 Hipótesis 2

- Utilización de Bloque Celular
- Sistema Bethesda para informar Tiroides

9.2 VARIABLE DEPENDIENTE

9.2.1 Hipótesis 1

- Bloque celular

Hipótesis 2

- Inmunohistoquímica con el marcador de proliferación Ki67.

HIPÓTESIS	VARIABLE(S)	INDICADORES	METODOLOGÍA/ TÉCNICAS
<p>La correlación diagnóstica entre bloque celular y extendido citológico en nódulos tiroideos es menor al 80%.</p>	<p>Independiente Extendido Celular Sistema Bethesda para informar tiroides Dependiente Bloque celular</p>	<p>Debe tener coloide y células foliculares</p> <p>Muestra no diagnóstica</p> <p>Resultado Benigno Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto. Neoplasia folicular o presunta neoplasia folicular.</p> <p>Diagnóstico presuntivo de cáncer.</p> <p>Resultado maligno.(Syed Z. Ali, 2011)</p>	<p>Los extendidos se realizan en el momento de la punción en mínimo 2 placas, una se fija para tinción de papanicolaou y la otra no se fija sino hasta después en metanol para teñirla con giemsa. Y luego serán leídas por las citólogas del servicio de citología, revisadas por los citopatólogos (Dra. Grecia Ochoa y por el Dr. Iván Araujo Jefe del Servicio) quienes darán diagnóstico final para la comparación con el diagnóstico de bloque celular (que se realizará en conjunto con el Dr. Iván Araujo citopatólogo jefe del</p>

			<p>Servicio)</p> <p>Para el bloque celular, se debe dejar formar el coágulo y procesar como tejido hasta realizar las placas.</p> <p>Leer las placas en microscopio siguiendo los parámetros indicados en el Sistema Bethesda. (revisado por el doctor Iván Araujo citopatólogo Jefe del servicio)</p>
HIPÓTESIS	VARIABLE(S)	INDICADORES	METODOLOGÍA /TÉCNICAS
El marcador Ki67 no es útil en el diagnóstico de nódulos tiroideos en citología obtenidos por PAAF.	<p>Independiente</p> <p>Bloque Celular</p> <p>Sistema Bethesda para informar Tiroides</p>	<p>Cantidad de 100 células mínimo en la placa</p> <p>Muestra no diagnóstica</p> <p>Resultado Benigno</p> <p>Atipia de significado incierto</p>	<p>Dejar formar el coágulo y procesar como tejido hasta realizar las placas.</p> <p>Leer las placas en microscopio siguiendo los parámetros indicados en el</p>

	<p>o lesión folicular de significado incierto. Neoplasia folicular o presunta neoplasia folicular.</p> <p>Diagnóstico presuntivo de cáncer.</p> <p>Resultado maligno.(Syed Z. Ali, 2011)</p>	<p>Sistema Bethesda. (revisado por el doctor Iván Araujo citopatólogo Jefe del servicio)</p>
<p>Dependiente</p> <p>Inmunohistoquímica con el marcador de proliferación Ki67.</p>	<p>Tener como mínimo 100 células aptas para la lectura.</p> <p>Observar la inmunotinción en el núcleo celular.</p> <p>Observar intensidad y porcentaje.</p>	<p>Uso de la técnica de IHQ con el marcador Ki67 para evidenciar la positividad o negatividad de las células a estudiar la técnica se realizará bajo la supervisión de Katty Simba tecnóloga encargada de realizar la técnica en el servicio. Y la lectura estará a cargo del Jefe del servicio y 1 patólogo más que</p>

			desconoce el propósito de la investigación.
--	--	--	---

CAPITULO II

10 MARCO TEÓRICO

10.1 Anatomía y Fisiología de la Glándula Tiroides.

Las glándulas son estructuras celulares que segregan sustancias tanto al exterior, glándulas exócrinas, como al interior al torrente sanguíneo, glándulas endócrinas; la tiroides por lo tanto es una glándula endócrina. (Geneser, 2006)

La glándula tiroides se deriva del endodermo, se origina en el suelo de la faringe como una proliferación epitelial entre el tubérculo impar y la cópula en el lugar que anteriormente había sido el agujero ciego. Se encuentra conectado al conducto tirogloso durante la migración hasta llegar a su localización definitiva delante de la tráquea. (T. W. Sadler, 2007)

Antes de la octava semana empieza a tomar forma la estructura tubular característica y entre la 12° y 14° semanas ya existen folículos con producción de coloide en su mayoría en la periferia y ya hay concentración de yodo. Además, aparecen las células interfoliculares (células C) que se derivan de la cresta neural estas se mantienen de por vida. Los folículos aumentan su tamaño y cantidad a medida que el feto crece. A la edad de 14 semanas se dice que el tiroides ya funciona. Existen pruebas que demuestran que embarazadas con hipotiroidismo mejoran su sintomatología e incluso requieren menor dosis de mantenimiento de la hormona tiroidea. Este fenómeno se debe a que las hormonas fetales compensan el déficit de la madre, en muchos casos puede verse un aumento fisiológico del tamaño de la glándula en la madre. Es una excelente muestra de la mutua relación madre-hijo. (Rey, 2007)

La tiroides ya desarrollada es una glándula impar, de color pardo rojizo y aspecto carnosos cubierta por una delgada cápsula fibroconectiva de la que salen delgados septos que penetran el parénquima dividiéndolo en pseudo-glóbulos. Se ubica en la región anterior del cuello por debajo del cartílago cricoides y se extiende hacia abajo desde el nivel de la quinta vértebra cervical hacia la primera torácica. Su peso en promedio es 25-30 gramos. Tiene forma de H o mariposa, con dos lóbulos; derecho e izquierdo, unidos por el istmo (con un promedio de 12-15mm.), que en ocasiones está ausente. Cada lóbulo mide entre 50-60 mm de longitud y tiene un polo superior y otro inferior más ancho. La región posterolateral del tiroides es ligeramente más firme que el resto de la glándula y está adherida al primer y segundo anillos traqueales por el ligamento suspensorio. La firmeza con que está pegada la glándula es responsable de los movimientos del tiroides durante la deglución, su irrigación está dada por dos arterias, la tiroidea superior que es la primera rama de la carótida externa y la tiroidea inferior originada de la subclavia y en ocasiones una arteria llamada Tiroidea media o ima (llamada así por otros autores), un vaso único que se origina del arco aórtico o de la arteria innominada, entra a la glándula por el borde inferior del istmo para irrigarlo. (Latarjet & Ruiz Liard, 2008)

La tiroidea superior suele ir acompañada del nervio laríngeo superior, con el que hay que tener cuidado en una tiroidectomía debido a que si se lesiona el nervio puede ocasionar disfonía. (Latarjet & Ruiz Liard, 2008)

El tiroides tiene una rica red linfática que convergen a nivel subcapsular drenan en los linfonodos pretraqueales, paratraqueales, pericapsulares, prelaríngeos, linfonodos de la cadena yugular interna, de la cadena del nervio laríngeo recurrente, retroesofágicos, retrofaríngeos y los mediastínicos superiores. Este último grupo tiene mayor importancia clínica en el carcinoma medular del tiroides. (Rey, 2012)

10.2 **Histología**

La glándula tiroides se encuentra recubierta por una delgada capa de tejido conectivo (una parte de la fascia visceral del cuello), separado por tejido conectivo laxo de una capa de tejido conectivo denso, unida al tejido glandular, que forma una capsula fibrosa verdadera a su alrededor. (Geneser, 2006)

Internamente se componen sobre todo de folículos separados por escaso tejido conectivo interfolicular. Los folículos están constituidos por epitelio cúbico simple que rodea un espacio lleno de una sustancia viscosa, el coloide. El tamaño de los folículos varía entre 50 micrómetros hasta 1 milímetro de diámetro. Están rodeados por una delgada membrana basal y tejido conectivo intersticial formando un reticulado a su alrededor. Los folículos tiroideos están compuestos por células foliculares y células C. (Geneser, 2006)

Las células foliculares son cúbicas, de acuerdo con el estado funcional de la glándula, poseen un núcleo redondo bastante claro, el citoplasma presenta basofilia moderada y contiene vesículas apicales que se tiñen de forma similar al coloide. (Geneser, 2006)

Las células parafoliculares o células C son grandes de núcleo excéntrico y claro y numerosos gránulos citoplasmáticos, se encuentran aisladas en pequeños grupos de 3 a 4 células nunca están en contacto con la luz del folículo más bien tienen una posición basal al epitelio folicular, y predominan en la porción central del lóbulo, producen hormona calcitonina, un polipéptido liberado por las vesículas de secreción por exocitosis. La calcitonina disminuye la concentración sanguínea de calcio, al inhibir la resorción de tejido óseo (Julio Rodriguez Costa, 1997)

10.3 Fisiología

La glándula tiroides es una glándula de secreción endócrina, que secreta 2 hormonas la tiroxina T4 y la triyodotironina T3, ambas basadas en la tirosina que es uno de los aminoácidos esenciales. (Geneser, 2006)

Es la glándula encargada de regular el metabolismo mediante la secreción de las hormonas antes mencionadas, para la fabricación de estas necesita de yodo, es la única razón por la que el ser humano necesita de este elemento, los lugares donde hay escasos de yodo en la alimentación son por lo general zonas endémicas de Bocio y en casos más severos antes de la yodización de la sal el Cretinismo Endémico en el Ecuador por lo general en la sierra y oriente. (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005) (Registro Nacional de Tumores, 2005)

10.3.1 Captación tiroidea del Yodo

El yodo se absorbe en el intestino en forma de yodo inorgánico o yoduro este es transportado por la sangre y gran parte se excreta por el sistema renal y lo demás es captado efectivamente por la tiroides. (Geneser, 2006)

10.3.2 Oxidación del Yoduro

Una vez que el yodo es captado por la tiroides se une rápidamente a la tirosina mediante un proceso de oxidación por la tiroperóxidasa (TPO) este mecanismo tiene lugar en la membrana apical de las células foliculares y en la sustancia coloidal. (Geneser, 2006) (Guyton, 2010)

10.3.3 Síntesis de Tiroglobulina

La tiroglobulina es secretada por las células foliculares hacia el coloide, cada molécula de tiroglobulina tiene entre 25 y 30 unidades de tirosina.

Se encuentra almacenada únicamente en la tiroides y no puede pasar al torrente sanguíneo de hacerlo el sistema inmunológico no la reconoce y forma anticuerpos antitiroglobulina que tienen participación en la tiroiditis inmunitaria. (Guyton, 2010) (Geneser, 2006)

10.3.4 Yodación y Acoplamiento de la tiroglobulina

Una vez oxidado el yoduro a yodo, se une rápidamente a la posición 3 de la tirosina y el resultado es una molécula de monoyodotirosina (MIT), la MIT se yoda en la posición 5 y forma la diyodotirosina (DIT) y luego 2 moléculas de DIT se acoplan para formar la tiroxina o se acoplan una MIT con una DIT para formar la triyodotironina inversa por condensación de MIT con DIT, esto se produce por transferencia de un anillo aromático que se encuentra yodado, estas reacciones se encuentran catalizadas por la yodasa. (Paredes Ramirez, 2006)

10.3.5 Proteólisis, Desyodación y Secreción

La liberación de T3 y T4 en la sangre necesita de la proteólisis de la tiroglobulina, en la superficie apical de las células foliculares se capta coloide de la luz de los folículos por endocitosis estas moléculas de coloide migran a la membrana basal de las células foliculares y se fusionan con lisosomas, las proteasas lisosómicas liberan T3 y T4 que abandonan las células, las MIT y las DIT libres no se secretan en la sangre sino que son desyodadas por la enzima desyodasa, el yodo libre se reutiliza en la tiroides para la síntesis de hormonas. (Paredes Ramirez, 2006)

10.3.6 Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas

Las hormonas de la glándula están fuertemente adheridas a proteínas plasmáticas, cuando entran a la sangre tanto la T3 como la T4 se unen de forma especial a la globulina fijadora de tiroxina y además a otras proteínas plasmáticas como la albúmina y prealbúmina fijadoras de tiroxina, aproximadamente el 99% de la T4 está unida a las proteínas plasmáticas y menos del 0,1% es hormona libre. (Geneser, 2006)

En el caso de las hormonas tiroideas los tejidos incorporan la hormona libre en los que ejerce sus efectos biológicos y es metabolizada como resultado del alto grado de unión a las proteínas plasmáticas las vidas medias de las T4 y T3 son muy largas de 7 y de 1 día respectivamente, la mayor parte de la T4 secretada por la glándula tiroidea se metaboliza a T3, aunque la mayor parte de la hormona tiroidea circulante es predominantemente T4 grandes cantidades de esta hormona son desyodadas en las posiciones 5 y 5' en los tejidos periféricos para producir T3, la mayor parte de T3 del plasma proceden de T4 desyodada de los tejidos periféricos y no de la secreción tiroidea como la mayoría de la T4 convierte a T3 y como la T3 en la célula tiene una mayor afinidad por los receptores de hormonas en el núcleo, se ha considerado que la T4 es como una pro-hormona de la T3. (Geneser, 2006)

10.3.7 Funciones de las hormonas tiroideas en los tejidos

Una vez que las hormonas tiroideas entran a la célula y se unen a receptores en el núcleo el complejo hormona-receptor se une al DNA y estimula la transcripción de un gran número de genes, esto lleva a la síntesis de numerosas enzimas que modifican el funcionamiento celular, las acciones de la T3 se producen más rápido que las de T4, como las hormonas tiroideas actúan esencialmente influyendo en la transcripción se produce una demora de varias horas antes que los efectos hormonales se hagan evidentes, estos efectos pueden durar varios días. (Guyton, 2010) (Quintana, 2011)

10.3.8 Efectos fisiológicos generales de las hormonas tiroideas

En casi todos los tejidos las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno y la producción de calor, las mitocondrias aumentan de número y de tamaño, se aumenta la superficie de la membrana mitocondrial y se eleva la actividad de las enzimas respiratorias. (Quintana, 2011)

10.3.9 Efectos fisiológicos específicos de las hormonas tiroideas

Muchos de los efectos de estas hormonas son consecuencia de la actividad metabólica. Son responsables de las siguientes funciones: mayor termogénesis y su duración porque aumentan el metabolismo basal de todo el organismo y regulan la temperatura corporal (el frío aumenta la secreción), mayor frecuencia y profundidad de la respiración, tienen efectos cardiovasculares aumentando la velocidad y la fuerza de la contracción cardíaca (aumento de la presión sistólica pero no de la presión arterial media, aumentan el volumen por minuto y sensibilizan al corazón al efecto de las catecolaminas, mayor utilización de sustratos (lípidos y carbohidratos) para la obtención de energía, aumentan la glucemia, las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo normal, tienen un importante papel en el desarrollo del sistema esquelético, los dientes, la epidermis y el sistema nervioso central en la vida gestacional y en los primeros años de vida, las hormonas tiroideas tienen efectos excitadores en el sistema nervioso, refuerzan la vigilia, la alerta y la rapidez de respuesta ante diversos estímulos e incrementa la velocidad y la amplitud de los reflejos nerviosos periféricos, mejoran la memoria y la capacidad de aprendizaje. (Guyton, 2010)

10.3.10 Regulación de la glándula tiroides

La secreción de la hormona tiroidea está regulada principalmente por las concentraciones plasmáticas de hormona tirotrópica (TSH), esta aumenta por la secreción de otra hormona hipotalámica la hormona liberadora de tirotrópica (TRH), y es inhibida por la retroalimentación de T3 y T4. (Guyton, 2010)

10.4 PATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

10.4.1 PATOLOGÍA BENIGNA

10.4.1.1 Nódulo Folicular Benigno

Conforma la mayoría de los resultados benignos, son de características similares y en terminos histológicos se clasifican como bocio nodular, nódulos hiperplásicos, nódulos

coloideos, nódulos por enfermedad de Graves y un subgrupo de adenomas foliculares de tipo macrofolicular. (Ali & Cibas, 2011)

Los nódulos foliculares benignos pueden contener diversa cantidad de coloide, células foliculares benignas, células de Hurthle y macrófagos. (Ali & Cibas, 2011)

En los casos en que la muestra tiene abundante material coloide con escasas o ninguna célula folicular se consideran nódulos foliculares benignos en cuyo caso se consigna como “signos sugerentes de nódulos coloideo” (Ali & Cibas, 2011)

Los nódulos foliculares benignos que tienen celularidad moderada pueden inducir a pensar en una neoplásia folicular pero se debe evaluar los demás criterios de agrupamiento y superposición celular así como la formación de microfóliculos. (Ali & Cibas, 2011)

La PAAF no puede diferenciar entre un bocio nodular de un adenoma macrofolicular que contiene gran cantidad de sustancia coloide, de modo que el diagnóstico se reporta como Nódulo folicular benigno. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.1.2 Enfermedad de Graves

Es un trastorno autoinmune en la que los anticuerpos se fijan a la membrana celular estimulándolas para que produzcan exceso de hormonas tiroideas. Esto trae como resultado una tiroides hiperactiva. Los médicos han sospechado por mucho tiempo que un estrés emocional severo, como la muerte de un ser querido, puede precipitar la enfermedad de Graves en algunos pacientes. El propio doctor Graves comentaba sobre eventos estresantes en la vida de los pacientes, los cuales sucedían varios meses antes del desarrollo del hipertiroidismo. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad de Graves no reportan ningún estrés en sus vidas. (American Thyroid Association, 2005)

Suele afectar a mujeres de mediana edad y genera hiperplasia tiroidea difusa, cuyo diagnóstico es clínico debido a que provoca hipertiroidismo. La mayor parte de las personas afectadas presentan hiperplasia tiroidea difusa más que nodular, por lo que el diagnóstico prescinde de la PAAF. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.1.3 Lesiones Inflamatorias

Este tipo de lesiones se presentan normalmente cuando ha existido radiación, infecciones o traumas luego de haber estado expuesta a radiación, fármacos o asociada con necrosis

tumoral. En los casos en que las lesiones son causadas por infecciones o traumas suelen ser dolorosas y molestas, pero cuando es causada por medicamentos o condiciones autoinmunes, no suele causar dolor y pasa inadvertida. (Rey, 2012)

La inflamación aguda es asociada, usualmente, a la extensión directa de lesiones en estructuras orofaríngeas, por diseminación hematogena de infecciones sistémicas o también a raíz de infección local secundaria a traumas severos. Muchas de las formas de tiroiditis pasan por 3 fases: 1) fase hipertiroidea, 2) fase hipotiroidea, 3) retorno a la normalidad. (Rey, 2012)

Las tiroiditis son un conjunto de diversos padecimientos benignos con etiologías variadas que se distinguen por la inflamación de la glándula tiroidea. Las tiroiditis se clasifican en forma práctica en tres grupos según su evolución: tiroiditis aguda, tiroiditis subaguda, la cual puede ser granulomatosa o linfocítica indolora y tiroiditis crónica, que incluye las tiroiditis de Hashimoto y de Riedel. (Jorge Luis Chirinos, 2010)

En los criterios diagnósticos citológicos se aprecian abundantes neutrófilos junto con necrosis, fibrina, macrófagos y hematíes, las células foliculares reactivas son escasas y la sustancia coloide es escasa o está ausente. (Ali & Cibas, 2011)

En ciertas ocasiones se puede observar bacterias y hongos en el fondo, sobre todo si el paciente es inmunodeficiente, en estos casos es recomendable utilizar tinciones especiales para detectar estos microorganismos. (Ali & Cibas, 2011)

CLAS / TIPO	CAUSA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DURACIÓN Y RESOLUCIÓN
TIROIDITIS DE HASHIMOTO	Enfermedad autoinmune. Anticuerpos antitiroideos	Hipotiroidismo. Casos raros de tirotoxicosis	Hipotiroidismo permanente
TIROIDITIS SUBAGUDA	Posible causa viral	Tiroides dolorosa, tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo	Resolución con función tiroidea normal. 5% con posibilidad de hipotiroidismo permanente

TIROIDITIS POSTPARTO	Enfermedad autoinmune. Anticuerpos antitiroideos	Tirotoxicosis o hipotiroidismo	Resolución con función tiroidea normal. 20% de posibilidad de hipotiroidismo
TIROIDITIS INDUCIDA POR FARMACOS	Amiodarona, litio, interferón, citoquinas	Frecuente hipotiroidismo. Rara vez tirotoxicosis	Continúa mientras se consume la droga
TIROIDITIS INDUCIDA POR RADIACIÓN	Sigue el tratamiento con yodo radioactivo o radiación externa por otros cánceres	Ocasionalmente tiroides dolorosa, hipotiroidismo leve	La tirotoxicosis es transitoria. El hipotiroidismo es usualmente permanente
TIROIDITIS AGUDA, TIROIDITIS SUPURATIVA	Bacterias son la causa más frecuente, aunque cualquier agente infeccioso puede causarla	Tiroides doloroso, fiebre, síntomas generales	Resolución después del tratamiento de la infección. Puede causar hipotiroidismo leve

10.4.1.4 Tiroiditis Aguda Supurativa

La tiroiditis aguda supurativa es una condición poco común, ya que la glándula tiroidea es relativamente resistente a las infecciones, debido a su alto contenido de yodo, el cual ejerce un efecto bactericida, así como a su amplia irrigación sanguínea y drenaje linfático, y al hecho de estar capsulada, quedando así, separada de otras estructuras del cuello. En los casos en que se presentan infecciones tiroideas, en especial cuando se hacen recurrentes, se justifica el descartar de algún factor desencadenante, como es la presencia de una anomalía congénita, fundamentalmente una fístula parafaríngea del seno piriforme. (Jorge Luis Chirinos, 2010)

Los pacientes susceptibles a infecciones normalmente han presentado alguna patología previa del tiroides como nódulos, quistes u otras anomalías, fístulas cutáneas secundarias a quiste tirogloso, etc. Adicional existen otras condiciones que predisponen al paciente a las infecciones en la tiroides como: infecciones dentales graves por ejemplo el absceso periapical de un molar inferior, tener una condición previa que debilite al sistema inmune como el VIH-SIDA, trasplante de órgano sólido, quimioterapia, cáncer etc. (Rey, 2012)

10.4.1.5 Tiroiditis Subaguda

Dentro de este grupo se conocen tres tipos de tiroiditis:

- Tiroiditis granulomatosa subaguda de Quervain
- Tiroiditis subaguda linfocítica no dolorosa
- Tiroiditis postparto (Rey, 2012)

La tiroiditis subaguda tiene el mismo curso clínico que la tiroiditis no dolorosa y la tiroiditis del post-parto, con la diferencia que no hay presencia de síntomas de dolor de la tiroides. El dolor tiroideo en pacientes con tiroiditis subaguda generalmente se presenta igual que la fase tirotóxica, temporalmente (1 a 3 meses). Sin embargo, no todos los pacientes con dolor tiroideo necesariamente tendrán tirotoxicosis. (American Thyroid Association, 2012)

También llamada de Quervain es un proceso inflamatorio autolimitado, de remisión espontánea, aunque la recurrencia es común, incluso hasta 20 años después del episodio inicial. (Rey, 2012)

10.4.1.6 Tiroiditis de Riedel

Es el tipo más infrecuente de tiroiditis, es una enfermedad inflamatoria crónica rara que provoca fibrosis glandular progresiva que se extiende a los tejidos blandos del cuello e incluso del tórax superior. (Rey, 2012)

La citología no suele tener rendimiento diagnóstico debido a la fibrosis y baja cantidad de células foliculares por lo que las muestras suelen ser inadecuadas.

Por lo que la confirmación requiere de un estudio histopatológico por la semejanza a un tumor maligno sobre todo cuando se observa por RMN o TAC. (Rey, 2012)

10.4.1.7 Tiroiditis linfocitaria (de Hashimoto)

Es una enfermedad autoinmune que está asociada a anticuerpos circulantes frente a la tiroglobulina, la tiroperoxidasa (antígeno microsomal), el antígeno coloideo y las hormonas tiroideas. (Ali & Cibas, 2011)

Se presenta más en mujeres que en hombres y puede ocurrir en cualquier edad pero tiene su incidencia entre los 40 y 50 años de edad. (Rey, 2012)

Es la principal causa de hipotiroidismo. El examen físico permite demostrar una glándula firme, no dolorosa, que puede estar fija a estructuras adyacentes aunque no como lo hace la tiroiditis de Riedel. (Rey, 2012)

Las personas con tiroiditis de Hashimoto tienen más riesgo de desarrollar un linfoma maligno de la glándula tiroides. (Rey, 2012)

En la citología se observa gran cantidad de linfocitos polimorfos acompañados de células de Hürthle, aunque la fibrosis avanzada o la presencia de material hemático pueden disminuir la celularidad real. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.1.8 Bocio dishormonogenético

Corresponde a los desórdenes hereditarios totales o parciales que involucran alguno de los pasos de la biosíntesis hormonal tiroidea, por lo general se hereda en forma autosómica recesiva con una relación mujer – hombre de 1:1. El común denominador de este grupo es el desarrollo de bocio desde el nacimiento o años más tarde. (Rey, 2012)

Macroscópicamente el tiroides esta aumentado de tamaño, con multinodularidad, asimetría, fibrosis, focos de hemorragia y degeneración quística. (Rey, 2012)

Microscópicamente la fibrosis es un hallazgo común que en varias instancias distorsiona los bordes nodulares y da a lugar a imágenes que simulan infiltración capsular. Existe una marcada variación celular con varios patrones histológicos, predominando el folicular y el sólido. (Rey, 2012)

La atipia celular es otro rasgo importante del bocio dishormonogenético. Los núcleos están aumentados de tamaño, hipercromáticos e irregulares, y no es raro observar núcleos vesiculares. (Rey, 2012)

El diagnóstico diferencial debe plantearse con: carcinoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma pobremente diferenciado (insular), medular, adenoma folicular, adenoma fetal y bocio multinodular. (Rey, 2012)

10.4.1.9 Bocio multinodular

El bocio es un aumento del volumen de la glándula tiroides debido a episodios recurrentes de hiperplasia e involución combinada. Puede ser no toxico o puede inducir tirotoxicosis o tener una función tiroidea disminuida produciendo bocio hipotiroideo. (Rey, 2012)

El bocio puede ser resultado de una serie de alteraciones que van desde la deficiencia de yodo a anticuerpos contra el receptor de TSH, resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas, adenomas del hipotálamo, de la hipófisis o de tumores productores de gonadotropina coriónica humana. (Rey, 2012)

El bocio es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 4:1; la causa más común es la deficiencia de yodo. (Ali & Cibas, 2011)

Macroscópicamente el tiroides se encuentra aumentado de tamaño, las superficies abollonadas con vascularidad prominente. La capsula esta adelgazada pero intacta. Al corte se observan varios nódulos delimitados por capsula conectiva, aunque algunos no son encapsulados. (Rey, 2012)

Microscópicamente el aspecto es muy variable, lo más frecuente es aquel donde existe un predominio de folículos dilatados con células foliculares de núcleo picnótico. En ocasiones se pueden encontrar papilas que se proyectan hacia el lumen del folículo y tienden a producir confusión con el carcinoma papilar. Algunos nódulos están tapizados por epitelio metaplásico oncocítico. (Rey, 2012)

La hiperplasia nodular coloidea puede ser muy difícil de diferenciar de un nódulo hiperplásico o de un adenoma. (Rey, 2012)

El diagnóstico diferencial incluye: carcinoma papilar, carcinoma folicular, tiroiditis de Hashimoto, carcinoma anaplásico, etc. (Rey, 2012)

10.4.2 NEOPLASIAS BENIGNAS

10.4.2.1 *Adenoma folicular*

Son típicamente masas discretas y solitarias. Con raras excepciones derivan del epitelio folicular. Tiene una gran variedad de patrones arquitecturales, por lo que reciben varias denominaciones:

- Adenoma macrofolicular: tiene folículos aumentados de tamaño similares a los de la hiperplasia modular
- Microfolicular: con folículos más pequeños que los del parénquima vecino.
- Trabecular / solido: tiene pocos o ningún folículo.
- Adenoma normofolicular: recuerda al tejido tiroideo normal. (Ali & Cibas, 2011) (Rey, 2012)

Existen también los adenomas oncocíticos donde la mayoría de las células que lo forman son células de Hürthle.

Otros adenomas que se presentan raramente son:

- Adenoma de células claras.
- Adenolipoma.
- Adenocondroma. (Novelli, 2007) (Rey, 2012)

Clínicamente los adenomas foliculares pueden ser difíciles de diferenciar de los nódulos dominantes de hiperplasia folicular o de carcinoma folicular. (Rey, 2012)

Está claro que los adenomas no son precursores de cáncer excepto en raras ocasiones. Aunque la gran mayoría de los adenomas no son funcionantes, una pequeña proporción produce hormonas tiroideas y causan tirotoxicosis clínicamente aparente. (Rey, 2012)

No es posible diferenciar un adenoma folicular de un carcinoma folicular con el material obtenido por PAAF, debido a que es necesario ver la invasión capsular y vascular que solo se puede observar mediante el estudio histopatológico. (Rey, 2012)

10.4.3 NEOPLASIAS MALIGNAS

10.4.3.1 Carcinoma papilar

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente de la glándula, representa aproximadamente el 80% de todos los tumores malignos de la tiroides. Puede afectar a personas de todas las edades con una incidencia máxima entre los 20 y 40 años, tiene predilección por el género femenino con una relación de 3:1 comparado con hombres (Ali & Cibas, 2011)

Entre los factores de riesgo que predisponen a presentarlos se encuentra la radioterapia cervical externa durante la niñez, la radioterapia ionizante, los factores genéticos y la hiperplasia nodular. (Ali & Cibas, 2011)

Por lo general tiene buen pronóstico y es poco frecuente que sea causal de muerte. (Ali & Cibas, 2011)

Aproximadamente entre el 4% y 8% de todas las PAAF arrojan un resultado maligno y la mayoría son carcinomas papilares.

Algunos son encapsulados; otros infiltran el parénquima adyacente y poseen límites mal definidos. Las lesiones pueden contener áreas de fibrosis y calcificaciones y, a menudo, son quísticas. (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005)

Al estudio histopatológico se pueden observar papilas ramificadas con un tallo fibrovascular sobre el que se disponen las células epiteliales cúbicas en una o en varias capas, al contrario que las lesiones papilares hiperplásicas, las papilas neoplásicas son más complejas tienen un denso tejido fibrovascular central. (Rey, 2012)

Los núcleos de las células contienen cromatina finamente dispersa, lo que se traduce en un aspecto ópticamente claro o vacío, que se los denomina cristal esmerilado o en ojo de Annie la huérfana; la existencia de hendiduras en su núcleo pero siempre en su eje mayor también son indicativos de un carcinoma papilar sin embargo también pueden encontrarse en otras patologías como tiroiditis de Hashimoto, hiperplasia adenomatosa y difusa, adenomas foliculares, especialmente en el tumor trabecular hialinizante. Otro hallazgo de

gran importancia son los cuerpos de psammomas, que se encuentran en los ejes de las papilas, el estroma tumoral fibroesclerótico, en los vasos linfáticos, pero nunca en el lumen folicular (Rey, 2012)

10.4.3.2 Variantes del carcinoma papilar

Cierta proporción de los carcinomas papilares de tiroides pueden presentar tanto variantes estructurales como cuadros citológicos diferentes del convencional mostrando citoplasmas inusuales o fondos diferentes, sin embargo siempre presentan las mismas alteraciones nucleares. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.2.1 Variante Folicular

En esta variante las células neoplásicas se encuentran dispuestas en grupos que forman microfóliculos, por lo general las características nucleares que indican un carcinoma papilar (hendiduras, inclusiones citoplasmáticas, sobre posición nuclear y claridad nuclear) son muy sutiles, y se observan por sectores lo que muchas veces dificulta el diagnóstico con otras lesiones de aspecto folicular. (Ali & Cibas, 2011) (DeLellis R.A., 2004)

10.4.3.2.2 Variante Macrofolicular

Esta variante presenta las células foliculares formando macrofóliculos en más del 50%, por lo general se encuentran distribuidos en plancha en monocapa de epitelio atípico o fóliculos de distintos tamaños, al igual que en la variante folicular las características propias del carcinoma papilar son sutiles.

Al parecer es menos agresivo que el carcinoma papilar clásico. (Ali & Cibas, 2011) (Rey, 2012)

10.4.3.2.3 Variante Quística

Presenta predominio de quistes que contienen un líquido fluido, abundantes histiocitos y células tumorales multivacuoladas. (Rey, 2012) (Ali & Cibas, 2011)

Las células neoplásicas generalmente se encuentran dispuestas en pequeños grupos de bordes irregulares, es posible que estén también en planchas, papilas o folículos, en algunos casos también las células neoplásicas adoptan un aspecto histiocitoide, se observan macrófagos con hemosiderina, las características nucleares no son iguales al del carcinoma papilar clásico, porque la cromatina que es fina y purulenta no es tan evidente debido a la degeneración celular. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.2.4 Variante Oncocítica

Presenta los cambios nucleares parte del carcinoma papilar, pero está compuesto principalmente por células oncocíticas, puede presentar un patrón de crecimiento folicular o papilar, en algunas ocasiones ambas. (Ali & Cibas, 2011)

Suele ser encapsulados o bien delimitados y rara vez tienen crecimiento infiltrativo. (Rey, 2012)

Su diagnóstico diferencial incluye las neoplasias de células de Hürthle y la variante de células altas del carcinoma papilar, por lo que hay que poner atención en las características típicas del carcinoma papilar, donde las células oncocíticas no son más altas que anchas, siendo esta una diferencia importante con el carcinoma de células altas. (Ali & Cibas, 2011)

El pronóstico es similar al carcinoma papilar convencional, aunque su capacidad de captar yodo radioactivo es reducido por lo que tienen una respuesta menor a esta terapia. (Rey, 2012)

10.4.3.2.5 Variante de Células Altas

Se caracteriza por células columnares dos veces más altas que anchas, con un citoplasma intensamente eosinófilo revistiendo las estructuras papilares. (Ali & Cibas, 2011)

Es una forma agresiva de carcinoma papilar que afecta principalmente a personas mayores por lo general a hombres. Con frecuencia son lesiones grandes y tienen un peor pronóstico dada su alta tasa de extensión extratiroidea, recurrencia local y metástasis. (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005)

Los carcinomas de células altas se caracterizan por tener las papilas tapizadas por una única capa de células altas. (Ali & Cibas, 2011)

Al estudio citológico son muy celulares, con células elongadas. Faltan las hendiduras nucleares y el típico aspecto claro del núcleo en muchas células por lo que se debe tomar en cuenta que las características típicas de carcinoma papilar deben estar presentes en al menos el 50% de las células para ser considerado una variante de este. (Rey, 2012)

Este tumor está asociado a metaplasia o diferenciación escamosa, lo que debe tomarse en cuenta para diferenciarlo de la transformación anaplásica, donde se acompaña del mayor pleomorfismo nuclear, necrosis, invasión estromal y vascular y frecuentes mitosis (Rey, 2012)

10.4.3.2.6 Variante de Células Columnares

Es una variante bastante rara de carcinoma tiroideo. Está considerada entre las 4 variantes de carcinoma papilar con peor pronóstico. (Rey, 2012)

Sus células son cilíndricas de núcleo ovalado, hipercromático y estratificado con vacuolas citoplásmicas supranucleares o infranucleares. (Ali & Cibas, 2011)

Las hendiduras e inclusiones nucleares no son tan habituales. La cromatina puede variar desde clara hasta granular gruesa. (Rey, 2012)

Por lo general las células están dispuestas en papilas, pero también se observan trabéculas y folículos. (Ali & Cibas, 2011)

Su diagnóstico diferencial es con las neoplasias colorrectales o carcinoma endometrial, pero esta variante del carcinoma papilar expresa tiroglobulina, TTF-1 y CDX2. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.3 Carcinoma Folicular

Es parte del grupo de tumores bien diferenciado de tiroides, es la segunda neoplasia maligna más común en esta glándula. Representa entre el 10% y 15% de las neoplasias malignas de tiroides. (Ali & Cibas, 2011)

Se define como un tumor maligno epitelial que muestra diferenciación folicular y ausencia de las características nucleares típicas del carcinoma papilar. (Rey, 2012)

Tiene mayor incidencia en las mujeres con una relación 3-4:1, aunque en el hombre tiene peor pronóstico. (Rey, 2012)

La incidencia del carcinoma folicular es muy alta en áreas con deficiencia de yodo.

Citológicamente no existen criterios seguros de malignidad, porque es su forma de diagnosticar es mediante la observación de la invasión capsular y vascular, por lo tanto el diagnóstico preoperatorio de carcinoma folicular por PAAF es imposible. (Ali & Cibas, 2011)

Se presenta, usualmente como un nódulo solitario, asintomático e intratiroideo.

Los carcinomas foliculares tienen poca tendencia a invadir los linfáticos; por lo que los ganglios linfáticos de la región están rara vez afectados, sin embargo la invasión vascular es común con diseminación a hueso (vertebras cráneo y pelvis), pulmones, hígado y otros lugares. (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005)

El carcinoma folicular se divide en dos variantes principales más de diferente pronóstico:

1. Carcinoma folicular invasor
2. Carcinoma folicular mínimamente invasor.
 - Con solo invasión capsular
 - Con invasión vascular menor (≤ 4 focos)
 - Con invasión vascular amplia (≥ 4)

Para los clínicos se debe informar con o sin invasión vascular. Los que resultan con invasión vascular se someten a tiroidectomía total. (Rey, 2012)

10.4.3.4 Carcinoma De Células De Hürthle

Las células de Hürthle son células foliculares modificadas que originan tumores benignos y malignos. (Novelli, 2007)

Las células de Hürthle son grandes, poligonales y eosinófilas, con núcleos pleomórficos hipercromáticos y con un citoplasma acidófilo, con un fino granulado, que representan abundantes mitocondrias. (Novelli, 2007)

Los tumores de células de Hürthle son acúmulos encapsulados de este tipo celular.

En 1988 la Organización Mundial de la Salud formalmente clasificó a los carcinomas de células de Hürthle como una variante de carcinoma folicular de tiroides. Hasta este momento, en la literatura, los carcinomas de células de Hürthle continúan clasificados como una variante de las neoplasias foliculares; sin embargo, esto está empezando a

cambiar debido a que estos tumores son generalmente más agresivos, metastizan con más frecuencia y responden menos a la terapéutica con I131. (Novelli, 2007)

10.4.3.5 Carcinoma tiroideo poco diferenciado

Tiene un grado de agresividad que está entre los carcinomas diferenciados y los indiferenciados. Es una neoplasia poco frecuente que representa entre el 4% y 7% de los tumores malignos de la glándula tiroides.

Este tumor suele manifestarse cuando se encuentra en estadios muy avanzados, provoca recidiva local y suele hacer metástasis a los ganglios linfáticos regionales, hacia pulmones y hueso. La sobrevida a 5 años de aproximadamente 50%. (Ali & Cibas, 2011)

El carcinoma poco diferenciado se origina a partir de las células foliculares y presenta un tipo de crecimiento insular, sólido o trabecular. La variante clásica carece de alteraciones nucleares características del carcinoma papilar, y es posible diferenciarlo de este tipo debido a la presencia de mitosis, necrosis y núcleos pequeños e irregulares. (Rey, 2012)

La variante clásica de este tumor es de tipo insular rodeado por estructuras fibrovasculares. Se observa una población uniforme de células foliculares que contienen escaso citoplasma con formas plasmocitoides. (Rey, 2012)

Las células malignas tienen un alto índice núcleo-citoplasma y atipia nuclear en diversos grados. (Ali & Cibas, 2011)

A menudo son diagnosticados como “presunta neoplasia folicular”, por lo que el diagnóstico certero lo da el estudio histopatológico. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.6 Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

Se derivan del epitelio tiroideo folicular. Los carcinomas anaplásicos son tumores muy agresivos, con un índice de mortalidad de aproximadamente el 100%, la mayor parte de los pacientes fallece víctima de este tumor en un lapso de 6 meses a 1 año desde el diagnóstico inicial. (Ali & Cibas, 2011) (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005)

Es infrecuente que afecte a personas menores de 50 años y tienen preferencia por las mujeres. Casi la mitad de los pacientes tienen una historia de bocio multinodular, mientras el 20 % de los pacientes con estos tumores presentan una historia de carcinoma

diferenciado y el otro 20% a 30% tienen un tumor tiroideo diferenciado, concurrente, frecuentemente un carcinoma papilar, por lo que, normalmente se derivan frecuentemente de un carcinoma mejor diferenciado, originado en el epitelio folicular, debido a la pérdida del gen supresor de tumor P53. (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005) (Rey, 2012)

Los pacientes presentan la glándula tiroides agrandada por la presencia de una masa de consistencia dura, de crecimiento rápido en la mayoría de los casos. El aumento del tamaño del cuello se debe a un importante crecimiento del tumor, que puede deberse a fibrosis reactiva o a otras causas y que infiltra las estructuras extratiroides. (Ali & Cibas, 2011)

La mitad de los pacientes que tiene un carcinoma indiferenciado de tiroides presentan compresión considerable de las estructuras del cuello que puede provocar disnea, disfagia, disfonía y dolor. (Ali & Cibas, 2011)

Puede haber adenopatías o metástasis a distancia principalmente a pulmones. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.7 Carcinoma Medular de tiroides

Son neoplasias neuroendócrinas que derivan de las células parafoliculares o también llamadas células C que son productoras de calcitonina.

Representa aproximadamente el 7% de todos los carcinomas de la tiroides, y puede presentarse de forma esporádica hereditariamente. (Ali & Cibas, 2011)

Los pacientes normalmente consultan por un nódulo tiroideo no doloroso.

Puede presentarse a cualquier edad incluso a partir de los 2 años de edad. Es un tumor agresivo que se disemina por vía hemática y linfática. Las metástasis suelen localizarse en ganglios linfáticos cervicales, los pulmones, el hígado, los huesos, y las glándulas suprarrenales. (Rey, 2012)

Es de difícil diagnóstico ya que hay muchas variantes dentro de este: el carcinoma medular puede ser papilar o pseudopapilar, glandular, gigantocelular, fusocelular, de células pequeñas y semejante al paraganglioma, oncocítico, de células claras, semejante a un angiosarcoma, escamocelular, productor de melanina y anficrino. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.8 Otros Tumores

10.4.3.8.1 Carcinoma Escamoso

Es un tumor raro, representa menos del 1% de los carcinomas de la tiroides. Afecta a las personas mayores entre los 60 y 70 años aproximadamente, es más frecuente en mujeres y tiene mal pronóstico. Suelen aparecer cuando existe alguna enfermedad tiroidea de larga duración. (Rey, 2012)

Está compuesto por células con diferenciación escamosa.

Su sintomatología es similar a la del carcinoma anaplásico, con un crecimiento rápido y por su volumen suele comprimir o invadir estructuras cervicales vecinas. (Ali & Cibas, 2011)

La citología es muy celular, muestra células escamosas, necrosis, detritus y hemorragia, su diagnóstico diferencial es con las metástasis de algún órgano cercano. (Ali & Cibas, 2011)

10.4.3.8.2 Tumores metastásicos

Rara vez las metástasis tiroideas pueden ser la primera manifestación de un tumor maligno alejado en un órgano lejano. (Rey, 2012)

Las estructuras cercanas que pueden comprometer la tiroides son: esófago, faringe, laringe, mediastino y ganglios linfáticos cercanos, sin embargo los órganos que metastizan con mayor frecuencia la tiroides son los de pulmón, mama, piel (melanoma), colon y riñón. La incidencia de las metástasis tiroideas difiere entre las series quirúrgicas y autopsias, hasta el 10% de las autopsias de personas que han muerto por causas oncológicas han mostrado metástasis tiroideas. (Rey, 2012)

Los carcinomas por lo general se manifiestan de 3 formas diferentes, pueden generar:

- Múltiples nódulos pequeños aislados (de menos de 2cm)
- Nódulos únicos de gran tamaño.
- Compromiso difuso.

Cuando los nódulos son pequeños las células neoplásicas se entremezclan con las células foliculares propias de la tiroides, y cuando son nódulos grandes por lo general no ocurre

eso, aunque siempre es bueno que en el pedido del estudio consten los antecedentes del paciente. (Rey, 2012)

10.4.3.8.3 Linfomas

El linfoma primario de tiroides (LPT) es una entidad poco frecuente, representando sólo un 2 a 5% de todas las neoplasias malignas de tiroides y de 1 a 2,5% de todos los linfomas. El LPT incluye un amplio espectro de subtipos histológicos. La mayoría de los LPT corresponden a linfoma no-Hodgkin de células B3. (Ali & Cibas, 2011)

La glándula tiroides no contiene tejido linfoide nativo. El tejido linfoide intratiroideo aparecen varias condiciones patológicas, las más evidentes en el curso de patología tiroidea autoinmune, como es el caso de la tiroiditis crónica de Hashimoto. Un porcentaje significativo de los LPT asientan sobre una tiroiditis autoinmune de base (Rey, 2012).

El linfoma primario de tiroides, dado su polimorfismo debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes con bocio de rápido crecimiento. (Chiganer & et all, 2008)

El tratamiento suele ser quirúrgico, en la mayoría de los casos para lograr la confirmación diagnóstica, combinado posteriormente con ciclos de quimioterapia, asociada o no a radioterapia local. El pronóstico y la evolución dependen del grado de extensión y del estadio del tumor en el momento del diagnóstico. (Cordero-Diez, 2005)

10.4.4 BIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS DE LA TIROIDES

La estimación de la actividad proliferativa ha emergido para lograr una mayor aproximación en la determinación de la agresividad, progresión y potencial metastásico de gran variedad de neoplasias. Dentro del este campo contamos con el estudio de la actividad proliferativa mediante el uso de anticuerpos monoclonales para varios componentes de las células proliferantes. Para este fin el Ki67 es un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno presente dentro del núcleo de todas las células proliferantes,

pero está ausente en el núcleo de las células quiescentes. El MIB-1 es un análogo del ki-67 pero resistente al formol. (Almudévar, 2000)

El gen p53 es un gen supresor, el cual codifica una proteína de 53 kd que interviene en el control del ciclo celular y de la replicación y reparación del DNA. Las proteínas p53 mutadas se acumulan en el núcleo de las células tumorales, siendo fácilmente identificables mediante técnicas inmunohistoquímicas utilizando anticuerpos monoclonales anti-p53. (Almudévar, 2000)

El gen bcl-2 es uno de los genes implicados en el control genético de la apoptosis junto con p53 y c-myc. Codifica una proteína de 25Kd localizada en las membranas mitocondriales, retículo endoplásmico y envoltura nuclear, la cual puede ser mostrada inmunohistoquímicamente en tejidos parafinados. La expresión excesiva de la proteína codificada por el oncogén bcl-2 provoca la inhibición de la apoptosis, aumentando la probabilidad de generación de células cancerosas. (Almudévar, 2000)

Los tres miembros de la familia de genes ras (H-ras, K-ras, N-ras), codifican proteínas con pesos moleculares de 21000 daltons (p21), las cuales están estrechamente relacionadas unas con otras, tanto estructuralmente como funcionalmente. (Almudévar, 2000)

La proteína Ras participa en la transducción de la señal proliferativa inducida por los factores de crecimiento. Los genes ras están implicados en el control de crecimiento y de la diferenciación celular. (Almudévar, 2000)

10.5 METODOS DIAGNOSTICOS

10.5.1 Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF)

Su inicio lo discuten porque unos autores afirman que lo tuvo en 1938 en Uruguay con los doctores: Pedro Paseyro, Piaggio Blanco y Oswaldo Grosso, y otros que fue en Estados Unidos con los doctores Martin y Ellis que publicaron sus primeros resultados de la técnica en 1930. Sin embargo la experiencia de Paseyro publicada en 1948 en citología tiroidea es considerada como pionera en la literatura mundial. Actualmente se realiza de forma sistemática y en todo el mundo para la valoración de los nódulos tiroideos y del parénquima tiroideo en general de diagnóstico no invasivo y en ocasiones terapéutica. (Paseyro, 2012) (Rey, 2012) (Blando, 2011)

Su principal utilidad es la de obtener en pocos minutos datos valiosos para el diagnóstico de la enfermedad de la glándula, es decir, hacer diagnóstico positivo de que enfermedad se trata. Además permite diferenciar entre varias afecciones de presentación similar, seguir la evolución de algunas de ellas, evacuar quistes, indicar cuan amplia debe ser una intervención operatoria y evitar intervenciones innecesarias. Su material también puede ser objeto de estudios especiales en casos de infecciones o de enfermedades malignas. (Lacruz, 2009)

La citología aspirativa de tiroides se considerada una poderosa herramienta diagnóstica que ofrece el mejor valor predictivo en la evaluación prequirúrgica tiroidea. (Lacruz, 2009)

Consiste en la punción de un órgano con un aguja de determinado calibre y longitud según el órgano requerido para la punción, posteriormente se analiza citológicamente el material extraído. Se realiza en pacientes seleccionados previamente por la consulta. En el caso de tiroides por lo general el médico que discrimina a los pacientes para punción es el endocrinólogo. La citología obtenida por PAAF permite conocer si una alteración es benigna, inflamatoria, infecciosa, tumoral entre otras. (Mapfre, 2012)

En tiroides la PAAF es una excelente herramienta de diagnóstico en general de todas las patologías tiroideas. El rendimiento es muy alto en el diagnóstico del Carcinoma Papilar con un 1% de falsos positivos y 2% de falsos negativos. (Zamorano Carlos, 2011)

Por criterios técnicos y falta de evidencia de largo plazo en muchos estudios y por experiencia, es cuestionable puncionar nódulos menores a 5 mm siendo recomendable en estos casos observar su evolución, pero hay casos de estos pequeños nódulos donde si se realiza la PAAF pero previo debe haber existido una evaluación ecográfica que considere necesaria la punción, de estos existen casos de haberse encontrado citológicamente con microcarcinomas papilares. (Drs. Hernán González D., 2006)

Actualmente la PAAF se realiza con ayuda del ultrasonido, la introducción de la ecografía para guiar la punción por aspiración con aguja fina fue incorporada propiamente en la década de los 80. La PAAF bajo guía ecográfica es un procedimiento simple, seguro y que puede ser realizado fácilmente en pacientes ambulatorios. La guía ecográfica aumenta la precisión del estudio porque puede hacer una clasificación del nódulo que se va a puncionar, esta nos ayuda a conocer el tamaño del nódulo si este es único o múltiple, si es quístico o sólido, si es encapsulado o no, si tiene tabiques en su interior, nos ayuda a ver la ecogenicidad, si posee microcalcificaciones o calcificaciones o si no las tienes y nos

permite ver la vascularidad tanto interna como periférica del nódulo, incluso es posible llegar a puncionar nódulos más profundos, pequeños y que se encuentran cerca de vasos importantes debido a que el ultrasonido nos indica la localización exacta del nódulo o la zona que debemos puncionar, por lo tanto toda esa información nos permite realizar una mejor punción y hacernos una idea anterior de lo que podemos esperar en el resultado final. (Tiroides.net, 2011) (Blando, 2011)

10.5.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL SISTEMA BETHESDA

10.5.2.1 Muestra no diagnóstica o insatisfactoria (I)

Se considera que la muestra no es adecuada cuando no presenta suficiente coloide de buena calidad, ni elementos celulares suficientes, si la muestra no tiene al menos 6 grupos de 10 células foliculares cada uno bien conservadas y bien coloreadas. Las células foliculares no están bien fijadas o coloreadas o se encuentran encubiertas con material hemático. (Ali & Cibas, 2011)

La evaluación de la aceptabilidad de la muestra constituye un paso esencial para interpretar el material obtenido mediante PAAF puesto que revela el grado de certeza con que se puede confiar en el resultado de la muestra. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.2 Resultado Benigno (II)

La mayoría de las citologías tienen resultado benigno (65% de los casos). Los resultados benignos suelen ser nódulos foliculares benignos por ejemplo nódulo adenomatoide, nódulo coloide etc, y también tiroiditis tanto linfocitarias (de Hashimoto) como tiroiditis granulomatosa (subaguda) u otros diagnósticos menos frecuentes. El porcentaje de riesgo de cáncer en un diagnóstico benigno está entre el 0% y el 3% y la conducta habitual es el seguimiento clínico del paciente. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.3 Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto (III)

Es la clasificación de lesión indeterminada, se asigna a aquellas lesiones que no presentan características benignas ni malignas definidas, es una categoría que suele causar confusión debido a la subjetividad por la forma en que se interpreta e informa y sobre todo cuando la incertidumbre tiene que ver con las neoplasias foliculares.

Esta categoría está reservada para las muestras que presentan un grado de atipia estructural o nuclear en sus células que no es suficiente para ser catalogadas como presuntas neoplasias foliculares o presunto tumor maligno. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.4 Neoplasia folicular y presunta neoplasia folicular (IV)

Este término muy amplio se lo utiliza para informar desde “lesión folicular”, “proliferación folicular” y “muestra indeterminada”, y hasta términos más específicos como “descartar una neoplasia folicular”, “presunta neoplasia folicular”, “sugerente de neoplasia folicular” y más concluyente “neoplasia folicular”; toda esta variedad se debe a que en la citología la hiperplasia nodular, el adenoma folicular y el carcinoma folicular tienen características que en la citología no se pueden discernir y dar un diagnóstico certero.

Lo que se encuentra son células foliculares anómalas que por lo general se encuentran formando agrupamientos y/o microfóliculos.

El diagnóstico definitivo lo da la lobectomía y su histopatología donde se debe observar si existe o no invasión capsular o vascular. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.5 Neoplasia folicular de células de Hürthle y presunta neoplasia folicular de células Hürthle (IV)

Este término se emplea para denominar un material aspirado de celularidad aceptable que está compuesto por células de Hürthle únicamente. Quedan excluidas de esta categoría las células oncocíticas que tienen características nucleares que se asemejan al del carcinoma papilar. (Ali & Cibas, 2011)

En el caso de los carcinomas de células de Hürthle no se los ubica dentro de esta categoría debido a que aunque la PAAF es muy sensible a lo que respecta a la detección de los carcinomas de células de Hürthle, tiene una especificidad baja: la mayoría de los nódulos

cuyo diagnóstico mediante PAAF es neoplasia folicular de células de Hürthle o presunta neoplasia folicular de células de Hürthle son benignos, porque los adenomas de células de Hürthle superan en número a los carcinomas, por lo tanto solo tras la recesión quirúrgica se puede definir la clasificación histológica. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.6 Carcinoma Folicular

Citológicamente no es posible diagnosticarlo debido a que para hacerlo es necesario ver la invasión capsular y vascular, por lo tanto el diagnóstico definitivo lo da el estudio histopatológico. (Ali & Cibas, 2011)

En la citología este carcinoma se encierra en la categoría VI debido a que según las características citológicas que pueden sugerirlo, no pueden asegurar que sea así. Por esta razón se lo pone como neoplasia folicular o presunta neoplasia folicular de esta manera el paciente entrará a realizarse una lobectomía que confirmará o no el diagnóstico como carcinoma folicular. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.7 Diagnóstico presuntivo de cáncer (V)

se considera que el extendido es “Presuntivo de tumor maligno” cuando presenta algunas características malignas principalmente de carcinoma papilar de tiroides, que permite presumir el diagnóstico maligno pero no bastan para confirmarlo. Puede suceder que algunos extendidos no contengan la cantidad suficiente de células o no sean de calidad adecuada para definir el diagnóstico. En estos casos, motiva de incertidumbre diagnóstica la intención de muestras insuficientes o los problemas de conservación, las variantes poco frecuentes de carcinomas papilares y medulares de tiroides y los cuadros citomorfológicos que se superponen a los de otras afecciones tiroideas. (Ali & Cibas, 2011)

Las características que por lo general causan duda son: cambios nucleares aislados (agrandamiento, palidez, hendiduras, irregularidad de la membrana y moldeado), cambios nucleares incompletos (agrandamiento nuclear generalizado de leve a moderado, palidez nuclear leve, hendiduras nucleares, irregularidad de la membrana nuclear y moldeado nuclear mínimos o ausentes), muestra de escasa celularidad y degeneración quística.

El valor predictivo de esta categoría se ubican entre el 55% y 85% (Ali & Cibas, 2011)

10.5.2.8 Diagnóstico positivo para malignidad (VI)

10.5.2.8.1 Carcinoma papilar

Se pueden observar pequeñas agrupaciones en forma de papila, los núcleos de las células contienen cromatina finamente dispersa, lo que se traduce en un aspecto ópticamente claro o vacío, que se los denomina cristal esmerilado o en ojo de Annie la huérfana; la existencia de hendiduras en su núcleo pero siempre en su eje mayor también son indicativos de un carcinoma papilar sin embargo también pueden encontrarse en otras patologías como tiroiditis de Hashimoto, hiperplasia adenomatosa y difusa, adenomas foliculares, especialmente en el tumor trabecular hialinizante. (Ali & Cibas, 2011)

Otro hallazgo de gran importancia son los cuerpos de psammomas, que se encuentran en los ejes de las papilas, el estroma tumoral fibroesclerótico, en los vasos linfáticos, pero nunca en el lumen folicular. (Rey, 2012)

10.5.2.8.2 Carcinoma Anaplásico

Los frotis por lo general son extremadamente celulares. Hay mucha discohesión celular, las células suelen ser muy pleomórficas (epiteloideas, hasta fusadas, plasmocitoides, rabdoideas) Los núcleos son atípicos, bizarros con nucléolo visible y cromatina grumosa, tosca. Frecuentemente hay células binucleadas o trinucleadas, el fondo citológico es sucio con detritus, necrosis tumoral y muchas veces abundantes leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Es común ver mitosis anómalas. (Ali & Cibas, 2011) (Rey, 2012)

10.5.2.8.3 Carcinoma Medular

Los extendidos contienen celularidad de moderada a abundante. Las abundantes células aisladas están intercaladas con grupos sinciciales en diversas proporciones, según el caso. Las células pueden ser: plasmocitoides, poligonales, redondeadas o fusiformes, en algunos casos existen prolongaciones citoplasmáticas. Las células neoplásicas presentan pleomorfismo leve a moderado. (Ali & Cibas, 2011)

En pocos casos hay células gigantes anómalas, que pueden ser abundantes en la variante gigantocelular. (Ali & Cibas, 2011)

Los núcleos son redondeados y a menudo de ubicación excéntrica, y se observa cromatina granular fina o pimienta y sal. En algunos casos se hallan seudoinclusiones intranucleares. (Ali & Cibas, 2011)

También puede haber células binucleadas o multinucleadas. Los nucléolos pueden ser poco evidentes, sin embargo en algunos casos es posible verlos prominentes. (Ali & Cibas, 2011)

El citoplasma es granular de cantidad variable. Es bueno realizar una tinción de rojo Congo para observar la sustancia amiloide. (Ali & Cibas, 2011)

10.5.3 Ultrasonido

Entre 1952 y 1955 publican las primeras referencias bibliográficas halladas en la literatura mundial sobre las posibles aplicaciones de la ecografía en el estudio de diferentes órganos abdominales y de pequeñas partes superficiales como tiroides, mama, ganglios linfáticos, pero solo a fines de los 70, la ecografía fue reconocida como un método sensible en la evaluación de la glándula tiroides. (Blando, 2011)

Consiste en el uso de ondas sonoras de alta frecuencia transmitidas por un transductor y que a su vez detecta los ecos que generan el rebote de las ondas, el equipo traduce las ondas y crea las imágenes de órganos y sistemas dentro del cuerpo. (Medline.plus, 2010)

Es económico, no tiene mayor complicación, y es de gran valor diagnóstico cuando el radiólogo tiene experticia en ecografía tiroidea, hace que sea considerada por los endocrinólogos y cirujanos como la exploración más importante en el manejo de un paciente con nódulos tiroideos. (Rey, 2012)

Las razones de su valor diagnóstico en tiroides radican en que ayuda a definir el volumen tiroideo, determinar el carácter y número de las lesiones tiroideas sean palpables o no; para diferenciar masas tiroideas de extratiroideas; en el seguimiento de la respuesta a la terapia supresora; en el monitoreo de aquellos pacientes con alto riesgo de cáncer tiroideo por exposiciones a radiación en el pasado; y como guía en los procedimientos de punción por aspiración con aguja fina, o en la ablación de los nódulos tiroideos mediante inyección percutánea de etanol o fotocoagulación intersticial con laser. (Blando, 2011)

Para un adecuado estudio ecográfico de la tiroides se requiere una técnica meticulosa y la utilización de transductores de alta frecuencia (7,5-15 MHz), que proporcionan una alta resolución de 0,7mm a 1mm grados de resolución espacial. La frecuencia utilizada en cada paciente dependerá de un compromiso entre la necesidad de penetración en profundidad y la resolución. En pacientes obesos o con bocio puede ser necesaria la utilización de transductores de 5 MHz, ya que la región posterior de la glándula resulta difícil de evaluar con los transductores de alta frecuencia. (Blando, 2011)

El examen se efectúa en decúbito dorsal con el cuello en hiperextensión, colocando una almohada detrás de los hombros. Pueden presentarse dificultades en pacientes con edad avanzada con artrosis cervical o problemas respiratorios. En tales casos el estudio se realiza en posición sentada, aunque puede resultar comprometida la exploración en los sectores más bajos del cuello. La glándula debe ser examinada en cortes transversales, longitudinales y oblicuos. (Blando, 2011)

Las indicaciones más importantes de la ecografía de tiroides son: Determinación del volumen tiroideo, detección de nódulos tiroideos, caracterización de los nódulos, evaluación de la respuesta terapéutica, guía en procedimientos intervencionistas, control postquirúrgico, evaluación de la glándula tiroides fetal. (Blando, 2011)

En tiroides existen criterios radiológicos de sospecha de malignidad en nódulos que se toman en cuenta sobre todo para realizar un estudio adicional como en el caso del bloque celular, estos criterios son la presencia de microcalcificaciones, un margen nodular irregular, flujo vascular intralesional e hipoecogenicidad, halo periférico grueso o irregular, ausencia de halo, adenopatías, alto flujo intranodular al Doppler, altura mayor al ancho, signos de extensión más allá de la cápsula tiroidea(Drs. Hernán González D., 2006) (Rey, 2012)

Estos son los criterios generales que nos indican una posible neoplasia y actualmente se usa la elastosonografía que nos indica el grado de dureza de un nódulo o del área a puncionar, una elastosonografía mayor a 3 podría indicar malignidad. (Massimiliano, 2011)

Sin embargo hay muchos casos en que se han encontrado casos positivos de Carcinoma Papilar sin presentar todos los criterios ecográficos anteriormente descritos.

10.5.4 Bloque de parafina con muestra celular

Inicialmente el bloque de parafina es parte de un proceso de técnicas histológicas en el que la muestra se coloca en un molde que se llena con parafina y se deja enfriar para obtener el bloque que será cortado para conseguir las placas con el material de estudio. (Dr. David Cubero Rego, 2003)

En el caso de ser una muestra celular la que se incluya, esta debió pasar por un proceso previo que puede ser la centrifugación para obtención de un botón celular o dejar coagular la muestra cuando es hemorrágica para obtener un material coloide que permita coger con pinzas la muestra y colocar en una caseta para enviar al proceso de fijación, deshidratación y aclaramiento es el mismo procedimiento que el de una muestra de tejido, luego se incluye en parafina y se realizan los cortes en micras para obtener las placas listas para ser sometidas a cualquier coloración histoquímica o inmunohistoquímica(Costa & De Agustín, 2003)

Para el caso de este estudio, se utiliza el material extraído por punción de aguja fina de un órgano, se forma un coágulo en corto tiempo y se procesan fijándolos en formol al 10% como un tejido para luego ser incluidos en parafina y realizar cortes por microtomía y teñirlos.

10.5.5 Inmunohistoquímica

Es una técnica para la localización de moléculas en los tejidos mediante el empleo de anticuerpos (proteínas del tipo inmunoglobulina G). Se basa en la gran especificidad y alta afinidad que tienen los anticuerpos para reconocer a moléculas antigénicas y unirse a ellas. Además, la conjugación o combinación de los anticuerpos con enzimas o con sustancias fluorescentes permite detectar cantidades ínfimas de moléculas presentes en el tejido. (Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Facultad de Biología, Universidad de Vigo, 2009)

La conjugación directa de un marcador (enzima o fluorescente) con la inmunoglobulina se denomina método de detección directa. Hoy en día se suele emplear el método de detección indirecta, que consiste en colocar una serie de intermediarios entre la inmunoglobulina y la molécula marcadora. Inicialmente se usó el método indirecto denominado peroxidasa-antiperoxidasa pero actualmente es más frecuente usar el método

del complejo avidina-biotina-peroxidasa. El método indirecto permite una mayor versatilidad de la técnica y mayor intensidad de señal frente a una misma cantidad de antígeno.” (Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Facultad de Biología, Universidad de Vigo, 2009)

En las técnicas de inmunoperoxidasa se utilizan como marcadores enzimas capaces de hacer cambiar de color un sustrato incoloro. Por ejemplo, las enzimas más frecuentemente utilizadas son peroxidasa y fosfatasa alcalina y los sustratos diaminobenzidina (color pardo), aminoetilcarbazol (color rojo) y nitroazul de tetrazolio (color azul). Estos marcadores pueden unirse (conjugarse) directamente al anticuerpo primario o bien indirectamente mediante otros anticuerpos (secundarios) o sustancias como biotina o proteína A. (Universidad Católica de Chile, 2010)

Las técnicas inmunohistoquímicas enzimáticas permiten una localización más precisa de las reacciones, ya que la tinción es permanente, estable, puede contrastarse y puede ser evaluada con microscopio de luz. El material así estudiado puede archivar por años sin pérdida de la intensidad de la reacción. Los anticuerpos monoclonales han permitido aumentar la especificidad, sensibilidad y gama de esta técnica. Desventajas existen: presencia de reacción inespecífica, especialmente cuando se utilizan anticuerpos policlonales, algunos reactivos son potencialmente carcinógenos y su manipulación debe ser cuidadosa, requieren estandarización precisa y estricto control de calidad (Universidad Católica de Chile, 2010)

Estas técnicas necesitan de controles internos o paralelos, usualmente positivos y negativos. El control negativo se obtiene realizando la misma técnica, pero con omisión del paso de incubación con anticuerpo primario. Existen sistemas automatizados que permiten la tinción de un gran número de casos simultáneamente con la ventaja de pasos definidos y estandarización de las variables usuales con costo relativamente bajo y en mucho menor tiempo. (Universidad Católica de Chile, 2010)

10.5.5.1 Optimización de la inmunorreactividad

Los factores más importantes son:

- Dilución del anticuerpo primario.
- Duración de la incubación del primario.

- Tipo y concentración del anticuerpo secundario.
- Técnica de recuperación antigénica empleada.
- Temperatura de incubación.
- Sistema de detección y amplificación.

En la práctica se manejan únicamente tres variables:

- Dilución del anticuerpo primario.
- Tiempo de incubación del primario (si se aumenta el tiempo se puede diluir más el anticuerpo primario)
- Técnica de recuperación antigénica (el EDTA alcalino suele ser mejor que el citrato. Excepciones: LMP-1 y CD21, en los que se preferirán enzimas). (Vaquero, 2007)

10.5.5.2 Tipos de Anticuerpos

Los anticuerpos pueden ser poli o monoclonales. Estos últimos son más específicos y se obtienen mediante el método de hibridoma de Kohler que consiste en la fusión de células esplénicas de un ratón inmunizado con una línea celular de mieloma no secretor murino. Dado que el conejo es más fácil de inmunizar que el ratón actualmente se están introduciendo anticuerpos monoclonales de conejo a pesar de que este animal no padece mieloma, por lo que deben generarse hetero hibridomas conejo-ratón. Los anticuerpos de conejo son más sensibles y parecen conservar la especificidad. (Vaquero, 2007)

10.5.6 Marcador de proliferación Ki-67

Es un marcador de proliferación celular, asociado de manera estricta con células en proliferación durante la interfase. El antígeno Ki-67 puede ser detectado exclusivamente dentro del núcleo de la célula mientras que en la mitosis la mayoría de la proteína se traslada a la superficie de los cromosomas. La proteína Ki-67 se presenta en todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) pero está ausente en las células en reposo que se encuentran en G0. (Bio SB, Bio Science for the World, 2010)

Ki-67 es un marcador excelente para determinar la fracción de crecimiento de una población celular específica, la fracción de células Ki-67 positivos en tumores celulares

(el Ki-67 índice de marcaje) a menudo se correlaciona con la evolución clínica del cáncer. Por lo tanto, el Ki-67 puede ser valioso como indicador pronóstico. (Bio SB, Bio Science for the World, 2010)

Hablando molecularmente, Western Blot ha revelado que Ki 67 reacciona con dos polipéptidos de 345 y 395 kDa. Una secuencia completa de ADNc que codifica para pKi67 ha sido clonada por inmunoselección en un algt11 de células IM-9 de humanos. Análisis usados en cDNA han identificado dos diferentes mRNAs empalmados que codifican polipéptidos predijeron masas moleculares de 359 kDa y 320 kDa. Ambas secuencias contienen 16 repeticiones de Ki67 secuenciales, cada uno de los cuales incluye una conservada 66 pb de Ki67 de adorno. La secuencia de aminoácido deducida de la secuencia de cDNA ha revelado dos señales de localización nuclear potenciales: un número potencial de secuencias PEST implicado en la proteólisis del antígeno y números de sitios potenciales para fosforilación y amidación. (Kill, 1996)

Avances en la caracterización molecular de pKi 67, un análisis detallado de la función del antígeno aún no han determinado significativamente la incubación de células IM-9 con desoxi oligonucleótidos antisentido sintéticos complementarios al sitio de inicio de la traducción deducida de pKi -67 impide la incorporación de [3H] timidina, lo que sugiere que pKi - 67 es necesaria para la progresión del ciclo celular. (Kill, 1996)

10.5.7 Ciclo Celular

Es un proceso controlado que tiene como finalidad la formación de dos células hijas completas con el mismo material genético que la célula madre que maduran y se convierten en dos individuos diferentes todo esto siguiendo una serie de 4 pasos generales: Crecimiento celular, replicación del ADN, distribución de cromosomas, división del citoplasma. (Leonardo Lomanto, 2003)

El ciclo celular consta de 2 grandes fases: la Interfase y la Mitosis cada una de estas se divide en varias fases más.

La interfase se divide en:

- Fase de Síntesis (S): En esta etapa la célula madre duplica el material genético que contiene para pasarles una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.

- Fase G1 y G2 (intervalo): Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula está muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar el número de proteínas y organelos, de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

La mitosis que es la parte donde se reparte el material genético con la segregación de cromosomas se divide en:

- Profase: En esta etapa los cromosomas se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas.
- Metafase: Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico mediante los cinetocoros. Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula.
- Anafase: Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.
- Telofase: Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.
- Citocinesis: Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas.(Rodrigo Nuñez, 2005)

El ciclo celular tiene un sistema complejo de regulación dado por diferentes mecanismos intracelulares que están a cargo de mediadores proteicos que ejercen un control negativo y positivo sobre el ciclo celular (cdk-ciclinas y CKI), los 3 puntos de control y el punto de restricción y que se encuentran entre cada fase; y los mecanismos extracelulares compuestos por los mitógenos que son las señales adecuadas enviadas a la célula para que esta ingrese al ciclo celular. Y la senescencia replicativa que es el momento en el que la célula se detiene una vez que ha cumplido con el número de divisiones de debe tener Y la apoptosis que es la muerte celular programada y se da cuando una célula ya no es útil o cuando representa peligro. (Bio SB, Bio Science for the World, 2010)(Rodrigo Nuñez, 2005)

Desafortunadamente no son infalibles todos estos mecanismos de regulación y pueden verse afectados por factores químico, físicos y/o ambientales que en determinadas ocasiones pueden predisponer o afectar la estructura celular y por ende el material génico y la replicación del mismo ocasionando así lesiones como las tumoraciones. (Leonardo Lomanto, 2003)

CAPITULO III

11 MARCO METODOLÓGICO

11.1 Diseño experimental

El estudio se realizó en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, donde se involucraron los Servicios de Imagenología, el área de ultrasonido y punciones y del Servicio de Patología las áreas de citología, técnicas histológicas, área de procesos y de inmunohistoquímica.

Las personas que apoyaron el estudio fueron la Dra. Karina Mina médico imagenóloga quien guía las punciones mediante ultrasonido, la Dra, Grecia Ochoa citopatóloga encargada de la revisión final de los extendidos citológicos, las citólogas del área, el Dr. Iván Araujo citopatólogo jefe del Servicio de Patología, revisó los bloques celulares e hizo la lectura de las placas que fueron sometidas a la inmunotinción con Ki 67 y la Licenciada en Laboratorio Clínico Katty Simba encargada del área de Inmunohistoquímica junto con la Licenciada en Histocitología Jenny Rodriguez quienes se encargaron de realizar las inmunotinciones con Ki67.

En este trabajo participaron aquellas personas que bajo pedido de su médico de consulta externa por lo general el endocrinólogo o el otorrinolaringólogo, acudieron a realizarse la punción de tiroides por presencia de nódulos. Se puncionó a personas afiliadas al seguro social, con pedido y consentimiento informado lleno y firmado, sin discriminación de género, ni de edad, con nódulos mayores a 0,5 cm, y para el estudio se tomaron en cuenta los nódulos cuyas características se encuentran en los criterios de inclusión del estudio.

En el estudio se comparó las técnicas de PAAF y bloque celular, EN 116 MUESTRAS y se analizó la utilidad que tiene el Ki67 en nódulos tiroideos para hacer un diagnóstico diferencial en 40 muestras que fueron obtenidas aleatoriamente mediante el software Microsoft Excel en las cuales se discriminó las muestras que se encontraban en categoría I en el bloque celular.

El estudio fue abierto, y sin ciegos, ya que el médico conocía los resultados obtenidos por el gold estándar en este caso la PAAF.

11.2 Muestra

Un total de 116 bloques celulares y sus extendidos citológicos correspondientes para la correlación diagnóstica que se obtuvieron de punciones de nódulos sólidos vascularizados de tiroides de los pacientes que acuden diariamente a la cita para ser puncionados con guía ecográfica y bajo consentimiento informado, y de los 116 bloques fueron tomados 40 muestras aleatoriamente para el estudio de utilidad del marcador de proliferación Ki67.

El tipo de muestreo para el estudio de correlación fue intencional, no aleatorio, consecutivo, que es totalmente válido en epidemiología en fenómenos que se investigan y que son suficientemente homogéneos en la población. Este tipo de muestreo de juicio como también le llaman es muy utilizado en el campo de la salud cuando no se dispone de una población grande, como en el caso de los pacientes que acuden a una consulta hospitalaria por investigación de cáncer de tiroides.

Y para el estudio de utilidad de marcador de proliferación fue intencional, aleatorio entre las 116 muestras, de las cuales se obtuvieron 40 muestras para el estudio IHQ, debido a recursos y costos altos de la investigación y a que se realizó un estudio piloto de 30 muestras adicionales.

Como esta investigación consiste en determinar la utilidad del marcador tumoral Ki67 en los pacientes que asisten a realizarse punciones en el HCAM y no buscamos incidencias ni

prevalencias que sean datos para aportar a la población en general de la enfermedad, la muestra intencional es muy pertinente y valida.

11.3 Aspectos Bioéticos

El estudio se realizó bajo la autorización y aprobación del departamento de docencia del Hospital Carlos Andrade Marín y del Servicio de Patología del mismo, Con la guía del Jefe del Servicio el Dr. Iván Araujo Grijalva y con la colaboración de médicos y tecnólogas del área de citología como del Servicio de Imagenología en el área de punciones, así como la ayuda de la tecnóloga y de la licenciada del área de inmunohistoquímica.

Los pacientes que fueron parte del estudio fueron de los que acuden normalmente a realizar sus punciones con pedido del médico tratante, y para realizarse la punción siempre deben haber leído, llenado y firmado un consentimiento informado en el que se especifica, el procedimiento y las molestias que puede sentir el paciente durante y después de realizada la toma de la muestra, por lo cual la muestra fue tratada con la misma confidencialidad que se trata a los pacientes cuyas muestras no se incluyeron en el estudio.

Una vez obtenidas las muestras se las maneja bajo la norma ISO 9001-2008 que es documental del Servicio de Patología.

Luego de que se ha estudiado las muestras tanto los extendidos como los bloques celulares quedan de respaldo del paciente en el Servicio de Patología, si la muestra resultó negativa es guardada por 2 años y si es positiva se la guarda por 5 años según el manual de procesos de calidad de dicho Servicio.

11.4 Metodología Para Recolección Y Procesamiento De Las Muestras

11.4.1 Recolección de la muestra

El Servicio de Imagenología actualmente cuenta con un área específica para punciones lo que facilita el trabajo debido a que ya existe un lugar exclusivo para la mayor parte del material que se utiliza en el procedimiento.

Previo a recibir a los pacientes se prepara la mesa de trabajo con:

- Papel toalla para evitar contaminar con derrames.
- Placas esmeriladas
- Canastillas señaladas para muestras fijadas y no fijadas
- Formol para los coágulos de sangre que entren al estudio
- Y utensilios de oficina (lápiz, esfero, borrador, grapadora, etc.) para rotular y tomar los apuntes de las características de los nódulos de los pacientes que facilitan los diagnósticos y hacen que sean fidedignos.

Tanto el médico patólogo como el médico ecografista se preparan con:

- Guantes
- Gel para el rastreo ultrasonográfico
- Algodón para desinfectar las áreas a puncionar
- Papel toalla para limpiar el área a puncionar
- Jeringuillas de 20 cm³
- Agujas de calibre 21.

Y el paciente debe estar preparado con:

- Pedido impreso del sistema del hospital otorgado por el médico tratante.
- Placas y fotos de estudios anteriores del rastreo y localización de lo que se va a puncionar.
- Consentimiento informado lleno, y firmado.

Una vez listos para comenzar se llama al primer paciente y comienza el procedimiento:

1. El paciente entrega sus estudios anteriores
2. La médica imagenóloga los revisa y decide donde se realizará la punción
3. La misma procede a buscar el nódulo con el transductor del ecógrafo y dicta a la licenciada las características del mismo y si es pertinente y las características se acoplaron a los criterios de este estudio, se prepara para realizar la punción para el bloque.
4. Hasta mientras la licenciada ya ha rotulado las placas y tiene todo listo para los extendidos.
5. La médico imagenóloga indica el lugar de punción al patólogo
6. Este procede con la punción
7. Se realizan los extendidos, la mitad se fija y la mitad no.
8. Y en el caso del bloque se realiza una nueva punción en la que se extrae mayor cantidad de material para formar un coágulo.
9. Una vez formado el coágulo se aspira el formol con la jeringuilla y se la rotula.
10. Una vez listas todas las muestras de todos los pacientes se las lleva a patología para ser procesadas.

11.4.2 Técnica en el laboratorio

Para realizar bloques celulares se realizaron los siguientes pasos.

1. Se toman las canastillas y papel copia recortado en cuadrillos pequeños necesarios para colocar las muestras.
2. Se rotulan tanto el papel y la canastilla con el número de muestra y las iniciales del paciente.
3. Se toma una tapa plástica de tarrina, una pinza, los tubos y jeringas con las muestras y las canastillas y los papeles copia.
4. Se ordena todo y se coloca la muestra del tubo en la tapa de una tarrina y con la pinza se coloca las muestras en el papel correspondiente al paciente que debe estar previamente mojado para que la muestra no se adhiera al papel, se dobla los bordes del papel y se coloca dentro de la canastilla que le corresponde.

5. Se lava la tapa de la tarrina y la pinza y se realizará el mismo procedimiento con las demás muestras.
6. Al terminar se las coloca en formol con las demás muestras histológicas que entran al procesador.
7. Luego que salen las muestras deben ser incluidas y se cortan en el área de histología del servicio de patología del HCAM.
8. Para ello se retira la muestra de la canastilla y del papel y se coloca en un molde de aluminio con parafina, se coloca la base de la canastilla sobre el molde con parafina para poner a enfriar en el área fría del equipo de inclusión.
9. Luego se limpian los bordes de la parafina sobrante, se colocan en hielo y con el micrótopo y una cuchilla vieja se devasta los bloques y se colocan nuevamente en hielo para que se hidraten un poco y no se rompan las cintas al cortar.
10. Con una cuchilla nueva y con una medida de 3 micras se realizan los cortes que se colocarán en el baño de flotación para ser pescados con las placas.
11. Se deja secar las placas en los racks que se colocan en el equipo de coloración (Dako Cover Stainer) y montaje automático, para ser teñidos con hematoxilina eosina.
12. Una vez las placas listas se revisan en el microscopio con el médico patólogo para categorizarlas según Bethesda, y para ver si son útiles para entrar a la IHQ, para esto se necesita ver el tipo de células, los grupos de células si los hay y contar un total de al menos 100 células.
13. Se recogen los resultados tanto de los extendidos como de los bloques.
14. Se separa los bloques de las placas escogidas como útiles para el estudio
15. Se realizó la toma aleatoria entre las muestras adecuadas para la IHQ
16. Se realizaron nuevos cortes a 3 micras y que se los ubicó en la parte baja de la placa que en este caso deben ser especiales con adhesivo para que la muestra no resbale al momento de aplicar la técnica de IHQ.

11.4.3 Técnica de Inmunohistoquímica

1. Al realizar la técnica del IHQ, se pone las placas con las muestras 1 hora en la estufa.

2. Luego se coloca el PTlink que es la solución recuperadora de antígenos a 92°C por 30 minutos.
3. Se le añade el buffer 5 minutos, se dejan secar las placas
4. Se pone el peróxido de hidrógeno por 5 minutos, se procede a lavar en buffer.
5. Se coloca el anticuerpo primario en este caso se coloca Ki67 cubriendo la muestra por 30 minutos y se lava con buffer,
6. Seguido a esto se coloca el anticuerpo secundario por 20 minutos y de igual manera se lava con buffer.
7. Luego se añade el cromógeno por 10 minutos y se lava en agua corriente del grifo.
8. Se continua con la coloración de Hematoxilina de Harris por 2 minutos.
9. Se realiza el aclaramiento con agua corriente.
10. Se coloca la placa un minuto en agua amoniaca, se procede a lavar con agua corriente.
11. Luego se deshidrata con 10 inmersiones en cada diferente alcohol ascendente de, 50°, 70°, 80° y 100°.
12. Y se realiza las dos últimas inmersiones en xilol y el montaje.
13. Seguido de esto se realizó la lectura a cargo del doctor Iván Araujo Grijalva citopatólogo del servicio.

11.5 Criterios de Inclusión:

- Los pacientes que se encuentren afiliados al IESS.
- Pacientes que previamente firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes con orden del médico llena con los datos completos del paciente
- Nódulos tiroideos sólidos únicos, con ecogenicidad hipoecoica, isoecoica, o hiperecogénica con presencia o no de macro o microcalcificaciones, elastografías del 1 al 5 y vascularizados al estudio ecográfico, independientemente de su tamaño obtenidos de forma consecutiva de pacientes que acuden a realizarse una PAAF con guía ecográfica en el Servicio de Imagenología del Hospital Carlos Andrade Marín.
- Pacientes que al diagnóstico citológico puedan haber obtenido una PAAF benigna, maligna, atípica, o sospechosa de neoplasias.

11.6 Criterios de Exclusión:

- Los pacientes que no se encuentren afiliados al IESS.
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes que no tienen orden del médico llena con los datos completos del paciente.
- Nódulos tiroideos no sólidos
- Pacientes que presenten múltiples nódulos
- Nódulos con ecogenicidad anecoica o mixta
- Nódulos avasculares al estudio ecográfico
- Pacientes que estén tomando anticoagulantes

11.7 Criterios de Eliminación:

Para el estudio de IHQ:

- Las muestras de bloques celulares insuficientes o no diagnósticas.
- Muestras de bloques que presenten menos de 100 células foliculares conservadas.

CAPITULO IV

12 RESULTADOS

12.1 Resultados del estudio de Correlación entre PAAF y bloque.

En el presente estudio se obtuvieron muestras por punción aspiración de los nódulos tiroideos de un total de 116 pacientes, para la elaboración de frotis citológicos y bloques celulares, la mayor parte de pacientes correspondieron al género femenino (96 pacientes que corresponden al 82,8%).

Como se puede observar en la tabla y gráfica #1, en todos los rangos de edad es mayoritaria la cantidad de pacientes mujeres. La mayor cantidad de pacientes que se realizaron el estudio fluctúan entre los 50 y 69 años (68 pacientes correspondiente al 58,6%), en el género femenino predominó este rango de edad (57 pacientes

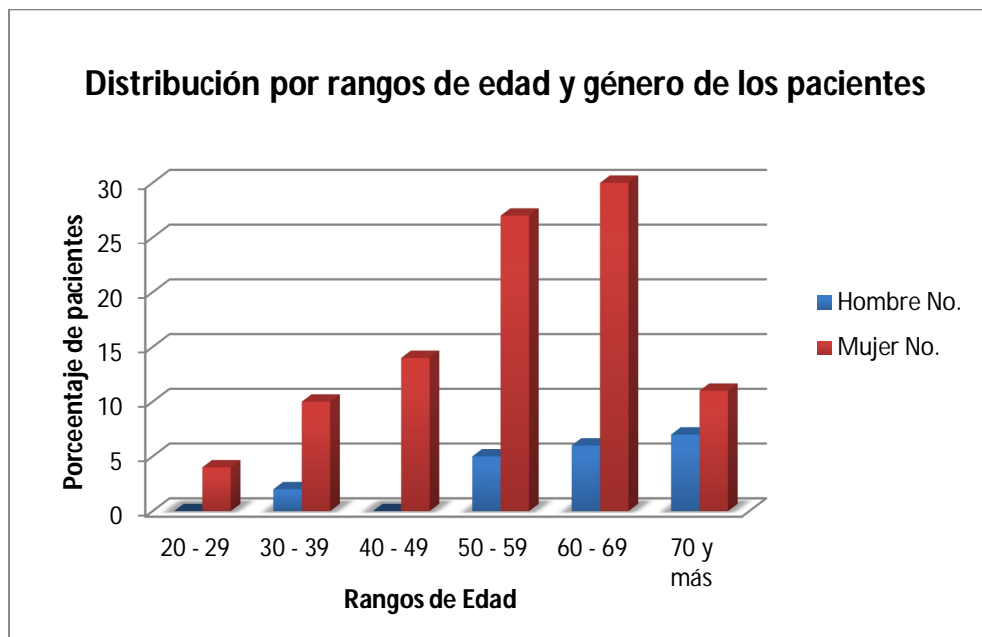
correspondientes al 59,4%), a diferencia del masculino que la mayor cantidad de pacientes tuvieron más de 60 años(13 pacientes que corresponde al 65%)

TABLA #1

Distribución por rango de edad y género de los pacientes.

Rango de Edad	Hombre		Mujer		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20 - 29	0	0,0%	4	4,2%	4	3,4%
30 - 39	2	10,0%	10	10,4%	12	10,3%
40 - 49	0	0,0%	14	14,6%	14	12,1%
50 - 59	5	25,0%	27	28,1%	32	27,6%
60 - 69	6	30,0%	30	31,3%	36	31,0%
70 y más	7	35,0%	11	11,5%	18	15,5%
Total	20	100,0%	96	100,0%	116	100,0%

Grafica #1



Los diagnósticos citológicos los realizaron las citólogas del Servicio de Anatomía Patológica y fueron revisados por el médico patólogo supervisor siguiendo la categorización internacional de Bethesda (tabla #2)

TABLA #2

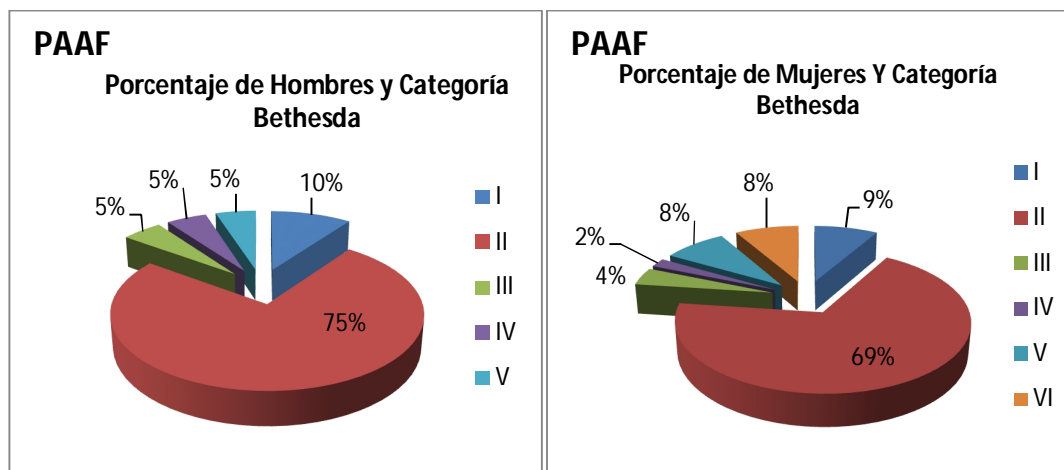
Diagnósticos de extendidos celulares en categorización de Bethesda por género de los pacientes

Rango de Edad	PAAF					
	Hombre	%	Mujer	%	Total	%
I	2	10,0%	8	8,3%	10	8,62%
II	15	75,0%	66	68,8%	81	69,83%
III	1	5,0%	4	4,2%	5	4,31%
IV	1	5,0%	2	2,1%	3	2,59%
V	1	5,0%	8	8,3%	9	7,76%
VI	0	0,0%	8	8,3%	8	6,90%
Total	20	100,0%	96	100,0%	116	100,0%

Se presentaron la mayor cantidad de casos en la categoría II que indica benignidad (81 pacientes que corresponden a 69,83%), esta categoría predominó tanto en hombres como en mujeres. Los casos sospechosos correspondientes a la categoría V, sumaron 9 (7,7%) de los cuales solo 1 pertenece al género masculino y 8 casos a mujeres. Los casos positivos correspondientes a la categoría VI, fueron exclusivamente del género femenino (8 pacientes equivalente al 6,9%). Solo 5 casos (4,3%) fueron diagnosticados en la categoría III de atipia de significado indeterminado. Las neoplasias foliculares de categoría IV fueron catalogadas 3 casos (2,6%). Las muestras inadecuadas o insatisfactorias para el estudio fueron 10 casos (8,6%).

Grafico #2

Distribución porcentual de PAAF por género y categoría de Bethesda.



Se observa claramente la relación que existe entre hombres y mujeres en cada una de las categorías por los porcentajes que muestran las porciones de ambos pasteles, siendo así que en la gráfica de hombres falta la porción anaranjada que indica la categoría VI.

Los diagnósticos de bloques celulares los realizó un médico patólogo con experiencia en patología tiroidea.

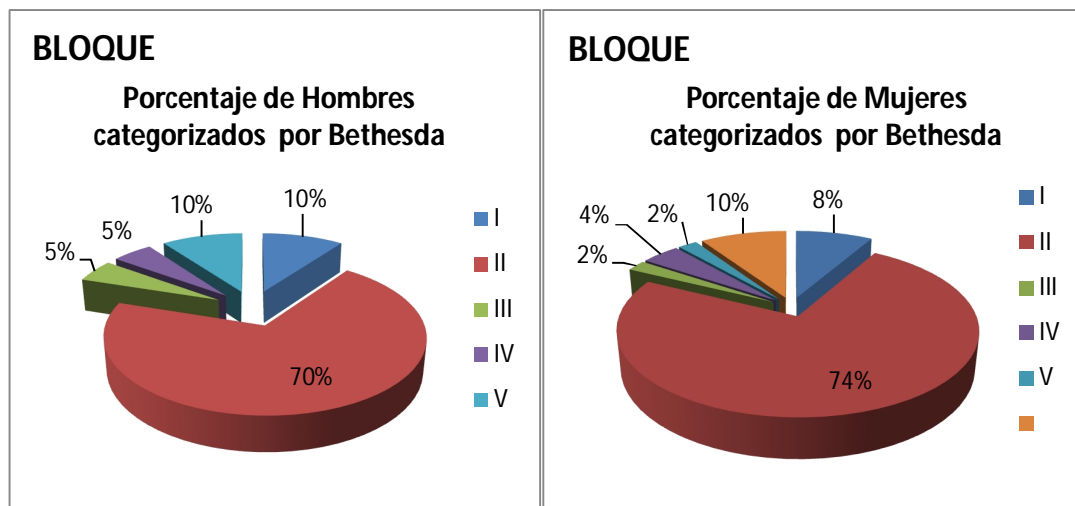
La distribución porcentual de los diagnósticos histopatológicos siguiendo la categorización de Bethesda pueden observarse en la tabla y gráfico #3.

TABLA #3
Diagnósticos de bloques celulares en categorización de Bethesda por género de los pacientes

Rango de Edad	BLOQUE					
	Hombre	%	Mujer	%	Total	%
I	2	10,0%	8	8,3%	10	8,62%
II	14	70,0%	71	74,0%	85	73,28%
III	1	5,0%	2	2,1%	3	2,59%
IV	1	5,0%	4	4,2%	5	4,31%
V	2	10,0%	2	2,1%	4	3,45%
VI	0	0,0%	9	9,4%	9	7,76%
Total	20	100,0%	96	100,0%	116	100,0%

GRÁFICO#3

Distribución porcentual de BLOQUE por género y categoría de Bethesda.



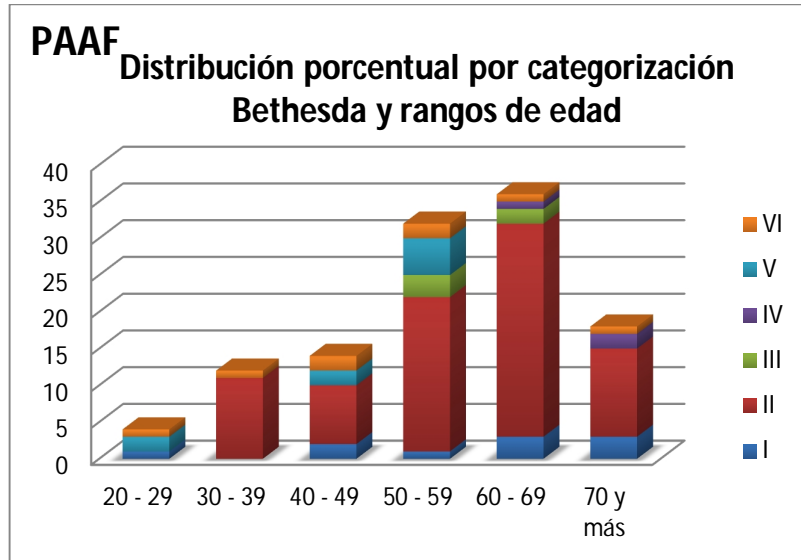
Se observa que la mayor cantidad de casos se encuentran en la categoría II (85 pacientes que corresponden a 73,28%), esta categoría predominó tanto en hombres como en mujeres. Fueron diagnosticados en la categoría III de atipia de significado indeterminado 3 casos (2,59%), un caso en el género masculino y dos en el femenino. Las neoplasias foliculares de categoría IV fueron catalogadas con 5 casos (4,31%), un caso en el género masculino y cuatro en el femenino. Los casos de la categoría V, son 4 (3,45%) de los cuales solo 1 pertenece al género masculino. Los casos positivos correspondientes a la categoría VI, fueron exclusivamente del género femenino (9 pacientes equivalente al 7,76% del total). Las muestras inadecuadas o insatisfactorias para el estudio fueron 10 casos (8,6%) igual que en la citología.

En la tabla y gráfico #4 se encuentra la distribución de los diagnósticos citológicos por rangos de edad.

TABLA #4

Porcentajes por categorías de Bethesda de los extendidos citológicos de los pacientes que se realizaron el estudio.							
PAAF							
Rango de Edad	I	II	III	IV	V	VI	Total
20 - 29	1				2	1	4
30 - 39		11				1	12
40 - 49	2	8			2	2	14
50 - 59	1	21	3		5	2	32
60 - 69	3	29	2	1		1	36
70 y más	3	12		2		1	18
Total	10	81	5	3	9	8	116
Total %	8,6%	69,8%	4,3%	2,6%	7,8%	6,9%	100,00%

GRAFICA#4



En la categoría II la mayoría de pacientes (50 casos, 61,7%) se encontraron en un rango de edad a entre los 50 y 69 años. Un dato importante que proporciona esta tabla es que los diagnósticos de tipo maligno (VI) se presentan equitativamente en todos los rangos de edad a partir de los 20 años; los casos sospechosos de positividad también se presentan a muy temprana edad desde los 20 años según este estudio. Los casos de las categorías III y IV se presentaron a partir de los 50 años hasta los 69 años de edad.

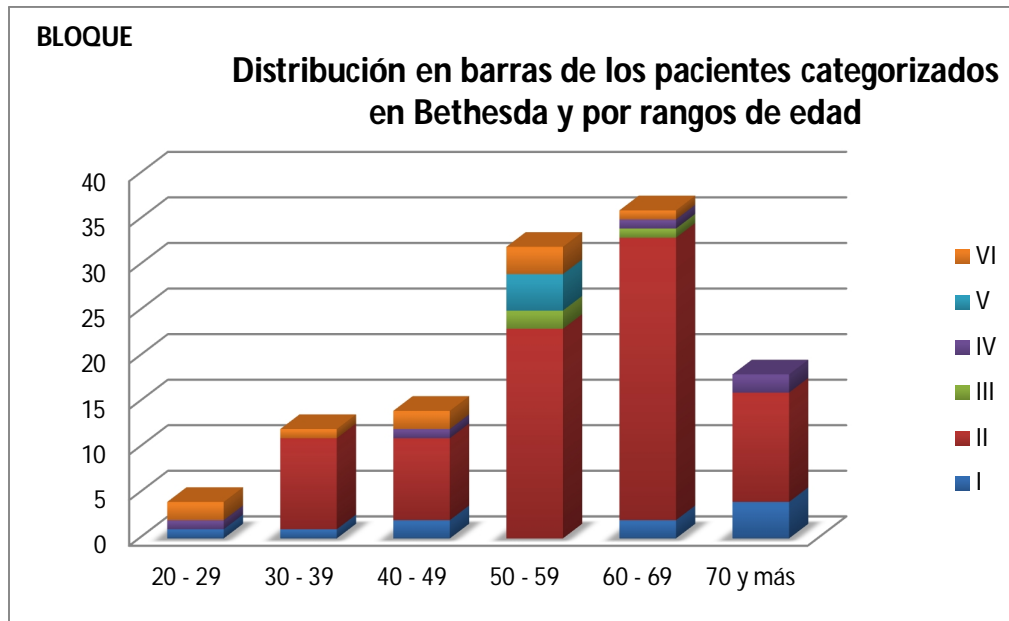
En la tabla y gráfico #5 se encuentra la distribución porcentual por categorías de Bethesda de los bloques celulares del estudio.

TABLA #5

Porcentajes por categorías de Bethesda de los extendidos citológicos de los pacientes que se realizaron el estudio.							
BLOQUE							
Rango de Edad	I	II	III	IV	V	VI	Total
20 - 29	1			1		2	4
30 - 39	1	10				1	12
40 - 49	2	9		1		2	14
50 - 59		23	2		4	3	32
60 - 69	2	31	1	1		1	36
70 y más	4	12		2			18
Total	10	85	3	5	4	9	116
Total %	8,62%	74,14%	2,59%	4,31%	2,59%	7,76%	100,00%

La mayoría de los 85 pacientes de la categoría II se encontraron en el rango de edad desde los 50 años hasta los 69 años de edad (54 casos, 63,5%).

Semejante a lo observado en la tabla anterior encontramos en la categoría VI se reparte de forma equitativa entre las edades, Los casos sospechosos se reducen a 4 (3,45%) y se encuentran entre los 50 y 59 años; y las categorías III y IV se mantienen con 8 casos pero esta vez desde un rango de edad menor desde los 20 años.



Al realizar la correlación diagnóstica entre la PAAF y bloque celular podemos encontrar los siguientes resultados (tabla #6)

TABLA #6
Correlación del total de casos entre PAAF y Bloque celular

Categorías Bethesda	PAAF		BLOQUE	
I	10	8,6%	10	8,6%
II	81	69,8%	85	73,3%
III	5	4,3%	3	2,6%
IV	3	2,6%	5	4,3%
V	9	7,8%	4	3,4%
VI	8	6,9%	9	7,8%
Total Resultado	116	100,0%	116	100,0%

En la categoría I correspondiente a muestras no diagnósticas encontramos 10 casos (8,6%) en ambas técnicas, sin embargo en la siguiente tabla y gráfico (#7) se especifica cuantos coinciden y cuantos no.

Finalmente esta tabla nos muestra en la categoría II que el uso de bloque celular nos ayuda a re-categorizar a los extendidos citológicos por lo que vemos que en bloque hay 85 casos y en el extendido fueron 81 diagnosticados, en el extendido entre las categorías III y IV no hay mayor diferencia, en la categoría III hay 3 casos (2,6%) en bloque y 5 (4,3%) en la citología y en la categoría IV se muestran 5 casos en bloque (4,3%) y 3 en citología (2,6%).

Se observa que de 8 casos que se diagnosticaron como resultados malignos (VI), hubo uno que no se tomó en cuenta y que con el bloque se confirma.

De 9 casos probables para malignidad (V) en el extendido citológico, apenas 4 fueron confirmados como categoría V, siendo los otros 5 reubicados.

Sin embargo también se observan casos que fueron diagnosticados como benignos en los bloques pero que tuvieron atipia en la lectura del frotis.

TABLA #7

COINCIDENCIAS Y NO COINCIDENCIAS ENTRE LA PAAF Y EL BLOQUE.

		BLOQUE						Total PAAF	
		CATEGORIA BETHESDA	I	II	III	IV	V		VI
PAAF	I	4	6					10	
	II	5	74	2				81	
	III		2	1			1	1	5
	IV				3				3
	V		3		1	2	3		9
	VI	1			1	1	5		8
	Total bloque		10	85	3	5	4	9	116

Nuestra última tabla y la más importante nos ayuda a ver cuáles son las concordancias y discordancias que existieron con los casos diagnosticados por citología y por bloque celular.

De los 116 casos comparados, coincide el diagnóstico citológico y del bloque celular en 89 casos (76,72%); en la categoría I se encontró el 4,5% de concordancias, en la categoría II el 83,1%, en la categoría III el 1,1%, en la categoría IV 3,3%, en la categoría V el 2,2% y en la categoría VI 28%.

- En la categoría I encontramos 10 casos tanto en BC como en la PAAF, sin embargo en solo 4 casos hay coincidencia de las dos técnicas; de los 6 casos restantes de categoría I con la PAAF, en el BC se diagnosticaron en la categoría II.
- En la categoría II encontramos 74 concordancias entre ambas pruebas, sin embargo de los 81 casos de la PAAF ubicados en esta categoría, 7 no coinciden con el bloque que las ubica 5 como no diagnósticas y 2 como atípicos de significado incierto.
- En la categoría III encontramos 1 coincidencia de un total de 5 casos diagnosticados por PAAF y difiere con el bloque en 4 casos, que los ubica en: la categoría II 2 casos, 1 como categoría V, y 1 como categoría VI.
- En la categoría IV encontramos 3 casos diagnosticados por la PAAF y que presentan coincidencia con lo diagnosticado en el bloque celular.
- En la categoría V encontramos 9 casos diagnosticados por la PAAF, existen 2 coincidencias y difiere del bloque en 7 casos; el bloque los ubica en: la categoría II tiene 3 casos, la categoría IV tiene 1 caso, y 3 fueron en el bloque positivos para malignidad.
- En la categoría VI hay una total de 8 casos diagnosticados por PAAF con una coincidencia de 5 casos con el BC, de los cuales el bloque tiene 1 caso como no diagnóstico, 1 caso como neoplasia folicular y 1 caso como probable para malignidad.

Según índice Kappa (medida de concordancia)

Donde:

Valoración del Índice Kappa

Valor de k	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

Existe conforme el valor estadístico de Kappa un moderado grado de acuerdo entre las técnicas de PAAF y bloque celular, según el valor obtenido de $K = 0,5$ siendo este entre $> 0,41$ y $< 0,60$.

12.2 Resultados Del Marcador Ki67

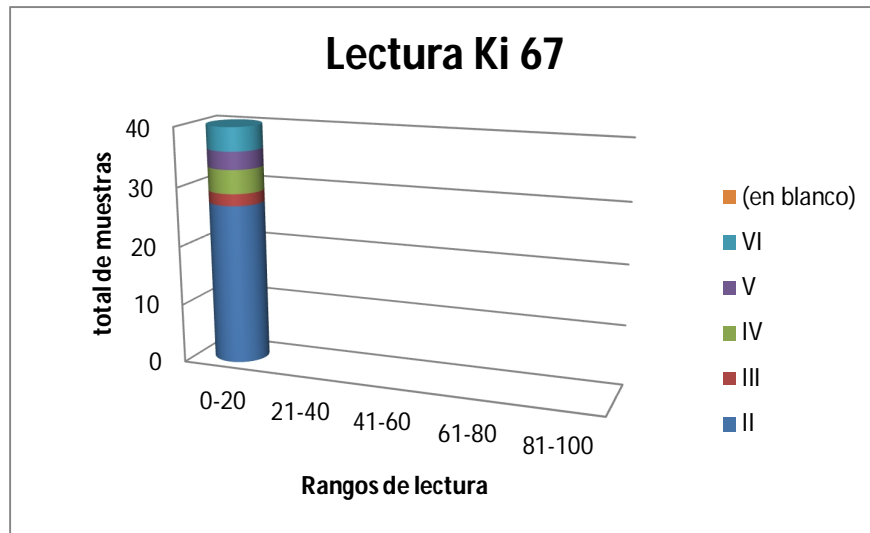
Las lecturas de las 40 muestras que fueron escogidas aleatoriamente, y procesadas para ser sometidas a inmunotinción nos arrojaron los siguientes resultados.

Tabla # 8.

Resultados obtenidos en la lectura de Ki67

CATEGORÍAS					
I	0	0	0	0	0
II	31	0	0	0	0
III	2	0	0	0	0
IV	3	0	0	0	0
V	2	0	0	0	0
VI	2	0	0	0	0
LECTURA Ki 67	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100

Gráfica #8



Observamos que el marcador tumoral Ki 67 nos dio lecturas menores a 20% en todos los casos, la mayoría de los casos fueron benignos (31 pacientes), de los cuales las lecturas variaron entre 0 y 5%.

Y las categorías III, IV, V y VI (9 pacientes) las lecturas fueron similares entre 0 y 5%.

Se observó tinción positiva alta (> de 50%) del inmunomarcador en los linfocitos, tanto en 2 casos de tiroiditis, como en 1 caso de carcinoma papilar.

CAPITULO V

13 DISCUSIÓN

Los problemas que las personas pueden tener en respecto a la glándula tiroides van en aumento, alrededor del 10% de la población general presenta nódulos tiroideos a lo largo de su vida, de los cuales entre un 3 y 6% son diagnosticados como patologías malignas y en Ecuador un 4% de los habitantes adultos tienen nódulos en la tiroides, estas afecciones tienen predilección por el género femenino en todas sus edades, en el 2010 el 11% de las pacientes atendidas en SOLCA acudieron por un cáncer de tiroides, de todas las patologías, las malignas ocupan el 5 y 12%. (Sandoval, 2010)

Aparentemente este aumento se debe también a que las pruebas que ayudan al diagnóstico de estas afecciones tiroideas, van mejorando tanto su especificidad y sensibilidad así como también van apareciendo nuevos métodos que ayudan a los que se utilizan en la actualidad como el caso de la PAAF que sigue siendo el gold estándar en el diagnóstico de nódulos tiroideos por ser considerado un método poco o no invasivo dependiendo de la perspectiva diferente de algunos autores, por su bajo costo, y por su alta sensibilidad y especificidad mayor al 97% con la ayuda ultrasonográfica. (Gomez, 2007) (Araujo Grijalva, 2012)

Entre los métodos que ayudan a dar un diagnóstico de un nódulo tiroideo se encuentran: el ultrasonido, la cintigrafía, los niveles hormonales en sangre periférica y por su puesto la punción aspirativa con aguja fina el estándar de oro. (Rey, Pathology Review, 2011)

Este trabajo de investigación propuso comparar otro método de ayuda diagnóstica no muy utilizado aún pero que va teniendo poco a poco mayor acogida entre los patólogos que creen pertinente aprovechar el análisis que puede dar una biopsia o en este caso el bloque celular permitiéndoles así ver la morfología y disposición de pedacitos de tejido que muchas veces salvan el diagnóstico sobre todo cuando puede haber dudas en la citología debido a ausencia o poca presencia de ciertas características que nos dan la valoración de la muestra.

Los bloques celulares permiten adicionalmente la práctica de estudios adicionales como los inmunohistoquímicos, citometría de flujo, FISH y otros estudios moleculares. Estos estudios adicionales son de gran utilidad ya que su aplicación puede permitir una confirmación del diagnóstico de sospecha realizado. (González, Blanca, Pardo, Bosch, & Viñuela, 2008)

Entre los procedimientos que se pueden utilizar, algunos autores prefieren centrifugar el coágulo obtenido de la punción y luego lo filtran, en este estudio para la obtención del bloque se dejó sedimentar las células y grupos celulares durante la formación del coágulo y se colocó en el molde de parafina de la misma forma con el fondo sedimentado hacia abajo para que luego de formado el bloque sea lo que se corte y de eso obtengamos la muestra, los resultados fueron muy buenos, los grupos citológicos obtenidos tenían muy buena morfología.

Entre los resultados obtenidos en otro estudio de comparación entre bloque celular y citología encontraron que la citología es un método más sensible que el bloque celular con un 87,5% frente al 56,2% (García, Cay Diarte, Sáez, Escartín García, & Pérez Ruiz, 2005), y un estudio realizado en el Complejo Hospitalario de Navarra, y expuesto en Cádiz, resolvieron que del 100% de muestras el bloque celular diagnosticó el 40% como positivos, 3% de sospechosos, el 38% como benignos y el 19% como insuficientes, y en la citología fueron: 37% de positivos, 9% de sospecha, 33% benignos y 21% insuficientes, el índice de concordancia que obtuvieron fue del 64%, por lo que obtuvieron que el aporte que tiene el bloque celular al diagnóstico hecho por coágulo es del 37% con relación al citobloque que es realizado por centrifugación donde obtuvieron un aporte del 25%. En este estudio se determinó la sensibilidad comparando las técnicas con los diagnósticos histopatológicos definitivos luego de la cirugía. (Beorlegui, Beltrán, Jáuregui, & Santamaría, 2013)

En nuestro estudio se obtuvo que de los 116 casos comparados, coincide el diagnóstico citológico y del BC en 89 casos (76,72%), con un índice de Kappa de 0,5 correspondiente a moderada fuerza de concordancia, creo que la concordancia no tuvo una fuerza mayor a lo esperado por la falta de experiencia en la elaboración, procesamiento y diagnóstico de los bloques celulares, por ser un estudio pionero en el hospital en que se realizó esta investigación.

En la categoría I, que tuvo una concordancia baja (4,5%), existe un caso con muestra inadecuada en el bloque celular pero positivo (categoría VI) en la PAAF; por lo que vemos que es probable que no obtuvimos una buena muestra en el momento del aspirado, o que al momento de rebanar el bloque se fue la parte del material donde se encontraba el diagnóstico.

En la categoría II correspondiente a benignidad, que fue la categoría de mayor concordancia (83%), se observó que 3 casos diagnosticados por bloque celular en esta categoría, correspondieron a sospechosos para malignidad (categoría V) en la PAAF; estos casos deben ser seguidos con el estudio histopatológico luego de la cirugía se llegue a determinar que técnica fue más sensible.

En la categoría III correspondiente a casos atípicos, que fue la categoría de menor concordancia (1,1%), 2 casos diagnosticados en la PAAF resultaron 1 de ellos categoría V y otro en la categoría VI en el bloque celular; por tanto esta última técnica resultó más sensible y ayudó para un diagnóstico más preciso.

En la categoría IV de neoplasias foliculares, que correspondió al 3,4% de las concordancias, tenemos un caso diagnosticado en el bloque celular fue positivo (categoría VI) en la PAAF; el estudio histopatológico definitivo es necesario para definir que técnica es más específica.

En la categoría V de probablemente maligno se encontró también baja concordancia (2,2%), 3 casos reportados por la PAAF resultaron benignos en el bloque celular, igualmente estos casos deberán ser seguidos para confirmar los diagnósticos con el estudio histológico de la cirugía.

En la categoría VI de casos positivos, correspondientes al 28% de las concordancias, se observó el caso positivo en la PAAF e inadecuado en el bloque que ya se comentó anteriormente.

Se puede observar que no siempre el bloque celular tiene un diagnóstico certero, sin embargo ayuda en los casos en que la citología puede pasar por alto algunas características o en los que simplemente no puede dar un diagnóstico por falta de criterios citológicos.

Por lo que el bloque celular es de ayuda diagnóstica en los casos en que se puede obtener, por lo general en casos donde el nódulo es vascular.

Según el índice estadístico de Kappa se obtuvo un moderado índice de concordancia entre ambas técnicas por los datos obtenidos en las tablas, no hay duda de que la PAAF sigue siendo la prueba de oro de las técnicas diagnósticas en nódulos tiroideos y que el bloque celular puede colaborar en con un diagnóstico más preciso y la posibilidad de realizar marcadores tumorales de inmunohistoquímica.

Hay estudios y literatura que indican el uso de otros marcadores como p53, Galectina 3, HMBE, TTF-1, citoqueratinas, tiroglobulina y calcitonina que ayudan a entender diferentes comportamientos de los tumores en tiroides, desde su inactivación del p53 en el ciclo celular hasta su agresividad, y capacidad de metástasis.

Nuestro objetivo era además determinar qué tan útil es el Ki67 en estos tumores, ya que es muy utilizado en otros paneles inmunohistoquímicos que ayudan a ver la agresividad del tumor según la proliferación celular que tengan. En el estudio que se realizó, obtuvimos como resultado que no es útil para el diagnóstico diferencial en muestras obtenidas por PAAF de nódulos tiroideos, debido a que las lecturas de este marcador resultaron similares en todos los casos, tanto benignos como malignos; la explicación que encontramos a esto es que la mayoría de las neoplasias tiroideas son de progresión y crecimiento lento, por lo que no presentan mitosis, a excepción del carcinoma poco diferenciado o el anaplásico.

Sin embargo encontramos que los linfocitos se tiñen muy bien a este inmunomarcador, debido a la proliferación sobre todo en los casos de tiroiditis de Hashimoto que tuvimos y en los carcinomas papilares en los que se ubican en los tabiques estromales que forman las papilas.

CAPITULO VI

14 CONCLUSIONES

- En el presente estudio los nódulos tiroideos tienen mayor prevalencia en las mujeres (82,8%) y en el rango de edad entre los 50 y 69 años (58,6%).
- En este estudio existe una concordancia del 76,7% entre PAAF y bloque celular.
- Según el índice estadístico de Kappa, el bloque celular y la PAAF obtuvieron un índice de concordancia moderada.
- El bloque celular permite realizar otros estudios como IHQ, citometría de flujo, FISH y moleculares.
- El bloque celular puede evidenciar resultados que se escapan al análisis citológico y mejorar la sensibilidad y la especificidad.
- El procesamiento y estudio del bloque celular es un método simple y de confianza después de revisar los extendidos citológicos.
- El marcador Ki67 no es útil en el diagnóstico de nódulos tiroideos en muestras obtenidas por PAAF.
- Las tiroiditis presentan mayor marcaje en la inmunotinción con Ki67 debido a la gran proliferación de linfocitos.

15 RECOMENDACIONES

- El bloque celular puede mostrar mejores resultados de concordancia con la PAAF teniendo mayor experiencia en las técnicas de obtención, procesamiento e interpretación.
- Conviene complementar los estudios de PAAF con bloque celular, en los casos que es posible y amerita por ejemplo en los casos de atipia o sospecha de malignidad.
- Técnicamente no es necesario centrifugar el coágulo, porque se pueden obtener buenas muestras sin recurrir a este procedimiento.
- Al colocar el coágulo en la caseta, hacerlo de tal forma que el sedimento celular quede hacia abajo.

- En el momento de bloquear, es mejor colocar la muestra de la misma forma que estaba en la caseta, hacia abajo, porque allí se encuentran las células que se sedimentaron al formar el coágulo, si es que se hace lo que indico en la recomendación anterior.
- Es importante hacer el seguimiento de los casos que no concordaron en este estudio comparando las dos técnicas; de esta forma se obtiene una retroalimentación sobre todo si se está adquiriendo experiencia en la técnica.
- Es importante también comparar los resultados con los diagnósticos definitivos histopatológicos de los pacientes que fueron a cirugía.

16 BIBLIOGRAFÍA

- Ali, S. Z., & Cibas, E. S. (2011). *El Sistema Bethesda para informar la citopatología de tiroides* (Vol. 1era ed.). (L. Amorín, Ed., & K. RuthTabacinic, Trad.) Buenos Aires, Argentina: Journal.
- Almudévar, E. (2000). Aplicación de las oncoproteínas p21RAS, p53, Bcl-2 y del factor de proliferación celular Ki-67(MIB-1) en el diagnóstico y pronóstico de tumores tiroideos. *23*(2).
- American Thyroid Association. (2005). *American Thyroid Association*. Recuperado el 12 de Agosto de 2013, de http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/espanol/enfermedad_de_graves.pdf
- American Thyroid Association. (10 de Junio de 2012). Recuperado el 15 de agosto de 2013, de American Thyroid Association, Tiroiditis: <http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/espanol/tiroiditis.pdf>
- Araujo Grijalva, I. O. (2012). *Cáncer de tiroides en el Ecuador y su relación con DDI*. Quito: Libro en proceso de publicación.
- Benitez, A. (2012). PROGRAMA DE FORMACION CONTINUA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA. *PROGRAMA DE FORMACION CONTINUA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA*.
- Beorlegui, C., Beltrán, S., Jáuregui, I., & Santamaría, M. (2013). Rendimiento del bloque celular en muestras citológicas., (pág. 26). Cádiz.
- Bio SB, Bio Science for the World. (2010). *Products for Molecular Pathology*. Santa Bárbara, USA.
- Blando, A. (2011). *Ecografía de Cuello, Rol de otros métodos por imágenes*. (Vol. 1). Rosario, Santa Fé, Argentina: Gráfica Amalevi.
- Chalá, A. (octubre-diciembre de 2010). Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Ascolcirugia*, 277. Obtenido de <http://www.ascolcirugia.org/revista/revistaoctubrediciembre2010/2-CANCER%20DE%20TIROIDES.pdf>
- Chiganer, G., & et all. (2008). *Linfoma primario de tiroides: diagnóstico en dos casos*. Rosario: 15/04/08.
- CNIO. (2005-2006). *cnio*. Recuperado el 01 de 07 de 2012, de www.cnio.es/es/servicios/...cancer/.../03_diagnostico-molecul.pdf
- Cordero-Diez, M. (2005). *Linfoma tiroideo. A propósito de un caso*. Leon, España: septiembre 2005.
- Costa, J. R., & De Agustín, D. (2003). *Cuadernos de Citopatología*. Madrid: Dias de Santos S.A.

- Cubero, D. D. (31 de Marzo de 2004). *VI CONGRSO VIRTUAL HISPANOAMERICANO DE ANATOMIA PATOLÓGICA*. Recuperado el 19 de 09 de 2012, de <http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T137/index.html>
- Cueva, C. E. (2013). *Embriología de tiroides*. Tijuana, Baja California, México.
- DeLellis R.A., L. R. (2004). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Endocrine Organs*. Lyon, France: Elsevier.
- Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Facultad de Biología, Universidad de Vigo. (28 de noviembre de 2009). *Atlas de histología vegetal y Animal*. Recuperado el 18 de mayo de 2012, de <http://webs.uvigo.es/mmegias/6-tecnicas/5-inmuno.php>
- Dr. David Cubero Rego, e. a. (2003). *VI congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica*. Recuperado el 22 de 06 de 2012, de <http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T137/index.html>
- Drs. Hernán González D., L. M. (2006). Cáncer Papilar de Tiroides: Visión Actual. *BOLETIN DE LA ESCUELA DE MEDICINA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE*, 31(3), 87-91.
- García, C. C., Cay Diarte, A., Sáez, C. V., Escartín García, M. E., & Pérez Ruiz, M. D. (2005). BLOQUES CELULARES EN CITOLOGÍA: VALORACIÓN DE LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA. *7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica*, (pág. 6). España.
- Geneser, F. (2006). *Fin Geneser, Histología* (3a ed ed.). Buenos Aires: Panamericana.
- Genzyme Corporation. (2011). *Thyroidcommunity*. Recuperado el 22 de 06 de 2012, de http://www.thyroidcommunity.com/hcp/disease/tc_spn_hc_about_incidence.asp
- Gomez, J. M. (2007). Utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en citología del tiroides extraída por punción-aspiración por aguja fina. 54.
- González, M., Blanca, J. M., Pardo, J., Bosch, R., & Viñuelaa, J. A. (2008). *PAAF de cabeza y cuello: correlación citohistológica*. Tarragona. España: Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. .
- Guyton, A. (2010). *Fisiología médica* (11va. ed.). Elsevier.
- Intramed. (12 de junio de 2012). *Glándula tiroides*. Recuperado el 18 de 05 de 2012, de Intramed Libros virtuales: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_10.pdf
- Jorge Luis Chirinos, L. U. (2010). Tiroiditis aguda supurada: Presentación de dos casos pediátricos. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*.
- Julio Rodriguez Costa, D. d. (1997). *Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos*. España: Díaz de Santos.
- Kill, I. R. (1996). Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. *Journal of Cell Science*, 1253-1263.

- Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. (2005). *Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional* (7ma ed.). Madrid, España: Elsevier.
- Lacruz, C. (2009). CITOLOGIA POR PAAF DE TIROIDES; ESPECTRO MORFOLOGICO. XXXII REUNION ANUAL DE LA SEAP. Madrid.
- Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2008). *Anatomía Humana* (4ta, 6ta reimpresión ed., Vol. 2). Buenos Aires - Argentina: Panamericana, editorial médica.
- López de Ullibarri, G., & Pita Fernández, I. (1999). *Medidas de concordancia: el índice de Kappa*. Coruña, España.
- Mapfre. (18 de mayo de 2012). *Mapfre Le Cuidamos Canal Salud*. Recuperado el 18 de mayo de 2012, de Mapfre: <http://www.mapfre.com/salud/es/cinformativo/puncion-aspiracion-aguja-fina.shtml>
- Massimiliano, A. (2012). *Endocrinologiaoggi*. Recuperado el 22 de 06 de 2012, de <http://lnx.endocrinologiaoggi.it/2011/06/elastosonografia-tiroidea/>
- Medline.plus. (21 de 11 de 2010). *Medline.plus*. (ADAM) Recuperado el 22 de 06 de 2012, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003336.htm>
- Novelli, J. L. (2007). *Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico*.
- Organización de las Naciones Unidas. (2006). *unesdoc.unesco.org*. Recuperado el 02 de 04 de 2012, de <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180s.pdf>
- Paredes Ramirez, A. (2006). *TEMA 7, TIROIDES*. Cordova.
- Paseyro, D. A. (2012). *Punción Citología con Aguja Fina*. Montevideo, Uruguay.
- Quintana, C. (03 de 09 de 2011). Obtenido de <http://mrobs.files.wordpress.com/2011/10/tiroides.pdf>
- Registro Nacional de Tumores. (2005). *Tiroides*. Quito.
- Rey, S. (Diciembre de 2007). *CANCER OF THYROID: EMPHASIS ON THE HISTOGENESIS AND ANATOMOPATHOLOGICAL ASPECTS*. Honolulu: ATLANTIC INTERNATIONAL UNIVERSITY.
- Rey, S. (10 de enero de 2011). *Pathology Review*. Obtenido de PUNCION ASPIRATIVA CON AGUJA FINA DE LAS LESIONES MALIGNAS DEL TIROIDES. ASPECTOS CITOPATOLOGICOS: <http://www.pathology-review.com/puncio%CC%81n-aspirativa-con-aguja-fina-de-las-lesiones-malignas-del-tiroides-aspectos-citopatolo%CC%81gicos>
- Rey, S. (2012). *Patología de la Gándula Tiroides*. Madrid, España: Bubok Publishing S.L.
- Rodrigo Nuñez, J. E. (2005). Ciclo Celular. *Universidad Autónoma de México*, 9.
- Sandoval, B. (2010). *Dr. Bernardo Sandoval C*. Obtenido de <http://www.drbernardosandoval.com/nodulo.html>

- T. W. Sadler, J. L. (2007). *Langman embriología médica: con orientación clínica* (10ma ed.). (D. J. Ferrán, Trad.) USA: Ed. Médica Panamericana.
- Teijeiro, J. C. (2003). Carcinoma papilar de la glándula tiroides, Problemas en el diagnóstico y controversias. *Revista española de Patología*, 36(4), 373-382.
- Tiroides.net. (24 de noviembre de 2011). *Tiroides.net NÓDULO TIROIDEO ÚNICO (ADENOMA TIROIDEO)*. Recuperado el 22 de 06 de 2012, de <http://www.tiroides.net/nodulo.htm>
- Universidad Católica de Chile. (2010). *Inmunohistoquímica*. Santiago de Chile.
- Vaquero, M. (2007). *Manual de Calidad de Inmunohistoquímica en Anatomía Patológica*. Hospital Donostia, Guipúzcoa, España.
- Zamorano Carlos, S. J. (2011). *Punción con aguja fina*. Obtenido de Tecmed: www.tecmed.cl/pdf/invitado/czv/Puncion_con_Aguja_Fina.pdf

17 ANEXOS

17.1 ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO DE PAAF

NOMBRE DEL PACIENTE:.....

EDAD:.....

CEDULA DE IDENTIDAD No.:..... HISTORIA CLINICA No.:.....

HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER: SI..... NO.....

CUAL:.....

PARENTESCO:.....

HISTORIA PERSONAL DE CÁNCER: SI..... NO.....

CUAL:.....

HE RECIBIDO TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA: SI:..... NO:.....

HE RECIBIDO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA: SI:..... NO:.....

ESTOY TOMANDO ANTICOAGULANTES: SI:..... NO:.....

EL ESTUDIO DE PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF) EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN SE REALIZA CON LA AYUDA DE UN EQUIPO DE ECOSONOGRAFIA Y LA REALIZAN PROFESIONALES EXPERIMENTADOS DE LOS SERVICIOS DE IMAGENOLOGÍA, PATOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA Y MASTOLOGÍA.

UN PORCENTAJE ENTRE 10 Y 15% DE ESTUDIOS DEBEN SER REPETIDOS POR NO PRESENTAR MUESTRAS DIAGNÓSTICAS, NO SE TRATA DE QUE EL ESTUDIO FUE MAL REALIZADO, SINO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TEJIDO, EN ESTOS CASOS SE REALIZARÁ UN NUEVO INTENTO EN EL TIEMPO QUE LE SEA RECOMENDADO.

LUEGO DEL ESTUDIO USTED PUEDE PRESENTAR DOLOR EN LA ZONA DE LA PUNCIÓN, PARA LO CUAL PUEDE SOLICITAR A SU MÉDICO TRATANTE LA PRESCRIPCIÓN DE UN ANALGÉSICO, EN EL CASO DE QUE USTED SEA UN PACIENTE MUY SENSIBLE.

PUEDE TAMBIÉN PRESENTAR UN ÁREA DE HEMATOMA, SECUNDARIO A LA PUNCIÓN, SIENDO ESTO OCASIONAL Y QUE POR LO GENERAL ESTA LIMITADO A PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN O QUE ESTÁN TOMANDO ANTICOAGULANTES.

LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PAAF SI BIEN SON MUY ÚTILES, NO SON DIAGNÓSTICOS ABSOLUTAMENTE DEFINITIVOS Y GENERALMENTE REQUIEREN DE LA COMPLEMENTACIÓN Y LA CONFIRMACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.

LUEGO DE LEER DETENIDAMENTE SOBRE EL PROCEDIMIENTO DE LA PAAF AUTORIZO A LOS PROFESIONALES DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN A REALIZARME DICHO ESTUDIO.

FIRMA DEL PACIENTE:

17.2 ANEXO 2

Tabla de sensibilidad de la punción según el Sistema Bethesda para informar tiroides.

Categoría diagnóstica	Riesgo de Malignidad (%)	Manejo habitual
Insatisfactorio	1 - 4	Repetir PAF con guía ecográfica
Benigno	0 - 3	Seguimiento clínico
Atipia de Significado Indeterminado o Lesión Folicular de Significado Indeterminado	~ 5 - 30	Repetir PAF
Neoplasia Folicular o Sospechoso de Neoplasia Folicular Sospechoso de Malignidad	15 - 30 60 - 75	Lobectomía Tiroidectomía subtotal o lobectomía
Maligno	97 - 99	Tiroidectomía subtotal

17.3 ANEXO 3

Fotografías del área de Imagenología del HCAM y proceso de punción.

Mesa con material listo para puncionar:



El médico imagenólogo observando los estudios anteriores del paciente.



El médico imagenólogo observa el nódulo y sus características previo a la punción:



El médico imagenólogo indica el lugar de punción al patólogo:



Se realiza la punción:



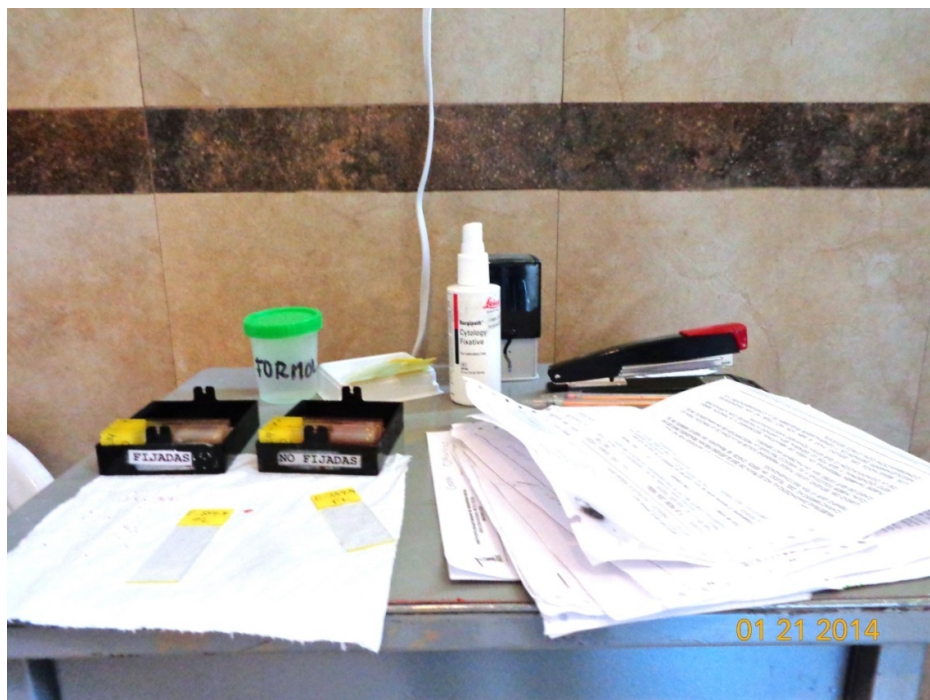
Se observa que la aguja esté dentro del nódulo:

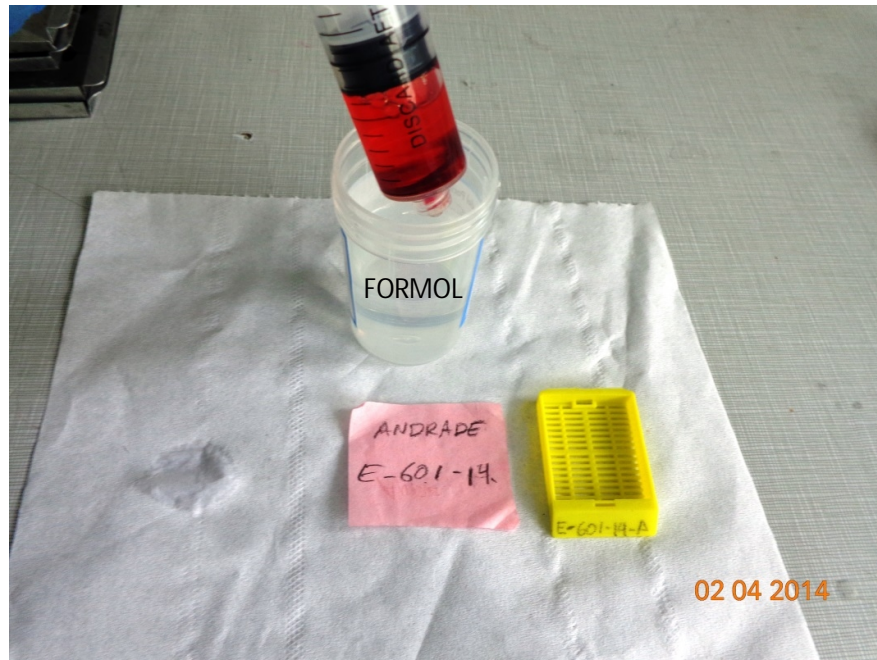


Se realizan los extendidos y se fijan:



Se separa las placas fijadas de las no fijadas y al material para bloque se le coloca formol:





El coágulo se coloca en el papel previamente mojado y luego en la caseta

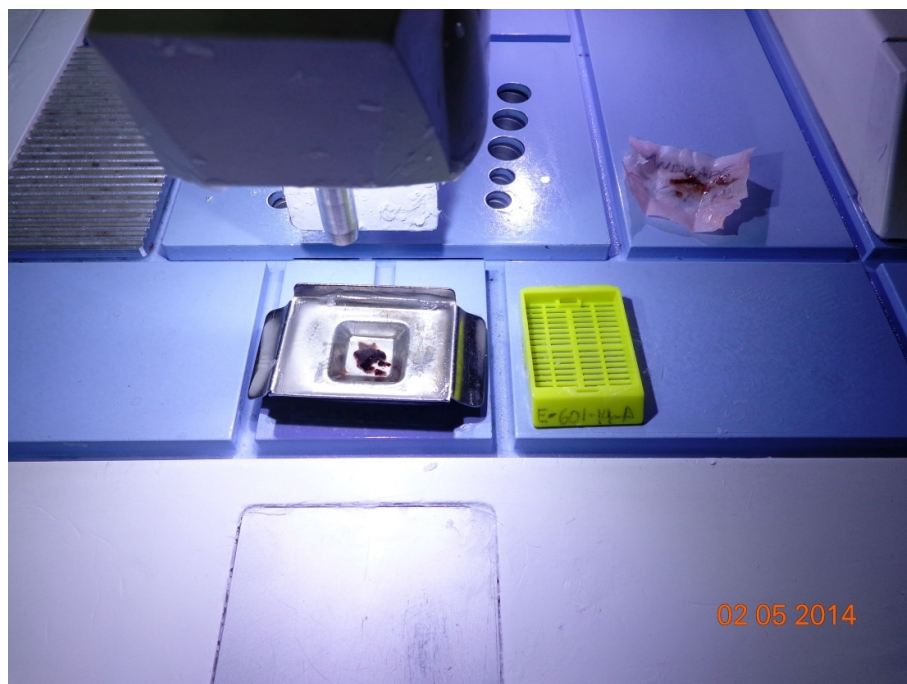
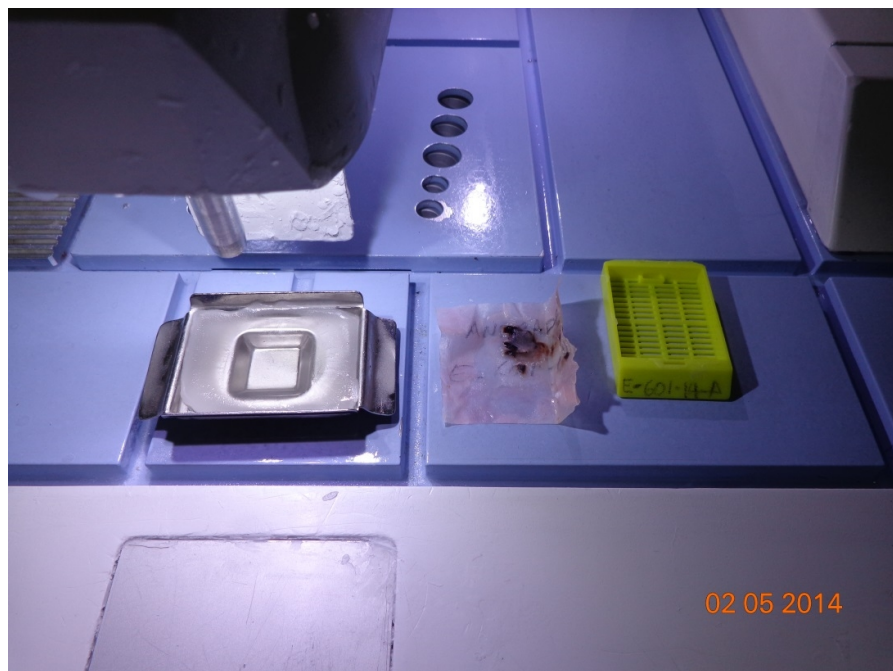


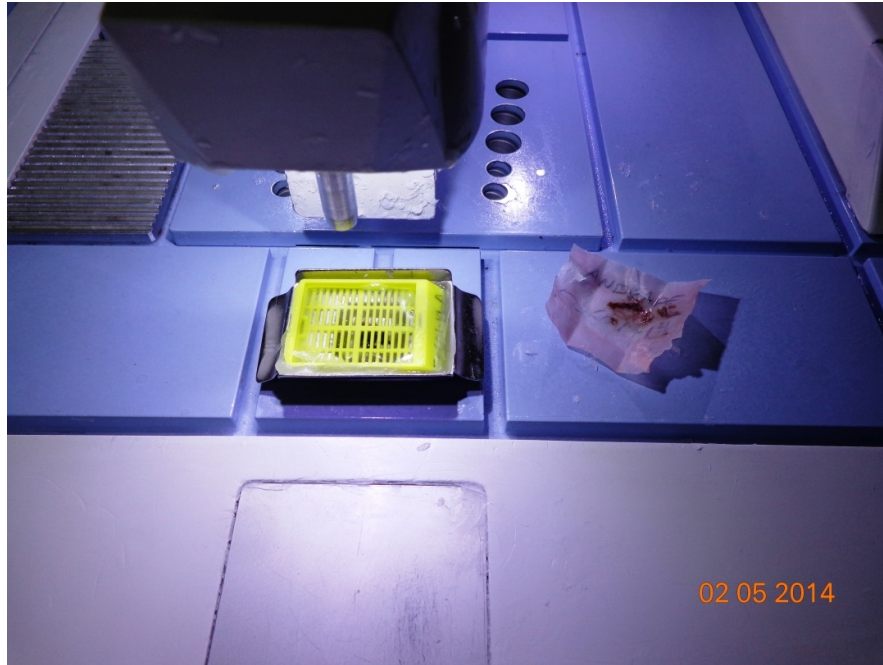


Se coloca la caseta con las demás muestras histológicas para ser procesadas



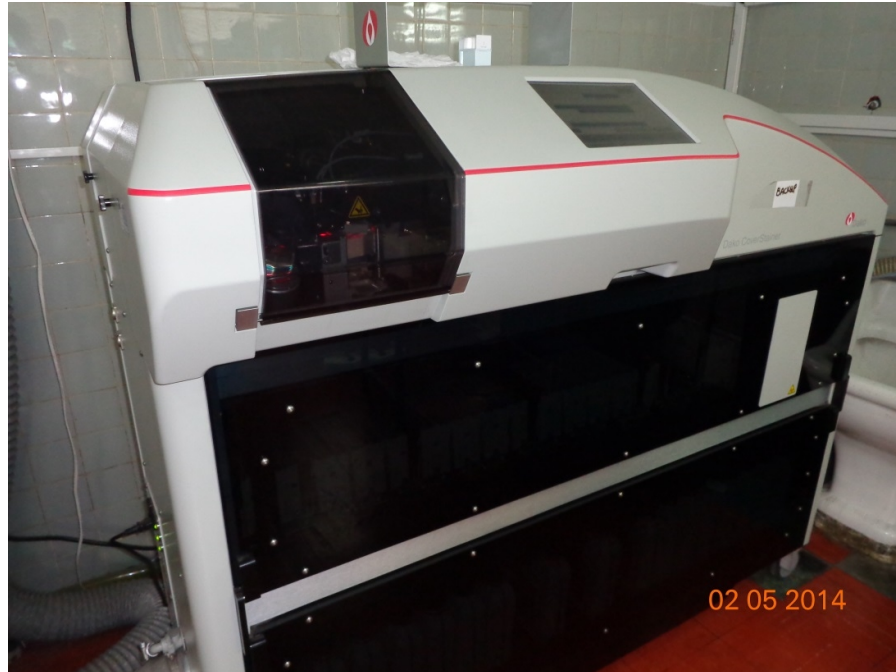
Una vez que sale del procesador, se incluye la muestra en el bloque de parafina cuidando de colocarlo con el fondo del coágulo hacia abajo porque hay más células.





Se realizan los cortes de 3μ de grosor, y se pesca la cinta procedente del bloque

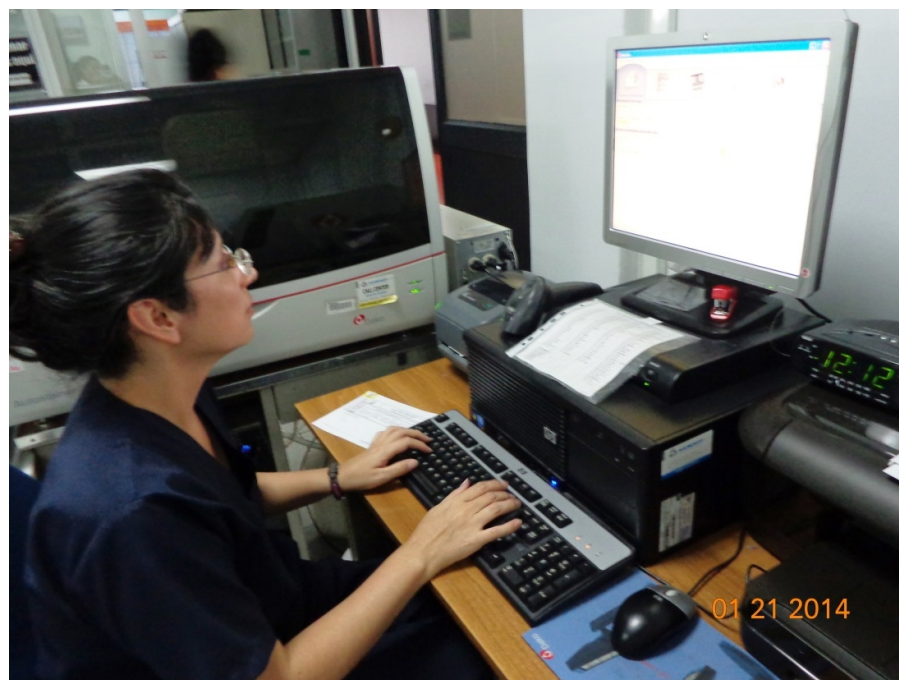




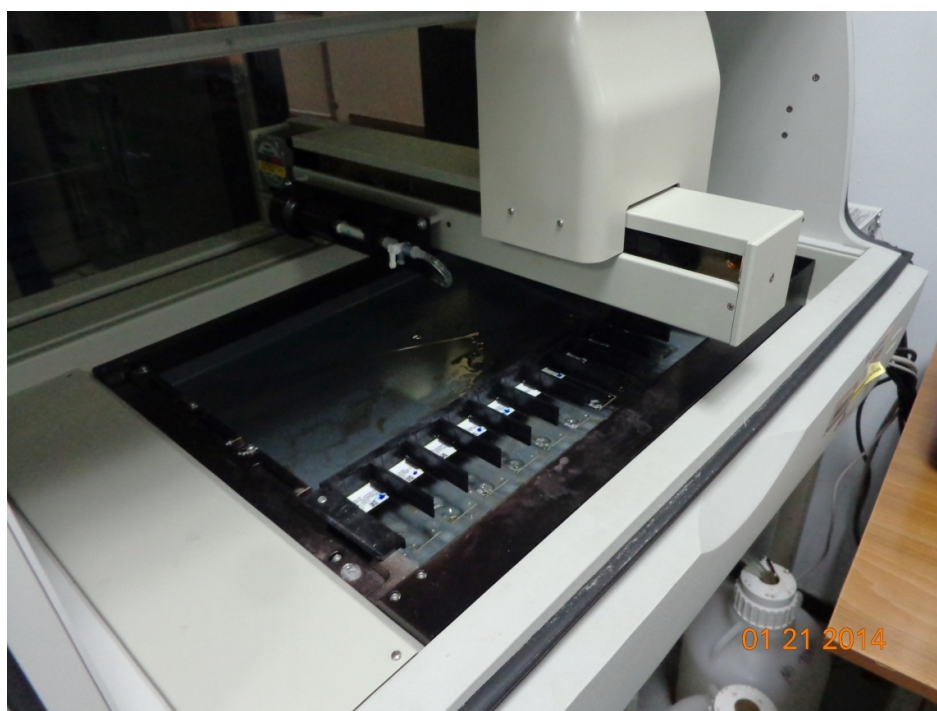
Luego de procesadas y teñidas las placas tanto los extendidos como los bloques pasan al análisis:



Las placas seleccionadas para inmunohistoquímica se registran al sistema:



Las placas ingresan a la inmunotinción:



Las placas son revisadas por los patólogos para realizar la correlación y la lectura de inmunohistoquímica con Ki67:

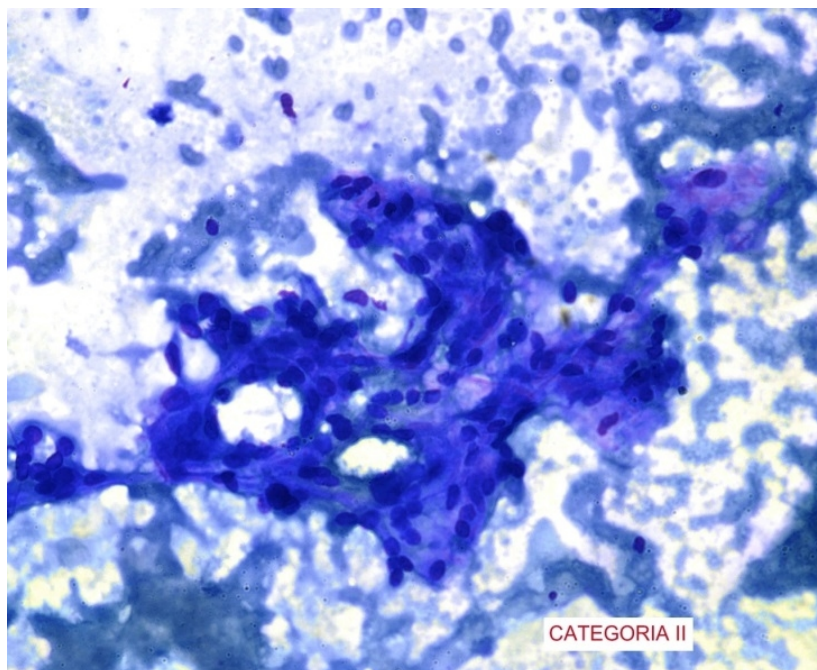
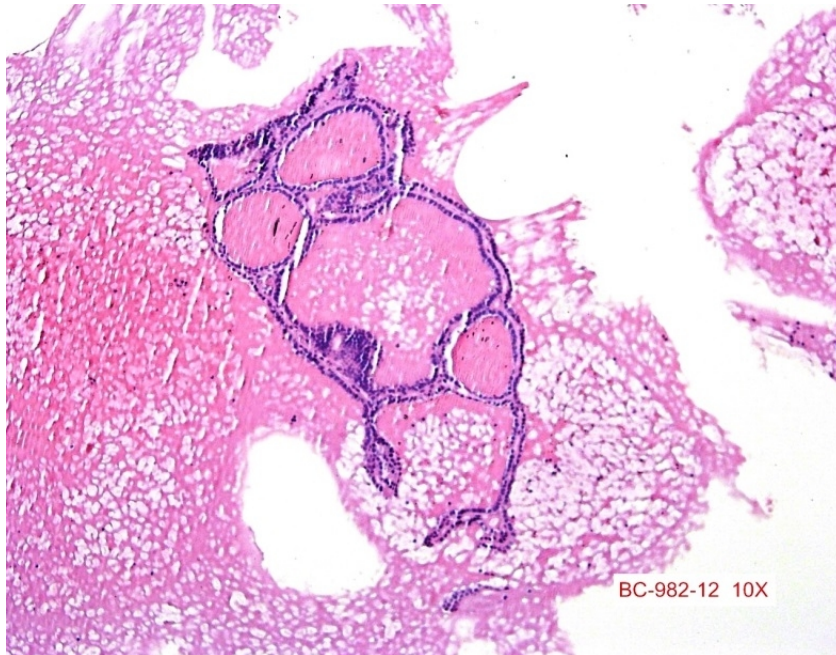


17.4 ANEXO 4

Fotografías de algunos de los casos citológicos y bloques celulares:

Categoría II

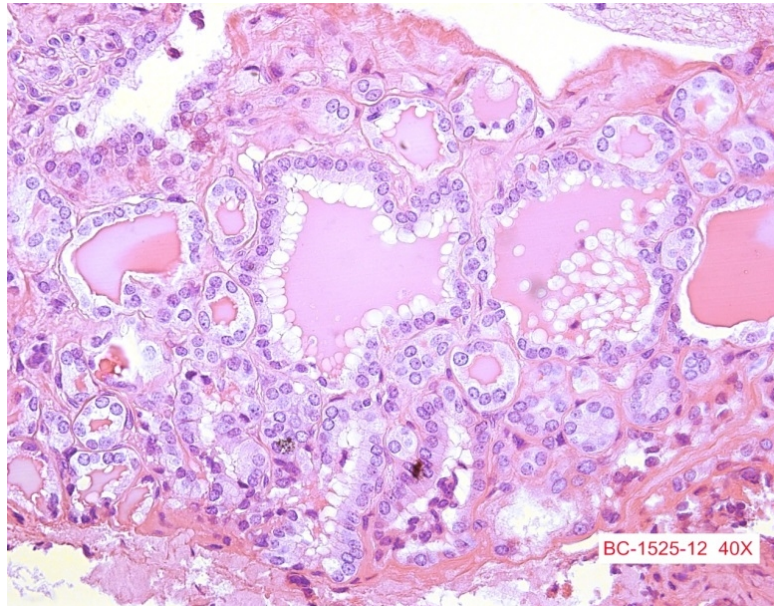
Nódulo Coloide:



Uno de los casos no coincidentes:

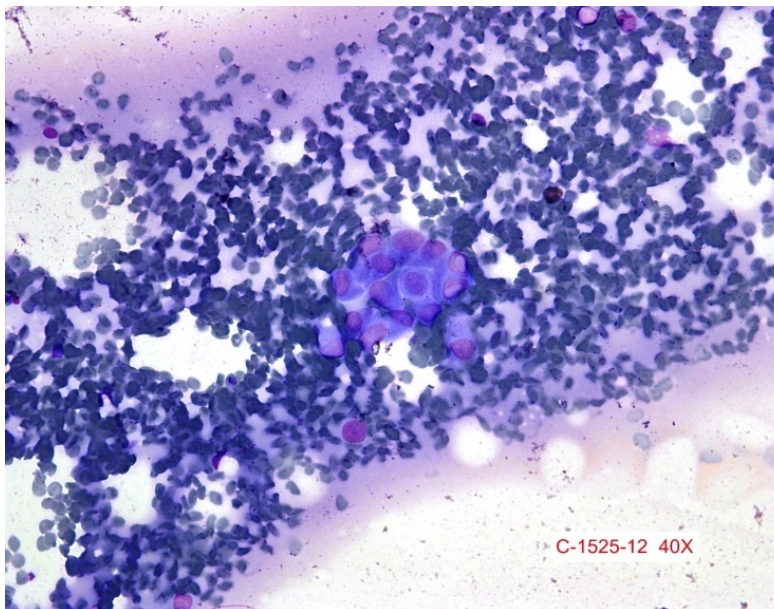
Categoría II

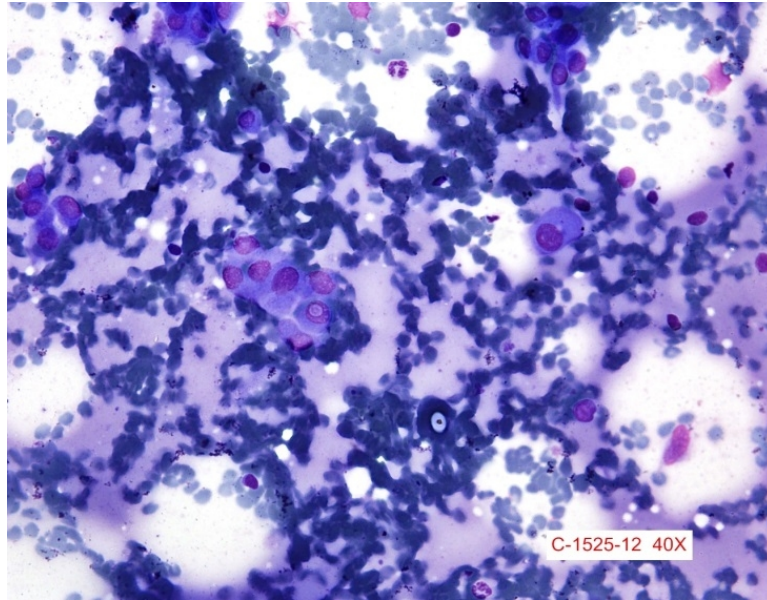
Nódulo hiperplásico:



Probable carcinoma papilar

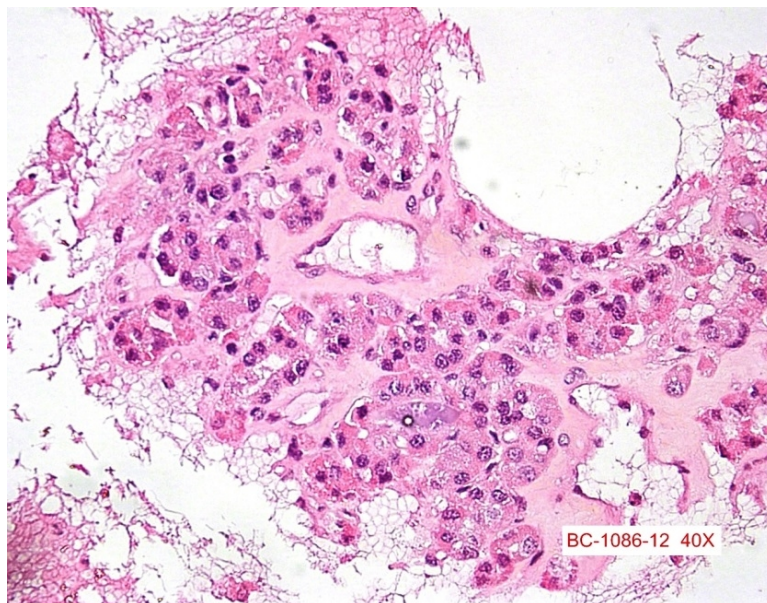
Categoría V:

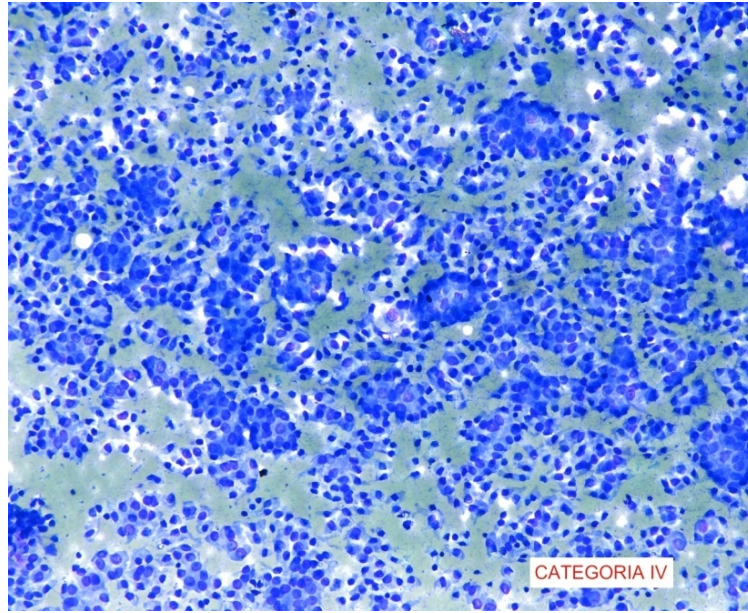




Categoría IV:

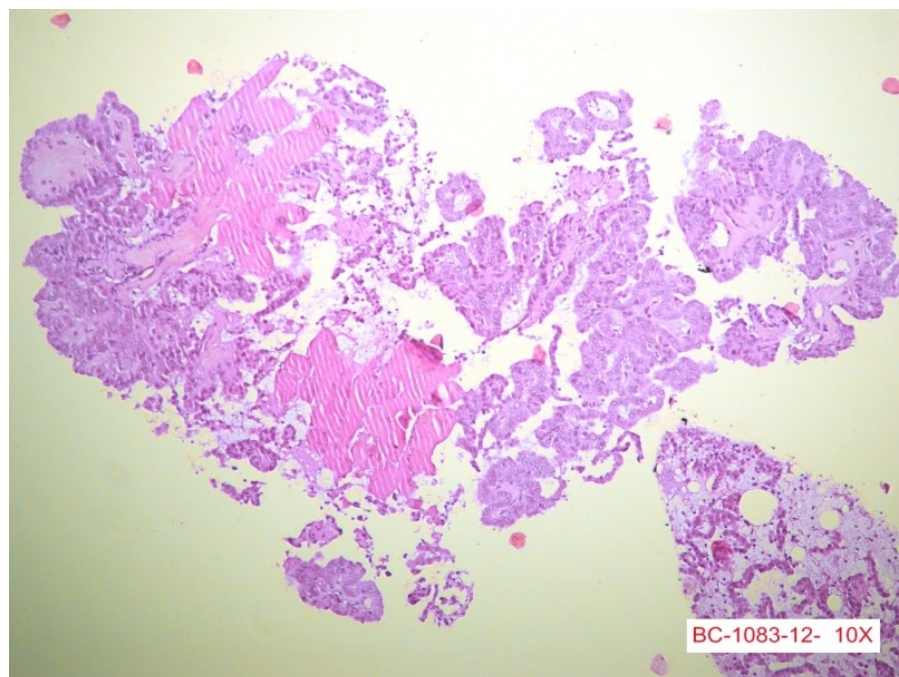
Neoplasia folicular:

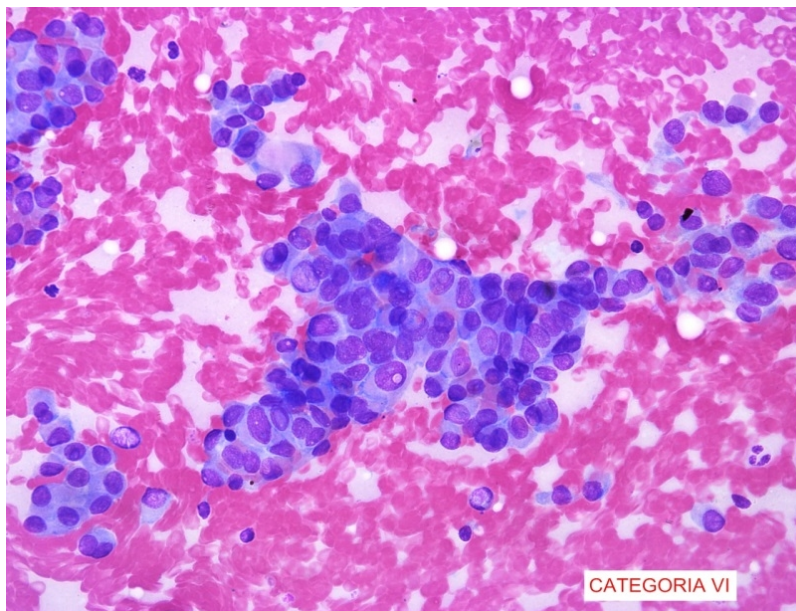
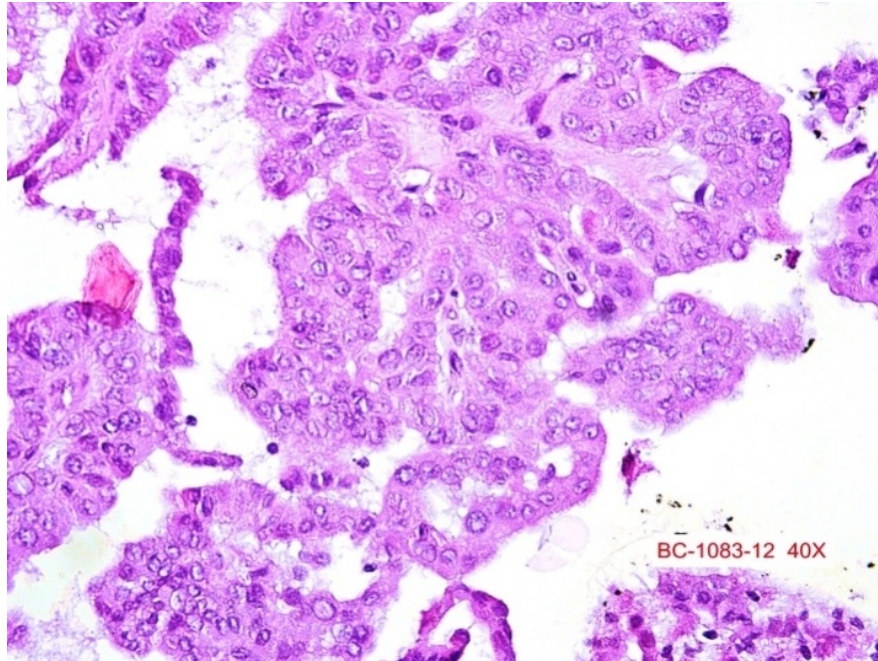


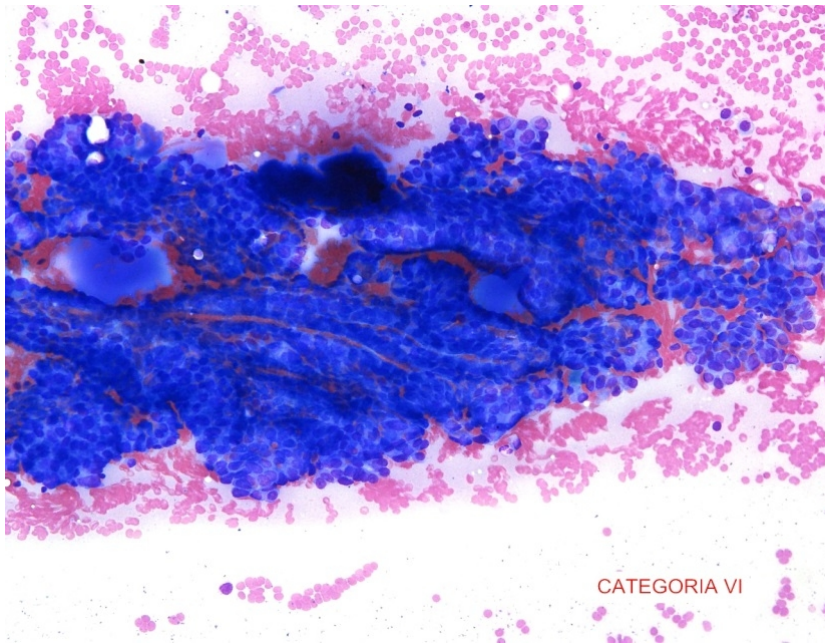


Categoría VI

Positivo para malignidad:



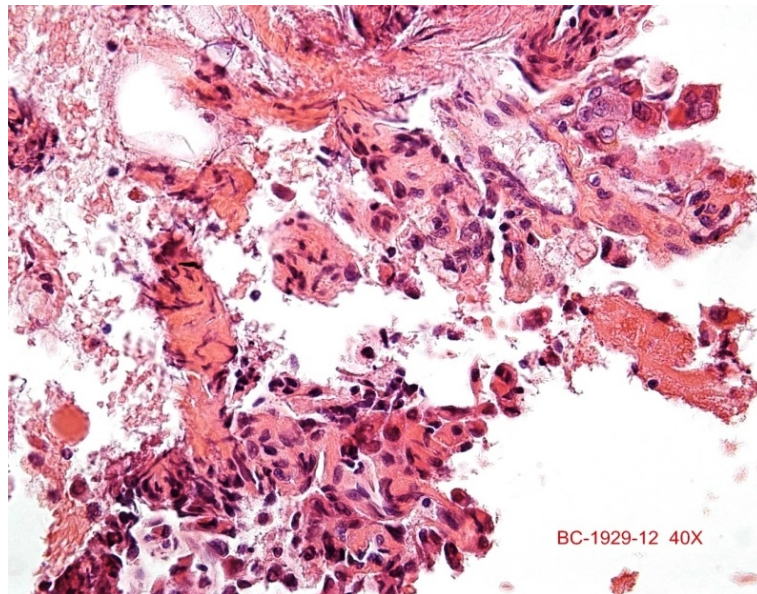


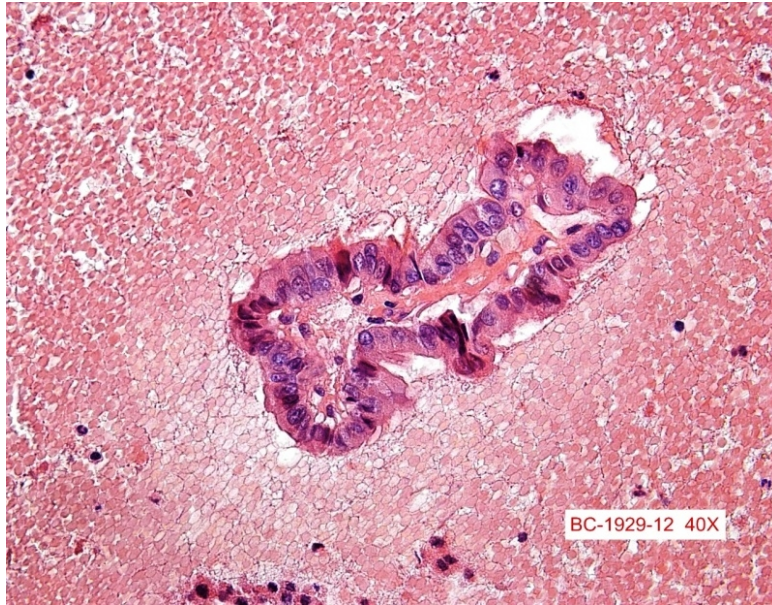


Caso de no coincidencia:

Categoría V

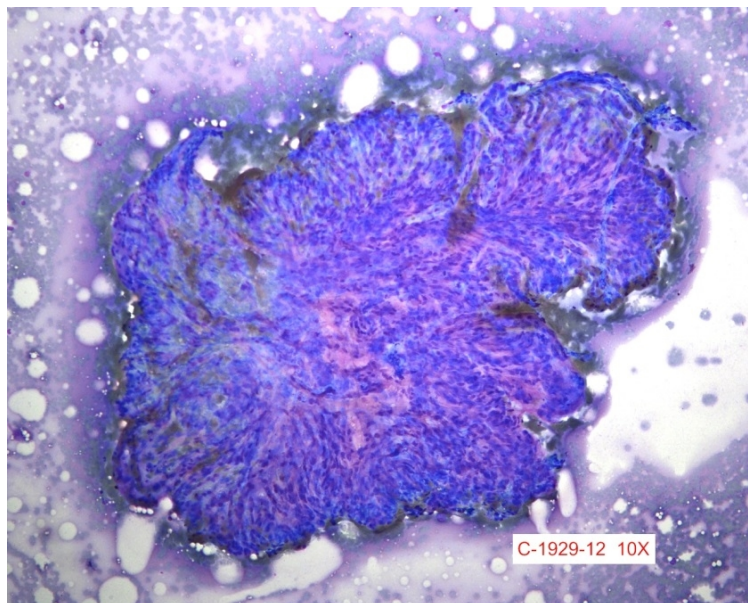
Probable carcinoma Papilar:

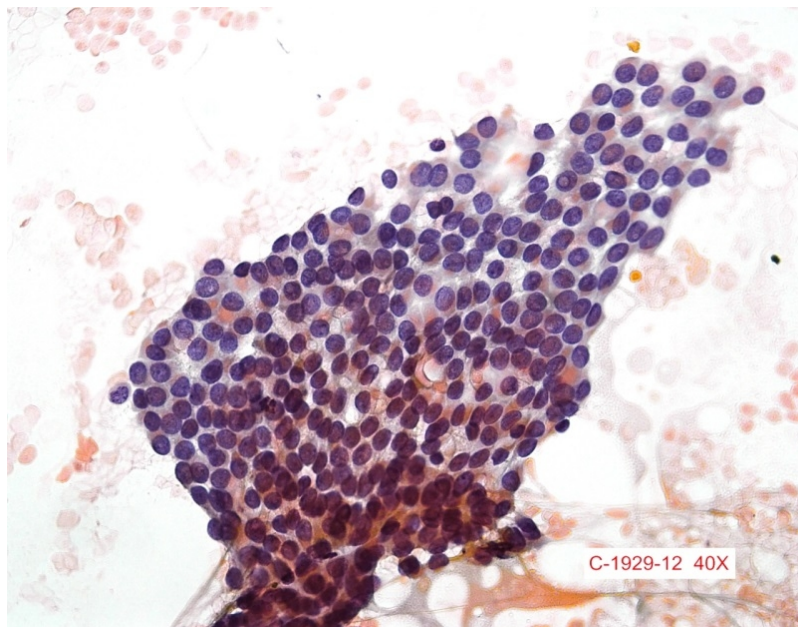
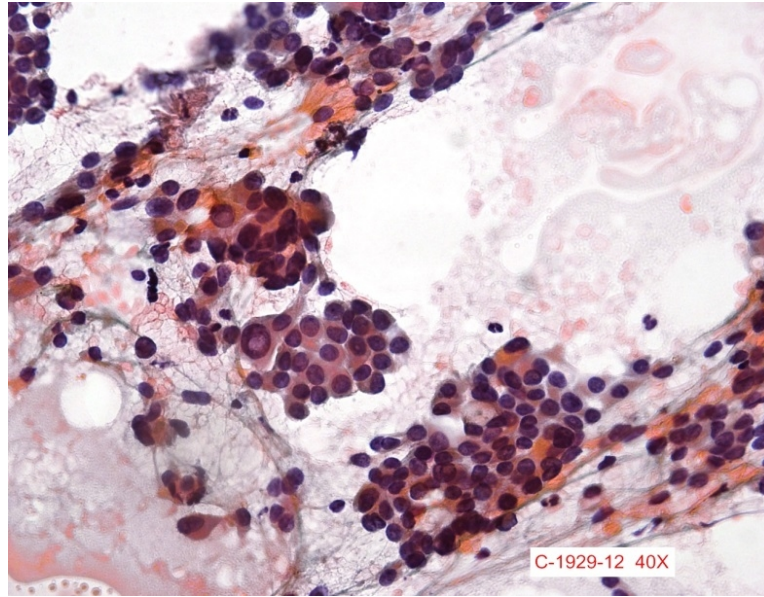




Categoría VI

Carcinoma Papilar:

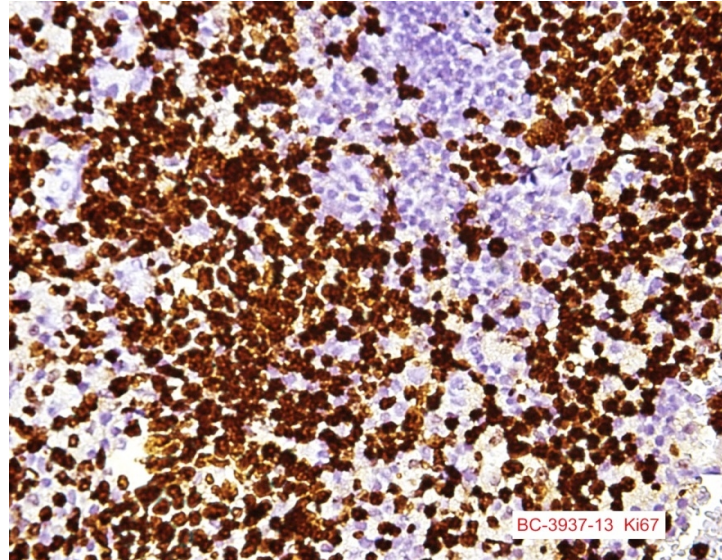




17.5 ANEXO 5

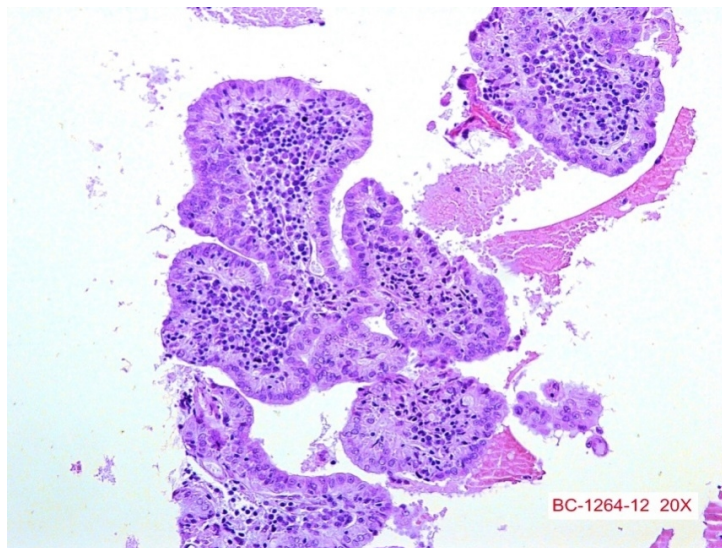
Fotografías con marcador de proliferación KI67

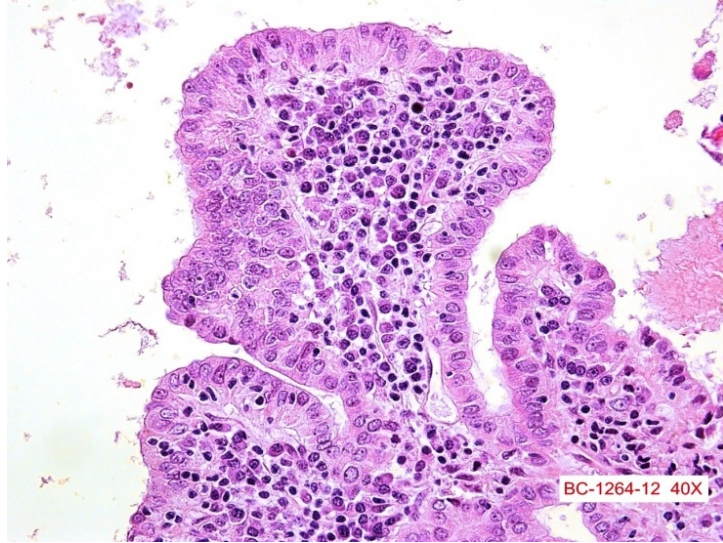
Tiroiditis de Hashimoto:



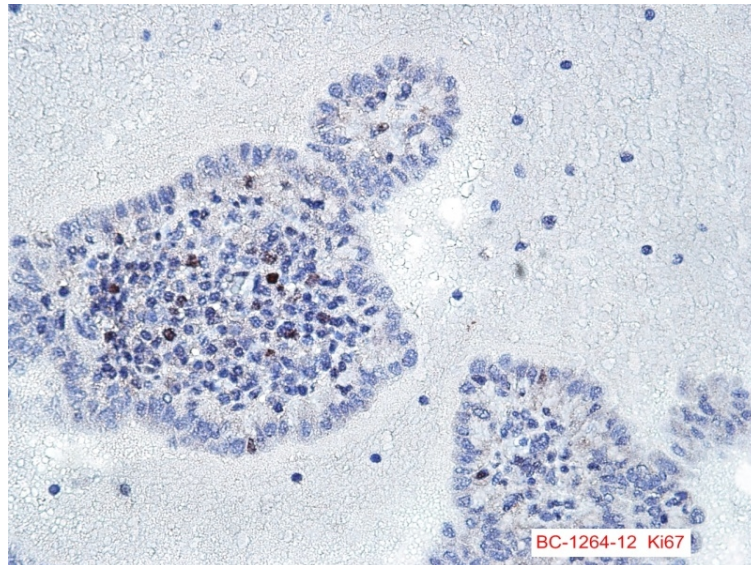
Carcinoma Papilar

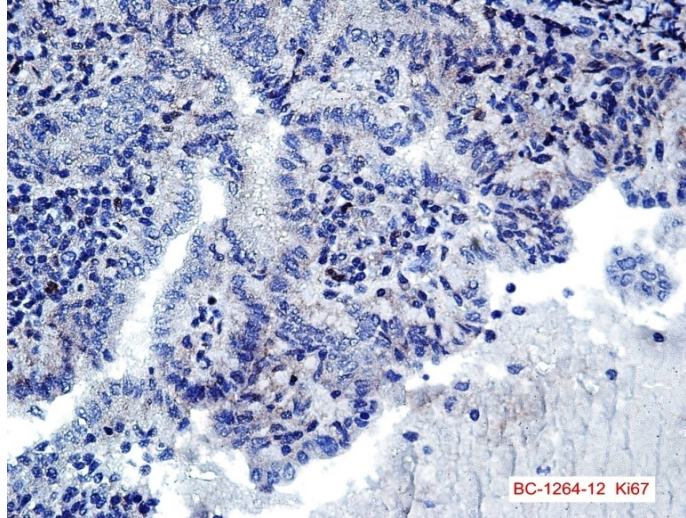
Bloque Celular teñido con H-E:





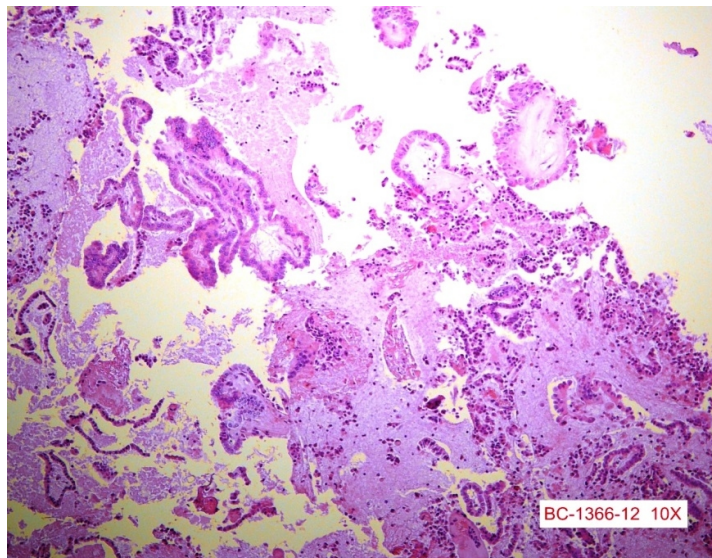
Bloque celular con inmunotinción con Ki67:

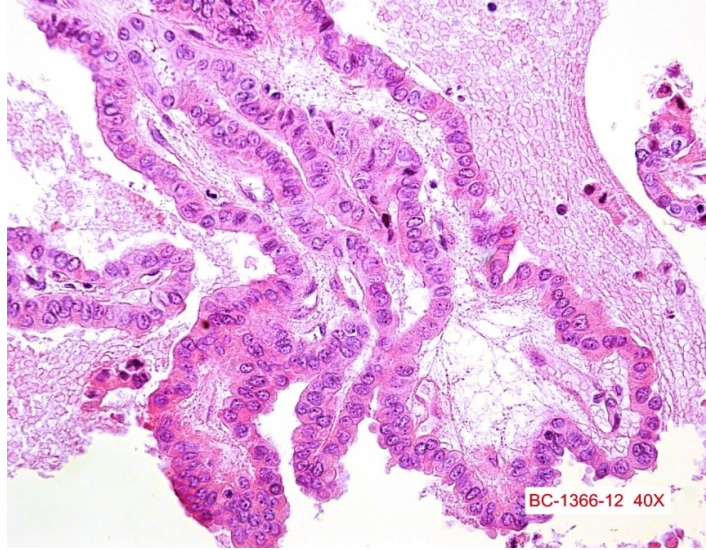




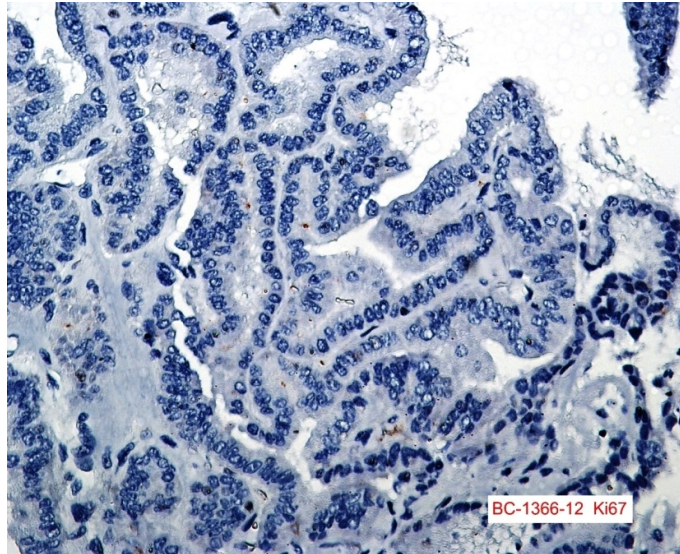
Carcinoma papilar:

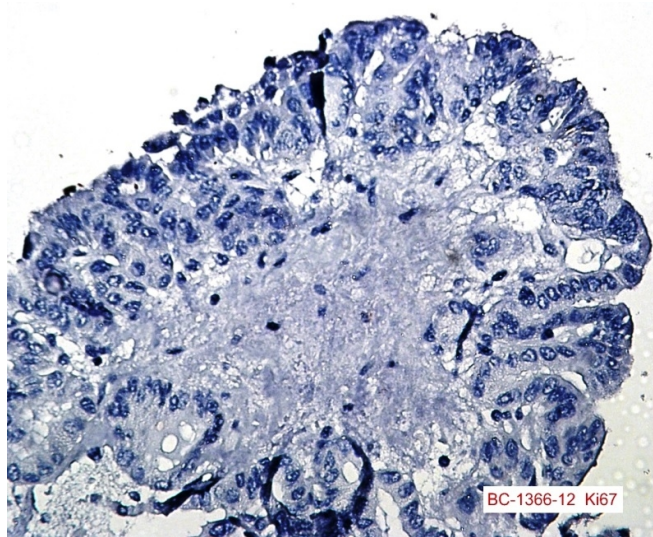
Bloque celular teñido con H-E:





Bloque celular con inmunotinción con el marcador Ki67:

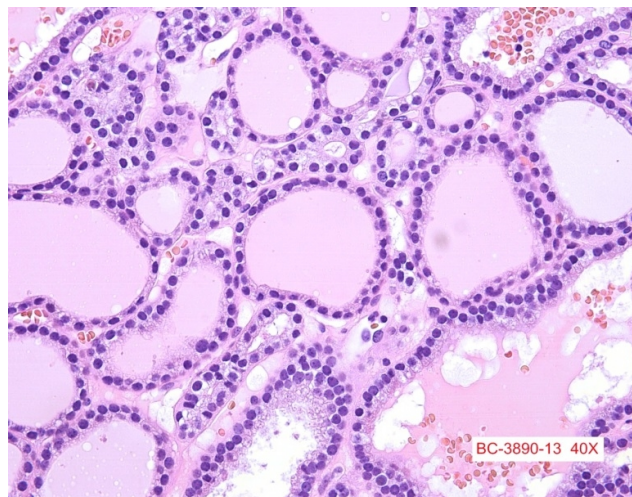




Categoría II

Bocio Coloide Nodular

Bloque celular teñido con H-E:



Bloque celular con inmunotinción de Ki67:

