F A C U L T A D  D E  M E D I C I N A

U N I V E R S I D A D  D E  G R A N A D A

# TRATAMIENTO DEL QUISTE TIROIDEO BENIGNO MEDIANTE LA ESCLEROSIS CON POLIDOCANOL COMO ALTERNATIVA A LA SIMPLE PAAF ASPIRATIVA.

## RESULTADOS DE UN ESTUDIO SOBRE 202 PACIENTES.

T E S I S  D O C T O R A L

FRANCISCO BRAVO BRAVO

1.992

# UNIVERSIDAD DE GRANADA

## ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 1991 a 1992 Folio 135 vto Número 271

Reunido en el dia de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Francisco José Bravo Bravo, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: TRAT. DEL QUISTE TIROIDEO BENIGNO MEDIANTE LA ESCLEROSIS CON POLIDOCANOL COMO ALTERNATIVA A LA SIMPLE P.A.A.F. ASPIRATIVA. RESULTADOS SOBRE 202 PACIENTES

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de APTO CUM LAUDE POR UNANIMIDAD

Granada 3 de julio de 1992.

EL PRESIDENTE,

Fdo.: IGNACIO M. ARCELUS IMAZ

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: ELENA TORRES VELA

EL VOCAL,

Fdo.: Jose M. Garcia Gil

EL VOCAL,

Fdo.: A. Jiménez Garcia

EL VOCAL,

Fdo.: A. LEAL CERRO

FIRMA DEL GRADUANDO,

PABLO JUAN TORNE POYATOS, PROFESOR TITULAR INTERINO DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO:

Que D. Francisco Bravo Bravo, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado el presente trabajo titulado:
"Tratamiento del quiste tiroideo benigno mediante esclerosis con Polidicanol como alternativa a la simple PAAF aspirativa. Resultados sobre un estudio de 202 pacientes", bajo mi dirección, con todo aprovechamiento, haciéndome responsable del contenido del mismo. El que suscribe ha revisado el trabajo que aquí se presenta y considera estar en condiciones para su enjuiciamiento por el Tribunal que se designe al efecto.

Granada a 5 de Mayo de 1.992

Fdo.: Pablo J. Torné Poyatos

FERNANDO ESCOBAR JIMENEZ, CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO:

Que D. Francisco Bravo Bravo, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado el presente trabajo titulado: "Tratamiento del quiste tiroideo benigno mediante esclerosis con Polidocanol como alternativa a la simple PAAF aspirativa. Resultados sobre un estudio de 202 pacientes", bajo mi co-dirección, con todo aprovechamiento, haciéndome responsable del contenido del mismo. El que suscribe ha revisado el trabajo que aquí se presenta y considera estar en condiciones para su enjuiciamiento por el Tribunal que se designe al efecto.

Granada a 5 de Mayo de 1.992

Fdo. Fernando Escobar Jimenez

A MI MUJER

A MIS HIJOS

A MIS PADRES

El médico contemporáneo es un constructor de valores, moralista, con fuerza social e influencia política en la vida de sus pacientes y aún más allá. Lo es, tanto si lo desea como si no. No existe una medicina exenta de valores ni nunca la ha habido. Aceptar esto como un factor de la vida profesional no es una arrogancia sino una prueba de honestidad, y el primer paso hacia la redefinición del papel del médico que necesitará la medicina del próximo futuro. Es nuestro éxito lo que requiere una nueva sensibilidad, una nueva humildad y un nuevo aprendizaje.

(WILLARD GAYLIN)

# AGRADECIMIENTOS

Al ver felizmente finalizada esta Memoria de Tesis Doctoral, quiero dejar constancia de sincero agradecimiento a:

El Profesor D. PABLO TORNE POYATOS, Director de la misma, por haberme ofrecido la posibilidad de este trabajo y porque en todo momento supo orientar, corregir y enriquecer mis ideas con amistad y afecto.

El Profesor D. FERNANDO ESCOBAR JIMENEZ, co-Director de este estudio por ser el mayor entusiasta del mismo y por haberme brindado su inestimable ayuda aportando su experiencia y conocimientos.

El Porfesor D. IGNACIO MARIA ARCELUS IMAZ, mi entrañable Maestro que con su capacidad inagotable de trabajo nos enseñó los caminos de la Cirugía.

El Profesor D. JOSE MARIA GARCIA GIL por el cariño con que acogió nuestros propósitos y por las muestras de confianza que siempre ha depositado en mi trabajo.

El Dr. D. DIEGO PEDROSA GARCIA, que con paciencia y

desinterés siempre estuvo dispuesto a asesorarme y ayudarme en la vertiente informática del trabajo.

El Profesor D. JOAQUIN FERNANDEZ VALDIVIA, sin su aportación no hubiera sido posible el estudio estadístico.

El Profesor D. MANUEL LOPEZ-CANTARERO BALLESTEROS, por su amistad, con él di mis primeros pasos por las Salas de Cirugía.

El Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Granada que con su magnífica contribución ha hecho realidad nuestro trabajo.

El Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Granada, por su colaboración constante en la ejecución de los estudios ecográficos.

A todo el Personal Auxiliar y de Enfermería de Cirugía B-II, por su elevado espíritu de trabajo que, de forma permanente, estimula mi quehacer diario.

Finalmente, no quisiera olvidar a todos aquellos compañeros, amigos y familiares que de una u otra forma me han ayudado o animado en la consecución de mis objetivos.

# INDICE

I.- INTRODUCCION Páginas


I.1.- Concepto de Bocio..... 4

I.2.- Factores Etiopatogénicos..... 6

I.3.- Historia Natural del Bocio..... 11

I.4.- Patogenia del Nódulo Tiroideo..... 14

I.5.- Diagnóstico del Nódulo Tiroideo..... 19

I.6.- Bocio Nodular y Cáncer de Tiroides: Problemas Diagnósticos..... 27

I.7.- El Quiste Tiroideo..... 35

I.8.- Tratamiento del Quiste Tiroideo..... 38

II.- PROPOSITOS..... 43

III.- PACIENTES Y METODOS

III.1.- Pacientes..... 46

III.2.- Métodos..... 51

IV.- RESULTADOS..... 80

V.- DISCUSION..... 147

VI.- CONCLUSIONES..... 183

VII.- RESUMEN..... 186

VIII.- BIBLIOGRAFIA..... 190

# I. INTRODUCCION

## I.1.- CONCEPTO DE BOCIO.

El término "BOCIO" se ha empleado y se sigue empleando en la actualidad para designar cualquier aumento de tamaño de la glándula tiroides.

La distinción entre "BOCIO ENDEMICO" y "BOCIO ESPORADICO", se basa únicamente en la proporción de individuos afectados dentro de una comunidad concreta, tal como lo demuestran los estudios de RUIZ DE ALMODOVAR et al. en 1.980. Dentro de este concepto, también se encuentran los trabajos de KOUTRAS en 1.977, el cual propone que el término de "endémico" se reserve para aquellas zonas en las que la incidencia de bocio supere el 10% de la población. ESCOBAR DEL REY et al. en 1.981, consideran por su parte, que la endemia bociosa ha de aplicarse a aquellas áreas demográficas en las que un 15 y un 20% de la población infantil o preadolescente, sufran bocio.

Sabido es que la provincia de Granada constituye un importante foco de endemia bocicsa en España. Son

clásicos los estudios de ORTIZ DE LANDAZURI y sus colaboradores, realizados entre 1947 y 1.957 versando sobre este tema.

En el año 1.978, los Servicios de Medicina Nuclear y Endocrinología del Hospital Universitario de Granada, hicieron una recopilación de todos los enfermos estudiados entre 1.972 y 1.978 agrupándolos por partidos judiciales, obteniendo los índices de afectación tiroidea y de afectación bociosa, referidos al número de habitantes de cada uno de estos partidos. De esta forma, clasificaron los pacientes en cuatro grupos que denominaron: **hipertiroidismo, hipotiroidismo, sed de iodo y bocio.**

El BOCIO NODULAR NO TOXICO, considerada la alteración tiroidea mas frecuente, es también la enfermedad endocrina más común ya que, alrededor del 4% de la población suele tener un nódulo palpable en el tiroides de mas de un centímetro de diámetro (VANDER et al.,1.954), siendo aún mas frecuentes los nódulos de tamaño inferior a un centímetro (STOFFER et al., 1.960).

## I.2.- FACTORES ETIOPATOGENICOS.

Dentro de los factores etiopatogénicos a considerar en la aparición de un estado bocioso, resaltamos los siguientes:

1º) **LA DISTRIBUCION GEOGRAFICA:** Tras los serios trabajos de KELLEY y SNEDDEN en 1.960, pueden distinguirse cinco "zonas tipos" de endemia bociosa:

A) **Zonas montañosas:** En ellas, el contenido mineral (Iodo, Flúor) del terreno, resulta estar muy empobrecido a consecuencia del arrastre producido por las aguas de lluvia.

B) **Llanuras de aluvión:** También en ellas, el contenido mineral es bajo como consecuencia del arrastre llevado a cabo por los grandes glaciares que las produjeron.

C) **Terrenos calizos.**

D) **Determinadas áreas costeras:** Como aquellas en las que el agua potable proviene de las montañas.

E) **Areas geográficamente aisladas:** En las que su difícil accesibilidad hace que su situación sanitaria, económica y de desarrollo constituyan factores desencadenantes de bocio por razones que veremos mas adelante.

2º) **EL DEFICIT DE APORTE DE IODO EN LA DIETA:** Hoy se considera como fundamental que el factor etiológico en la enfermedad bociosa es el **déficit de iodo**, que modificaría la secreción de TSH.

Este primer estadio de "**sed de iodo**" va a dar lugar a modificaciones o pulsaciones de la TSH, estimulando la glándula tiroidea que, a su vez continua con su falta de aporte de iodo. Como consecuencia compensatoria se produce una hiperplasia tiroidea que ocasiona un bocio

difuso no tóxico cuya evolución constituye la "historia natural del bocio" que describiremos mas adelante (WERNER, 1.977).

3º) **LA PUBERTAD Y EL EMBARAZO:** Durante estas etapas de la vida es frecuente encontrar un rápido aumento del tamaño del tiroides, especialmente en jóvenes, producidos por los cambios endocrinológicos. Suele coincidir un ligero aumento del tamaño tiroideo antes de la menstruación y es habitual que un bocio difuso simple aumente durante el embarazo (DOWLING, 1.956), (CASSANO et al., 1.959), (HERSHMAN y STARNES, 1.969 y 1.971).

4º) **LA INGESTA DE PRODUCTOS BOCIOGENOS:** La mayoría de estos productos y sustancias, pueden incluirse en los siguientes grupos (YAMADA, 1.974):

- Tiocianatos.
- Tiouracilos.
- Aceites vegetales y Fármacos.
- Metilxantinas.

5º) **LA DISHORMONOGENESIS:** Un grupo pequeño pero importante de pacientes que desarrollan bocio y, generalmente hipotiroidismo, son portadores de una alteración congénita del metabolismo del iodo, probablemente debida a la ausencia de un solo enzima (STANBURY, 1.972).

6º) **EL SEXO Y LOS FACTORES HEREDITARIOS:** Es claro que la aparición de bocio es entre siete y ocho veces mas frecuente en las mujeres que en los hombres, sin que hasta el momento se haya podido encontrar una explicación satisfactoria a este hecho. De igual manera, la mayor incidencia de bocio en algunas familias, nos lleva a pensar que existe un factor determinante de tipo genético (WEINSTEIN y KITCHIN, 1.971).

7º) **LAS RADIACIONES IONIZANTES:** Están en estrecha relación con la incidencia de nódulos y carcinomas cuando han afectado al tiroides sobre todo durante la infancia (DUFFY, 1.950), (HEMPELMAN, 1.968), (BURROW, 1.980), (CRILE, 1.980).

8º) **FACTORES SOCIALES Y DE DESARROLLO:** DELANGE en 1.974, puso de manifiesto un importante grupo de factores sociales que contribuyen en la etiopatogenia del bocio. El aislamiento geográfico así como el subdesarrollo cultural y económico de ciertas poblaciones influyen en sus hábitos alimenticios por ingestión exclusiva de productos locales y ausencia de pescado en la dieta practicamente total.

A estos factores suele unirse un deficiente estado sanitario y de otro lado, la importante frecuencia de matrimonios consanguíneos que suelen acumular mayor número de defectos genéticos (WERNER, 1.977).

Lo que si parece demostrarse, es que en una zona endémica, varias cosas de las aquí señaladas, concurren en un mismo punto geográfico.

## I.3.- HISTORIA NATURAL DEL BOCIO

El conocimiento de la HISTORIA NATURAL o evolución del bocio es de gran interés sobre todo en nuestra región, por ser zona endémica. Actualmente su concepto y división, están basados en el estudio normofuncional mediante radioisótopos (OLEA, 1.978).

BOCIO SIMPLE es toda situación que cursa con un aumento difuso y uniforme de la glándula tiroides. Se acompaña de un estado clínico referente a una sintomatología local y al no existir alteraciones hormonales tiroideas, se conoce con el nombre de **BOCIO DIFUSO NO TOXICO.**

De forma empírica, hay una correspondencia en la evolución natural del bocio con respecto a una serie de estudios fisiopatológicos que pueden relacionarse con la capacidad de la glándula tiroidea para fijar y concentrar iodo. A esta secuencia evolutiva se la denomina **HISTORIA NATURAL DEL BOCIO** (WERNER, 1.977).

Los estadios evolutivos son los siguientes:

1º) **EL BOCIO DIFUSO NO TOXICO**: Es el primer hallazgo, consistente en un aumento global o parcial de la glándula por hipertrofia de la vascularización y captación uniforme de iodo.

2º) Progresivamente, un grupo celular que acelera su crecimiento, origina un **nódulo bien delimitado anatómicamente** y con frecuencia, también palpable. Es la fase de **BOCIO NODULAR NO TOXIGO**. Se suele manifestar en la gammagrafía con isótopos radiactivos como una zona de captación superior al resto de la glándula, constituyendo el **NODULO CALIENTE.**

3º) El crecimiento vascular acompañante, condiciona a veces la existencia de compromisos irrigatorios en el seno del nódulo, produciendo en su interior una hemorragia y degeneración quística del mismo. En estas circunstancias, esta zona aparece como hipocaptante del isótopo radiacti-

vo en la gammagrafía, denominándosele **NODULO TIBIO O NODULO FRIO.** En estos casos es de capital importancia descartar la malignidad de este nódulo (ASTWOOD, 1.956), (KENDALL y CONDON, 1.969), (De GROOT, 1.970), (FRANSSILA y SAXEN, 1.972), (ALAGARATNAM y ONG, 1.979), (De HAVEN, 1.979), (GEERDSEN, 1.979), (HEIDENDAL, 1.979), (SAXEN, 1.979), (BROWN, 1.981), (SILVERBERG, 1.982).

4º) Este proceso ocurre en distintos puntos de la glándula y consecutivamente en el tiempo, repitiéndose el mecanismo descrito. A la exploración morfológica pueden aparecer en similar o diferente estadío. Es la fase de **BOCIO MULTINODULAR NO TOXICO.**

Sobre toda esta patología, pueden aparecer necesidades sobreañadidas de iodo, generalmente condicionadas por la disminución de este elemento en el agua y los alimentos. Esta disfunción tiroidea se conoce como SED DE IODO (WERNER, 1.977).

## I.4.- PATOGENIA DEL NODULO TIROIDEO.

La patogenia de transformación nodular del tiroides está todavía sin aclarar. No se sabe por qué algunos folículos tienen mayor potencial de multiplicación que otros.

La hipótesis más atractiva postula diferencias clonales puesto que cada folículo se comporta uniformemente (STUDER, 1.979). Sin embargo, en la mayoría de los bocios, los nódulos están compuestos de folículos con grandes diferencias funcionales (RIEK, 1.974), (STUDER, 1.978).

Tres observaciones básicas pueden aportar algún conocimiento sobre el proceso de formación de nódulos:

A) La **formación** de nódulos tiroideos es muy frecuente incluso en glándulas morfológicamente normales (SMET, 1.960).

B) La **frecuencia** de formación de nódulos es pro-

porcional a la edad del individuo (STUDER, 1.979).

C) Casi siempre se **desarrollan** progresivamente cuando el tiroides es estimulado de forma crónica e intermitente por la TSH para compensar la síntesis "disminuida" de hormonas tiroideas. Tal es el caso del déficit de iodo (COBLE y KEHLER, 1.970), (THILLY, 1.973), (STUDER, 1.974).

Efectivamente, la primera reacción del tiroides ante una mayor demanda de hormonas tiroideas o ante una formación deficitaria de las mismas (o frente a ambos casos), es un aumento de la vascularización e hiperplasia difusa, influido por la TSH. Así, las células acinares aumentan de altura, a veces formando pliegues, y la cantidad de coloide se reduce notablemente. De esta forma, se mantiene la síntesis de hormonas a nivel adecuado. Esta fase evolutiva va seguida de una involución, en la que las células reducen su altura y los acinos se rellenan de coloide. Aunque no se ha determinado el por qué de todo ello, posiblemente la demanda de hormonas tiroideas disminuye con el tiempo (por

ejemplo al final de la pubertad) o se elimina algún agente bociógeno, de forma que, a partir de ese momento, la glándula hiperplásica puede almacenar su propia secreción (TAYLOR, 1.978).

Sin embargo, el coloide queda fijado y no puede ser movilizado según sus necesidades, como sucede por ejemplo, en la glándula normal. Hasta este momento, la glándula aparece uniformemente agrandada. Mas tarde sin embargo, los acinos pueden llegar a distenderse tanto que sus paredes se rompen, dando lugar a grandes bolsas de coloide que se traducen en nódulos localizados palpables o a quistes en el interior de la sustancia de la glándula (TAYLOR, 1.978).

El ulterior curso del bocio se caracteriza por ciclos de evolución e involución provocados probablemente por períodos de mayor o menor demanda de hormonas tiroideas, suficiencias o deficiencias relativas de iodo y presencia o ausencia de otros factores bociógenos. El proceso tiende a resultar irregular, ya que afecta a diferentes partes de la glándula en formas diversas.

Así, unas pocas zonas o nódulos de hiperplasia pueden aparecer mezclados entre un número más numeroso de quistes de coloide, mientras que algunas zonas más hiperplásicas pueden experimentar una atrofia en lugar de una involución. Se observa una tendencia hacia la formación de tejido fibroso alrededor de los nódulos, rodeándolos de cápsulas (MONTGOMERY, 1.979).

Puede ocurrir una hemorragia en el interior de los quistes y la sangre, a veces, se organiza e incluso puede quedar parcialmente calcificada (WERNER, 1.978).

La administración de iodo durante las primeras etapas de la fase hiperplásica puede contribuir a anular el proceso patológico y restablecer la estructura y función normales. Posteriormente, si se administra iodo en grandes cantidades con la esperanza de disminuir el tamaño de la glándula, pueden producirse cantidades excesivas de tiroxina y la tireotoxicosis resultante ha sido designada de "JODBASEDOW" por los autores suizos (MONTGOMERY, 1.979), o bien "bloquearse" simplemente la "bomba" activa totalmente.

Los estudios realizados sobre TSH en bocios difusos y nodulares son contradictorios encontrándose respuestas normales, bajas y elevadas, pero siempre dentro de límites de la normalidad (TORRES VELA, 1.980). La obtención de niveles de TSH normales aislados e incluso repetidos en sujetos con bocio no puede excluir la secreción de TSH como mecanismo patogénico, puesto que esta es segregada con "carácter pulsátil" y modelos individualmente variables (WEEKW, 1.978).

Además, ligeros incrementos de la producción de TSH pueden escapar a la detección analítica y ser biológicamente significativos (KOHLER, 1.977). Individuos con cambios marcados en el ritmo de secreción de TSH, estarán especialmente predispuestos a desarrollar bocios (HOFFMAN, 1.977).

El carcinoma de tiroides se desarrolla en muy pocos bocios nodulares, aunque se observa aproximadamente en un 7% de los bocios extirpados quirúrgicamente (CRILE, 1.959), (HOFFMAN, 1.972), (BRCOKS, 1.973), (De GROOT, 1.975), (BECKER, 1.980),(Di FILIPPO, 1.982), (KLONOFF y GREENSPAN, 1.982),

(CAGETTI, 1.984).

No debe olvidarse tampoco, que posiblemente exista alguna asociación entre el bocio endémico y el cáncer de tiroides (MONTGOMMERY, 1.979).

## I.5.- DIAGNOSTICO DEL NODULO TIROIDEO.

1) <u>Exploración Clínica y Morfológica</u>:

A) **Inspección**: Nos permite notar la existencia de bocio así como la probable presencia de cicatrices operatorias, fístulas, adenopatías etc.

B) **Palpación**: Mediante ella, el clínico experimentado puede apreciar el tamaño, situación y consistencia de la glándula, así como la existencia o ausencia de nódulos o nódulo, su tamaño, ubicación, dureza, movilidad y adenopatías si las hubiere. En función del tamaño palpatorio

de la glándula, la OMS distingue cuatro grados (PEREZ, 1.960):

a) Grado I: Corresponde al tiroides normal.

b) Grado II: Corresponde al bocio palpable pero no visible.

c) Grado III: Corresponde al bocio palpable y visible.

d) Grado IV: Corresponde al bocio gigante de peso superior a 200 gr.

C) **Exploración radiológica**: Nos permite conocer si existe o no un aumento de tamaño de las partes blandas del cuello, si existen o no calcificaciones, si hay o no desviación y compresión traqueal y localización intratorácica del bocio (SEDGWICK, 1.978).

D) **Ecografía**: Desde que YAMAKAWA y NAITO en

1.966 comenzaron a aplicar de forma sistemática la ecografía en el diagnóstico de la patología tiroidea, el procedimiento ha evolucionado de forma importante hasta el punto de indicar con bastante exactitud el volumen y posición de la glándula así como su relación con otras estructuras y su consistencia (RASMUSSEN y HJORT, 1.974), delimitando bien los nódulos **sólidos** de los **quísticos y mixtos** en base a su **densidad acústica** (BLUM, 1.975), (MISKIN, 1.975 y 1.978), (LEE, 1.978), e incluso más recientemente, intentar un diagnóstico de tiroiditis no supuradas (PONCIN, 1.983), la **detección de nódulos clínicamente indetectables** (WOESTYN y AFSCHRIFT, 1.983), (CASELLI, 1.984), la detección de **nódulos indetectables gammagráficamente** (PINEDO, 1.984) y establecer una **correlación entre las características ecográficas y la anatomía patológica** postoperatoria (WIEDERMANN, 1.982), (SOLBIATI, 1.985).

Sin embargo, a pesar de llevarse a cabo las exploraciones ecográficas por muy expertos espe-

cialistas en la materia, el índice de error en el diagnóstico del nódulo tiroideo en lo referente a su naturaleza sólida o quística es alto, pudiéndose basar esta dificultad diagnóstica en la alta densidad que posee el coloide intranodular (DADD, 1.974). Por otra parte, nunca diferencia las lesiones benignas de las malignas (THIES, 1.976).

E) **Punción-Aspiración con Aguja Fina**: Desde que en 1.933, STEWART consideró como útil la biopsia por aspiración de la glándula tiroides, ha sido olvidada y retomada del arsenal diagnóstico a lo largo de los años, hasta convertirse en un procedimiento de rutina en nuestros días.

En los casos en que se practica la punción aspiración, se evita la cirugía hasta en un 50% de pacientes como mínimo (MILLER et al., 1.979), ya que en el 82% de los pacientes con lesiones palpables es posible descartar la presencia de un cáncer en el área sospechosa y utilizar trata-

miento médico en lugar de proceder a la tiroidectomía (CRILE et al., 1.979).

Las principales ventajas de la punción-aspiración son las siguientes (ZAJICEK, 1.974), (KLINE, 1.981), (TORNE, 1.985):

1) Es un procedimiento que puede llevarse a cabo en el consultorio sin preparativos ni anestesia.

2) Es un procedimiento de alta seguridad e indoloro.

3) Tanto la ejecución de la biopsia como su interpretación se realizan con prontitud.

4) Su fiabilidad es alta y su coste bajo.

5) Permite la identificación de los quistes tiroideos y su drenaje terapéutico.

Los **requisitos** primordiales para conseguir una prueba satisfactoria siguen siendo dos:

a) Una muestra **representativa** del nódulo.

b) Un **citopatólogo experimentado** que la interprete.

La técnica de la Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF), ha demostrado ser un método de gran utilidad en el diagnóstico del bocio nodular eutiroideo por su alta fiabilidad en la detección de la benignidad y malignidad del mismo (FRABLE, 1.986), (ASP, 1.987), (ANDERSON, 1.987), (KOPALD, 1.989).

Frente a otros procedimientos para el diagnóstico del bocio nodular eutiroideo, resulta la PAAF más sensible y más específica si se compara con el método clínico, gammagráfico y ecográfico (TORNE, 1.985).

La PAAF, ha mejorado la selección de pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico, habiéndose reducido en nuestro hospital el número de intervenciones en más del 60% (TORNE, 1.985).

En su vertiente terapéutica la PAAF, juega un importante papel en el tratamiento del nódulo tiroideo quístico (CRILE, 1.966), (JENSEN, 1.976), (MILLER, 1.981).

Las limitaciones en el uso de esta técnica dependen del tamaño y localización de los nódulos, es decir, cuanto más pequeño, más posterior y más profundo, el nódulo es menos susceptible de una adecuada toma de muestra. Las diátesis hemorrágicas constituyen una limitación y/o contraindicación para tomar la muestra (KLINE, 1.981).

2) <u>Exploración Funcional del Tiroides</u>:

Es de base hormonal y está centrada en la

medida de "Hormonas Libres" en sangre: TSH, $T_3$ libre y $T_4$ libre, asociando el estudio inmunológico a Anticuerpos Antitiroideos Antitiroglobulina, Antimicrosomiales y Antiperoxidasa (TPO), con la opcional utilización de las Inmunoglobulinas Estimulantes del tiroides (TSI), específicamente al receptor (TSAb) de la TSH (FERNANDEZ SOTO, 1.987). El test de estimulación TRH-TSH, no abandonado hoy, se ha limitado mucho al estudio hipofisario (TORRES, 1.980).

3) <u>Exploración Dinámico-Funcional con Isótopos</u>:

La prueba más importante es la **Gammagrafía con Isótopos Radiactivos**. Mediante ella podemos visualizar la morfología del tiroides y al propio tiempo, obtener una idea aproximada de su actividad funcional. La modificación de la imagen normal concierne a su forma, contorno, dimensión, topografía y al carácter homogéneo o no de su tonalidad. Se utilizan principalmente $I^{131}$ y $Tc^{99m}$ (OLEA et al., 1.979 y 1.980).

## I.6.- BOCIO NODULAR Y CANCER DE TIROIDES: PROBLEMAS DIAGNOSTICOS

El desarrollo de las técnicas de diagnóstico para identificar la naturaleza precisa de los nódulos tiroideos, sigue siendo en la actualidad un desafío para los médicos. Hasta hace muy poco tiempo, existía alguna confusión en el tratamiento de los nódulos tiroideos como consecuencia de las técnicas de diagnóstico utilizadas, que denotaban una importante ausencia de precisión para identificar la naturaleza exacta de la lesión (BLOCK, 1.977).

Este reto ha seguido siendo importante dada la frecuencia con que se presentan nódulos fríos en el tiroides (VANDER et al., 1.954), (SOKAL, 1.959) y por el peligro potencial que el nódulo tiroideo tiene para comprometer la salud del paciente, aunque rara vez implique un problema que llegue a afectar la vida (MILLER, 1.955).

Con el desarrollo de la medicina moderna en el último siglo, los estudios sobre el tiroides se dirigieron al

principio hacia problemas como el hipertiroidismo y las dificultades mecánicas producidas por bocios gigantescos resultantes de deficiencias de iodo o de mala alimentación (HAZARD y SMITH, 1.964).

Después de la resolución parcial de estos problemas, entre las décadas de los años cuarenta y cincuenta, la atención médica se focalizó hacia los nódulos tiroideos como manifestación de malignidad. Los primeros estudios sugerían que la incidencia de carcinoma era de hasta el 20% en los nódulos simples extirpados quirúrgicamente (COLE et al., 1.945). Sin embargo, la incidencia de carcinoma en los nódulos clínicamente evidenciables, fue demostrada tan solo entre el 3 y 4% en estudios posteriores (MILLER, 1.955).

De otro lado, la prevalencia de carcinoma tiroideo en muchas autopsias varía entre cifras del 4 al 28% aproximadamente (BENDENSON y LJUNGBERG, 1981).

La presentación clínica del cáncer de tiroides generalmente es la misma que la descrita para un bocio nodular: *UNA MASA CERVICAL TIROIDEA ASINTOMATICA QUE SE DESCUBRE DE FORMA CASUAL*. Raramente se manifiesta como una masa dolorosa de crecimiento rápido, consistencia dura, que se puede asociar a síntomas locales o presencia de adenopatías cervicales, ya que, cuando se cumplen todos estos requisitos, el diagnóstico clínico de malignidad es más evidente aunque la certeza tampoco llega a obtenerse (EDIS et al., 1.978).

El cáncer de tiroides representa el 1% de todos los tumores clínicamente detectables (THOMPSON, 1.978) y, aunque su incidencia ya fue comentada con anterioridad y en la actualidad se cifra entre el 10 y el 20% en pacientes con nódulo tiroideo según los autores consultados (ROBINSON, 1.966), (TAYLOR, 1.967), (PSARRAS, 1.972), (RICHARDSON, 1.973), es importante que en nuestra zona endémica de Granada, resaltemos que esa incidencia viene a situarse en un 13% según los estudios del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Granada (BUENO, 1.983).

El problema clínico más acuciante y grave estriba en la *GRAN DIFICULTAD PARA DIFERENCIAR EL NODULO BENIGNO DE UN CANCER DE TIROIDES* ya que, cuando la enfermedad está limitada a dicha glándula, ni la historia clínica ni la exploración tiroidea permiten un diagnóstico seguro (LIECHTY et al., 1.965), (TOLLEFSEN et al., 1.973), (TAYLOR, 1.978), (WERNER, 1.977), (WOOL, 1.978), (PFANNENSTIEL, 1.980 y 1.983), (ROSEN, 1.981), (PERRY, 1.982).

Desde un punto de vista práctico, cobra una gran importancia la *HISTORIA CLINICA CORRECTA DEL PACIENTE* como ayuda diagnóstica fundamental (BUCKWALTER, 1.961), (BEAUGIE, 1.975), (EDIS, 1.978), (WERNER, 1.978).

Al efectuar ésta, podremos distinguir dos tipos de pacientes con nódulo tiroideo: por un lado aquellos que presentan síntomas acompañantes que suelen corresponder con hipertiroidismo, tiroiditis, bocio multinodular y neoplasias extensas, mientras que, de otro lado, encontramos un grupo de pacientes prácticamente asintomáticos cuya única manifestación es el nódulo visible y/o palpable. En estos casos una historia previa de irradiación

del cuello por enfermedad inflamatoria de adenoides, tiroides, o bien aumento de tamaño del timo en recién nacidos, viene asociada con mayor incidencia de patología tumoral maligna en niños y jóvenes (SOCOLOW et al., 1.963), (WINSHIP, 1.961 y 1.969), (REFETOFF, 1.975).

De igual manera, datos recogidos de la anamnesis tales como un **aumento rápido del tamaño del tiroides, el dolor, ronquera, dificultad para tragar y presencia de adenopatías en el cuello**, son indicaciones quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad tiroidea (SEDGWICK, 1.978).

Concediéndole a la historia y a la exploración clínica la importancia que realmente tienen, es obvio que mediante los datos que nos ofrecen, no podemos llegar a diagnósticos seguros (LORENTE et al., 1.981), (SANTAMARIA y VAZQUEZ, 1.986).

La misma crítica podemos hacerle a las exploraciones funcionales y dinámico-funcionales de la glándula tiroides, pués a través de las mismas, sólo vamos a obtener

datos sobre su capacidad de funcionamiento, pero nunca sabremos ateniéndonos a sus resultados, si nos encontramos ante patología benigna o maligna de un nódulo solitario (WERNER e INGBAR, 1978), (REINWEIN, 1.979), (KEYES, 1.980), (KINDERLEHRER, 1.980), (GERKE, 1.983). Podemos decir, por tanto, que el principal problema de todas estas técnicas exploratorias es su **falta de capacidad discriminativa** (THOMAS, 1.969), (MAISEY, 1.981), (THOMPSON, 1.983), (PICKARDET, 1.983), (BELANGER et al., 1.983), (DOROSZENWSKI, 1.983).

Hay que insistir en que el verdadero problema diagnóstico, lo constituyen los Nódulos Fríos que, clásicamente se han considerado subsidiarios de tratamiento quirúrgico prácticamente sin excepción (MILLER, 1.968),(COLCOCK, 1.971).

No obstante, en las zonas de endemia bociosa como la nuestra, la gran cantidad de pacientes portadores de un nódulo tiroideo, aconseja disponer de un procedimiento que evite tener que intervenir a todos ellos, sobre todo teniendo en cuenta la baja malignidad de los mismos (BUENO, 1.983).

Como por otra parte, una gran cantidad de estos nódulos presentan características quísticas, resulta de importancia capital diferenciarlos de los sólidos, ya que los primeros pueden aceptar otro procedimiento terapéutico diferente a la cirugía y los segundos son asiento de malignidad con mayor frecuencia.

Con este objetivo se han ensayado diferentes procedimientos diagnósticos: La **ECOGRAFIA**, en un no despreciable número de casos nos informa de manera poco eficaz sobre la naturaleza del nódulo explorado (BLUM, 1.972), (MISKIN, 1.973), (HOLM, 1.975), (ASHCRAFT y VAN HERLE, 1.981), (SIMEONE et al., 1.982), (ESPINASE et al., 1.984), (KATZ et al., 1.984). La **GAMMAGRAFIA**, no es suficientemente específica ya que la mayoría de los nódulos benignos o malignos son fríos. Es por esto, que la **BIOPSIA CON AGUJA** se ha impuesto como test diagnóstico inicial, habiendo probado ser un procedimiento directo, seguro y de bajo coste para acercarnos a la verdadera naturaleza de los nódulos tiroideos, ya que por una parte la aspiración biopsia, por si sola, indica si el nódulo es o no quístico y por otra, el estudio citológico de la muestra nos dará información

de la posible malignidad del nódulo estudiado (BOEY, 1.984), (FRABLE, 1.986), (CARACUEL et al., 1.986), (GOELLNER, 1.987), (DWARAKANATHAN, 1.989).

## I.7.- EL QUISTE TIROIDEO

Entre el 5 y el 20% de los nódulos tiroideos son quísticos (CRILE, 1.966), (MISKIN, 1.972), (MILLER, 1.974), (GOBIEN, 1.974), (EDMONDS, 1.987).

Los quistes tiroideos han sido considerados como resultado de una hemorragia y consiguiente degeneración de un nódulo preexistente. Otros mecanismos etiológicos han sido: Infarto de adenomas, retención quística o folicular o folículos tiroideos gigantes (GOLDFARB, 1.982), (RAMACCIOTTI, 1.984).

Los quistes tiroideos pueden ser de dos tipos: El mas común y mas difícil de reconocer clínicamente es el "quiste coloidal", lleno de un fluido marroncillo. Algunas veces pueden ser reconocidos por su redondez, dureza y consistencia tensa y por una historia de crecimiento rápido. Menos común que el simple quiste coloidal, pero más fáciles de reconocer, son los "quistes que resultan de una hemorragia" dentro de un adenoma o de la sustancia tiroidea; estos quistes son hematomas resolventes. Muchos

de ellos pueden ser reconocidos clínicamente por su historia de aparición súbita y rápido crecimiento asociado frecuentemente con incomodidad y dolor; estos quistes son también redondos duros y tensos (CRILE, 1.966).

Pueden existir quistes tiroideos verdaderos, revestidos de epitelio escamoso o columnar que, en ocasiones, pueden ser lo suficientemente grandes como para dar manifestaciones clínicas. Se cree que estos quistes pueden organizarse por metaplasia, a partir de remanentes de la cuarta bolsa branquial o a partir de restos del último cuerpo branquial.

La mayoría de las lesiones quísticas de la glándula tiroides representan, sin embargo, la degeneración de un bocio nodular o, con menos frecuencia de un tumor, particularmente el carcinoma papilar.

La hiperplasia de folículos y el acúmulo de coloide, que ocurren de forma desigual en el curso de un bocio, dan lugar a tensiones dentro de la glándula que conducen a rotura de vasos sanguíneos y de folículos tiroideos con

producción de hemorragia y extravasación de coloide; estas áreas hemorrágicas o con coloide extravasado pueden condicionar la aparición de cavidades quísticas, en cuyas paredes se produce un proceso de cicatrización con fibrosis y, en ocasiones, calcificación (RAMELLI, 1.982).

Recientemente, sin embargo, la verdadera definición y etiología del quiste tiroideo ha sido cuestionada. ROSEN et al. (1.986) sugieren que el "Quiste Tiroideo" como tal entidad no existe; para ellos sería mas correcto considerar dicha situación patológica como la consecuencia de degeneraciones quísticas de otras lesiones subyacentes de diferentes tipos. Estos autores mantienen que los cambios quísticos que ocurren son el resultado de una marcada proliferación con consiguiente crecimiento vascular que eventualmente se rompe y forma el quiste. El color del líquido que contienen los quistes tiroideos, que va de sangre a chocolate, amarillo y transparente, se piensa que es el resultado de la acción del tiempo comprendido entre la degeneración/hemorragia del nódulo y el momento de la aspiración, mas que ser un indicador de la causa específica del quiste (ROSEN, 1.986), (GOLDFARD, 1.987).

## I.8.- TRATAMIENTO DEL QUISTE TIROIDEO

El tratamiento del quiste tiroideo ha sido sometido a múltiples revisiones y a distintas alternativas a lo largo de los años, siempre intentando evitar la cirugía dada la baja malignidad de este proceso.

El primer quiste tiroideo conocido que fue curado por el equivalente a la aspiración, fue documentado por CROTTI en 1.938 como sigue: En la batalla de Cerisoles en 1.544, comandada por el Duque de Enghiens bajo el mandato de Francisco I, el joven suizo, Philip Von Hohendax, quien a pesar de su juventud tenía un gran bocio, fue herido en el cuello con una lanza. El bocio resultó ser un gran quiste, así que el accidente fue afortunado ya que curó al paciente del bocio.

La observación de RYAN en 1.983 de que **aspiración y esclerosis** del quiste tiroideo no es nada nuevo, viene apoyada por la publicación de BRYANT en The Lancet en 1.861. Efectivamente, este autor describe la curación total de un paciente tras la inyección de **Tintura de Iodo**

en la cavidad del quiste. Posteriormente no se encuentran en la literatura más publicaciones que documenten la efectividad de dicho tratamiento.

En 1.966, CRILE recomendaba el tratamiento por aspiración de los quistes tiroideos. Convencido de su naturaleza benigna, después de una o dos aspiraciones y con terapia supresora, él demostró la cura del 94% de sus pacientes. Posteriormente, otros autores (CLARK et al., 1.975), (JENSEN y RASMUSSEN, 1.976) informan de una media mas baja de curación tras la aspiración precutánea, oscilando las cifras de resolución entre el 20 y el 94%.

En 1.973, CRILE y HAWK en un estudio de biopsia por aspiración de nódulos tiroideos, informaron por primera vez del uso de una sustancia esclerosante para tratar los quistes tiroideos. Inyectaban 1 ml. del agente esclerosante **Sodium Tetradecyl Sulfate (Sotradecol®)**. Aunque no se hicieron estadísticas informaron que solo en uno de algunos cientos de casos encontraron células anormales en el estudio citológico. SYKES en 1.981 describió 85 quistes tiroideos aspirados y esclerosados con Sodium Tetra-

decyl Sulfate. Sólo en uno se encontró carcinoma y otro no se resolvió después de la aspiración; algunos fueron resecados por persistencia de masa o vaciamiento incompleto tras la aspiración. Sin embargo, no se menciona el seguimiento de los quistes esclerosados.

Los quistes tiroideos comunmente recurren, incluso después de repetidas aspiraciones, con una frecuencia que varía entre el 6 y el 58% según distintas series publicadas (JENSEN y RASMUNSSEN, 1976), (MILLER et al., 1.981), (JENNKUEN et al., 1989).

RYAN en 1.982, TREECE en 1.983 y De YOUNG et al. en 1.986, describieron la resolución de quistes recurrentes con el uso de **Tetraciclina Clorhídrica** instilada en la cavidad del quiste.

La instilación de Tetraciclina Clorhídrica para producir adherencias pleurales en el derrame pleural maligno está bien documentada (ROBINSON et al., 1.972), (SAHNS, 1.978). Ha sido utilizada para producir adherencias en los neumotórax espontáneos primarios y recurrentes. También se ha

utilizado para controlar los derrames pericárdicos malignos (MACOVIAK, 1.982), (SHEPERD, 1.985). Se sugiere que el pH bajo (2-2,5) de la Tetraciclina Clorhídrica causa destrucción de superficie celular mesotelial, con escarificación seguida por un proceso inflamatorio y obliteración de la superficie tratada (BAYLI, 1.978), (GOLDSZER, 1.979).

En 1.987, GOLDFARD et al. presentan igualmente una serie de quistes recurrentes tras aspiración; tratados con instilación de tetraciclina clorhídrica en la cavidad del quiste consiguen un porcentaje de éxito del 95% frente a aquellos tratados solo con aspiración que se resuelven entre el 40-85% (MAMK, 1.975). Sin embargo, el autor refiere no haber disecado ningún quiste tratado con la sustancia esclerosante.

HEGEDÜS en 1.988 hace un estudio randomizado de quistes tratados unos por aspiración e instilación de Tetraciclina Clorhídrica y otros por aspiración e instilación de solución salina, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo que a la resolución de los quistes se refiere. Por

otra parte, el autor señala haber operado a tres pacientes después de la esclerosis y el examen histológico demostró cambios inflamatorios muy pronunciados.

# II. PROPOSITOS

## II.- PROPOSITOS

1º.- Analizar los resultados obtenidos utilizando la PAAF como método diagnóstico/terapéutico para el tratamiento de los quistes tiroideos.

2º.- Evaluar clínicamente los resultados de la adición de material esclerosante intraquístico en una población homogenea de Bocios Nodulares Quísticos Benignos.

3º.- Comparar los índices clínicos de resolución de ambos procedimientos (PAAF y PAAF + Esclerosis), con especificación de efectos indeseables.

4º.- Intentar demostrar, en un análisis de rendimientos estadístico-clínicos objetivo, si pudiera ser la esclerosis una alternativa al tratamiento coadyuvante de algunos quistes tiorideos benignos.

# III. PACIENTES Y METODOS

## III.i.- P A C I E N T E S

Nuestro estudio se apoya en los resultados obtenidos tras haber tratado a un total de 202 enfermos con fines resolutivos, de un nódulo quístico tiroideo. Este grupo de enfermos se dividió en dos subgrupos, por el método aleatorio: uno tratado con solo punción-aspiración y otro al que además de la punción-aspiración se le instiló una sustancia esclerosante en la cavidad del quiste.

### III.1.1.- GRUPO TOTAL DE PACIENTES.

Constituido por 202 pacientes sometidos a los métodos diagnósticos que a continuación se relacionan, de los cuales 28 (13,86%) pertenecen al sexo masculino con edades comprendidas entre 20 y 64 años (media de 43,10 años) y un tiempo de evolución, desde que el paciente se detecta el nódulo hasta la primera punción, comprendido entre 0,3 y 600 meses (media de 31,39 meses), y 174 (86,14%) pertenecientes al sexo femenino con edades com-

prendidas entre 12 y 76 años (media de 39,47 años) y un tiempo de evolución comprendido entre 0,23 y 540 meses (media de 38,23 meses). (Tabla 1).

En su conjunto (hombres y mujeres) el grupo presenta unos límites de edad entre 12 y 76 años con una edad media de 40,05 años y un tiempo de evolución que oscila entre 0,23 y 600 meses con una media de 37,20 meses.

Se controlaron el volumen de las distintas punciones, el número de punciones realizadas y el color del líquido aspirado en la cavidad del quiste.

El volumen de la primera punción osciló entre 0,5 y 172 c.c. con una media de 9,10 c.c.

El color del líquido aspirado variaba desde hemático a transparente pasando por achocolatado, verdoso y amarillento.

### III.1.2.- GRUPO DE PACIENTES TRATADOS CON SOLO PUNCION ASPIRACION.

Está constituido por 99 pacientes que representan el 49% del total de la muestra sometida a estudio en el presente trabajo. De ellos 12 (12,12%) pertenecen al sexo masculino con edades comprendidas entre 20 y 64 años (edad media de 43,91 años) y un tiempo de evolución comprendido entre 0,3 y 600 meses (media de 57,84 meses) y 87 (87,88%) pertenecientes al sexo femenino con edades comprendidas entre 12 y 76 años (edad media de 39,87) y un tiempo de evolución que osciló entre 0,5 y 540 meses (media de 51,95 meses). (Tabla 2).

En su conjunto (hombres y mujeres) el grupo presenta unos límites de edad entre 12 y 76 años (media de 40,68 años) y un tiempo de evolución comprendido entre 0,3 y 600 meses (media de 52,5 meses).

### III.1.3.- GRUPO DE PACIENTES TRATADOS CON PUNCION ASPIRACION MAS ESCLEROSIS.

Componen este grupo 103 pacientes que representan el 51% del total de los 202 enfermos de que consta la serie completa de sujetos sometidos a estudio en el presente trabajo. De ellos 16 (15,53%) pertenecen al sexo masculino con edades comprendidas entre 20 y 64 años (edad media de 42,5 años) y un tiempo de evolución comprendido entre 0,5 y 90 meses (media de 11,56 meses) y 87 (84,47%) pertenecen al sexo femenino con edades comprendidas entre 15 y 76 años (edad media de 39,06 años) y un tiempo de evolución comprendido entre 0,23 y 408 meses (media de 24,56 meses). (Tabla 3).

En su conjunto (hombres y mujeres) el grupo de pacientes sometidos a esclerosis presenta unos límites de edad entre 15 y 76 años (edad media de 39,60 años) y un tiempo de evolución oscilante entre 0,23 y 408 meses (media de 22,50 meses).

TABLA I: GRUPO TOTAL DE PACIENTES ESCLEROSADOS Y NO ESCLEROSADOS

| SEXO | % | EDAD MEDIA | T.EV.MEDIO | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| HOMBRES | 13,86 | 43,10 | 31,39 | 28 |
| MUJERES | 86,14 | 39,47 | 38,23 | 174 |
| TOTAL | 100 | 40,05 | 37,20 | 202 |

TABLA II: GRUPO NO ESCLEROSADO

| SEXO | % | EDAD MEDIA | T.EV.MEDIO | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| HOMBRES | 12,12 | 43,91 | 57,84 | 12 |
| MUJERES | 87,88 | 39,87 | 51,95 | 87 |
| TOTAL | 100 | 40,68 | 52,50 | 99 |

TABLA III: GRUPO DE ESCLEROSIS

| SEXO | % | EDAD MEDIA | T.EV.MEDIO | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| HOMBRES | 15,53 | 42,50 | 11,56 | 16 |
| MUJERES | 84,47 | 39,06 | 24,56 | 87 |
| TOTAL | 100 | 39,60 | 22,50 | 103 |

## III.2.- M E T O D O S

Para la realización del presente estudio se han seguido los siguientes métodos de evaluación:

### III.2.1.- METODO CLINICO PARA LA VALORACION DE LA MORFOLOGIA, TAMAÑO E IMPRESION CLINICA DE LA GLANDULA TIROIDES.

La valoración clínica del tamaño de la glándula tiroides se lleva a cabo por dos observadores independientes y se cataloga en diferentes grados según las recomendaciones de la O.M.S.

Grado I: Tiroides de tamaño normal.

Grado II: Aumento difuso de la glándula perceptible únicamente por palpación.

Grado III: Aumento visible y palpable de la glándula.

Grado IV: Aumento notable del tamaño de la glándula (peso superior a 200 gr.).

La morfología del tiroides se determina mediante la Gammagrafía con $Tc^{99m}$ o con $I^{131}$, comprobándose la distribución uniforme o no del isótopo en todos los casos que cursan con aumento del tamaño tiroideo. No obstante, en muchas ocasiones, la exploración clínica también orienta acerca del tipo de patología ante la que nos encontramos: difusa, nodular o multinodular.

Tanto de la correcta anamnesis como de una detenida exploración clínica, el médico puede obtener una valiosa información que le permite emitir una impresión clínica bastante aproximada, en muchas ocasiones, al diagnóstico definitivo.

### III.2.2.- METODOS DE LABORATORIO PARA DETERMINAR LA FUNCION TIROIDEA.

La función tiroidea se ha determinado sobre una base de actividad hormonal: Medida de TSH, $T_3$ libre, $T_4$ libre, conjuntada con la valoración de la enfermedad autoinmune: Anticuerpos Antitiroideos (antitiroglobulina, antimicrosomiales y antiperoxidasa) y la eventual medida de las

Inmunoglobulinas Estimulantes del Tiroides (TSI), específicamente la receptor (TSAb) de la TSH.

### III.2.3.- METODO GAMMAGRAFICO.

Gracias a la concentración del radiotrazador en la glándula, el barrido mecánico con el detector gammagráfico y el registro simultáneo de la imagen, podemos visualizar la morfología así como conseguir una idea aproximada de la actividad funcional tiroidea.

Se ha empleado un "Scanner" lineal modelo "SCINTIMAT" fabricado por SIEMENS dotado de un detector de 5 pulgadas, colimador "multi-hole" focalizado a 7cm. Las imágenes se obtienen sobre papel con impresión en diferentes colores (máximo rojo, mínimo negro) según la actividad de las diferentes zonas.

La exploración es secuencial a las 24 y 48 horas de la administración de la dosis del isótopo ($I^{131}$) por vía oral, aprovechándose el tiempo de máxima captación demostrado por las diferentes detecciones de radioiodo.

El Iodo$^{131}$ es el radioisótopo del iodo más usado en estudios morfológicos de tiroides, permitiendo además su período de semidestrucción media (de 8,06 días) los estudios de captación tiroidea, la cual, puede ser seguida varios días después de la administración del isótopo.

El Tc$^{99m}$ se utiliza preferentemente para realizar la gammagrafía tiroidea. Este elemento radiactivo tiene amplio uso en Medicina Nuclear ya que la radiación monoenergética gamma que emite es fácilmente colimada (tiene valor de 140 Kev). Por otra parte, una ventaja adicional es que la dosis de radiación absorbida es baja debido a que el tiempo de semidestrucción es de solo seis horas.

La modificación de la imagen normal concierne a su forma, contorno, dimensión, topografía y al carácter homogéneo o no de su tonalidad.

Desde el punto de vista gammagráfico, en el contexto del trabajo que estamos realizando, el apartado que mas nos interesa es la hiperplasia nodular y, dentro de ella, lo referente al Nódulo Frío. Encontrado muy frecuentemen-

te, corresponde a una hipocaptación relativa o a una falta total de captación del trazador en la zona nodular palpable clínicamente.

Es la situación en la que el diagnóstico es mas comprometido desde el punto de vista clínico pues, ante un nódulo de este tipo, las posibilidades histológicas van desde la benignidad hasta la malignidad mas manifiesta.

### III.2.4.- METODO ECOGRAFICO.

El estudio ultrasonográfico del tiroides tiene interés para conocer las características estructurales de la glándula según su comportamiento ante las ondas sónicas. Dicho estudio nos permite obtener tres tipos de diagnósticos acerca de la naturaleza de la glándula y la lesión que esta presenta; pueden diagnosticarse así estructuras SOLIDAS, QUISTICAS o MIXTAS.

Mediante estudio ecográfico también se puede determinar la estructura de tiroides explorado, siendo capaz la imagen ultrasonográfica correctamente interpretada, de

acercarnos a los diagnósticos de BOCIO DIFUSO, NODULAR Y MULTINODULAR.

Para la realización de las exploraciones ecográficas en nuestro estudio, se han empleado dos unidades diferentes en el Servicio de Radiodiagnóstico (Sección de Ecografía). Por un lado, un explorador estático modelo "DATASON-B" fabricado por General Electric, con transductores de 3,5 y 5 Mhz, y por otro, una unidad dinámica "TECHNICARE AUTO-FOCUS" con un transductor de 7,5 Mhz.

Con el desarrollo de la escala de grises en ecografía, ha sido posible realizar el estudio preoperatorio de las lesiones tiroideas indicando su naturaleza Sólida, Quística o Mixta, pero su fiabilidad queda, en el momento actual, en entredicho.

Areas de calcificación, hemorragia, degeneración quística son igualmente posibles de detectar.

Las aplicaciones clínicas de la ecografía tiroidea se dirigen fundamentalmente hacia la investigación de los

nódulos que en los estudios gammagráficos son solitarios y no funcionantes.

La ecografía también se utiliza, a veces, para dirigir punciones con fines biópsicos.

La tendencia actual es a correlacionar los hallazgos ecográficos con los histopatológicos, a pesar de las grandes dificultades que todavía existen.

III.2.5.- **METODO TERAPEUTICO.**

El total de los enfermos se dividió según el método aleatorio en dos grupos: uno al que solo se le hizo Punción-Aspiración y otro al que además de la punción aspiración se le instiló una Sustancia Esclerosante en la cavidad del quiste.

A) Punción Aspirativa: Se aplicó a los dos grupos. Se ha seguido el procedimiento descrito por WILLEMS y

LÖWHAGEN en 1.981, modificando únicamente el calibre de la aguja (TORNE, 1.985). Hemos utilizado agujas del 40/8 (22G) desechables, igual que las jeringas que fueron de 20 c.c. Las jeringas se acoplaron a un portajeringas fabricado por la casa CAMECO & Co. de Suecia, que permite la punción y aspiración con una sola mano mientras que con la otra se fija el nódulo al mismo tiempo que nos permite realizar una suave presión sobre el mismo, lo cual facilita el acto de evacuar por completo su contenido.

B) Inoculación o Instilación del Esclerosante: Una vez evacuado por completo el quiste, hecho que se constata por la desaparición del nódulo a la inspección clínica y a la palpación, SIN RETIRAR LA AGUJA UTILIZADA EN LA ASPIRACION, se desconecta la jeringuilla que queda en el portajeringas CAMECO, se conecta otra jeringuilla en la que previamente se había preparado la sustancia esclerosante y se aplica lentamente, realizando antes una leve aspiración con el émbolo, lo que nos asegura que su punta no está insertada en un vaso.

El procedimiento se describe para la sustancia esclerosante seleccionada así como el voluren elegido en cada caso, de la siguiente manera:

a) Sustancia Esclerosante: Siguiendo los mismos planteamientos que llevaron a otros autores a utilizar distintos esclerosantes, nosotros hemos elegido el POLIDOCANOL en solución alcohólica.

- Nombre del principio activo: Hidroxipolietoxidodecano
- Sinonimias: Polidocanol, Thesit, Pistocaina.
- Fórmula empírica:

$$C_{12}H_{25}(OC_2H_4)_nOH$$

En la que "n" varía de 3 hasta 16, con predominio de los términos centrales, siendo el valor medio de "n" aproximadamente 9.

- Características físicas: Producto de consistencia untuosa. Funde a algo mas de la temperatura ambiente dando un líquido de alta viscosidad, incoloro, con tendencia a colorearse débilmente de amarillo.

A temperatura ambiente es soluble en agua, benceno y cloroformo. Prácticamente insoluble en glicerina.

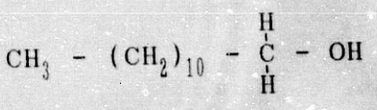
* Indice de refracción (30º): 1,452-1,457
* Indice de saponificación: menos de 0,3
* Viscosidad (30º): 45-50 c.p.s.
* Indice de hidróxilo: 90-105
* Punto de turbidez: 77º-81º en solución acuosa al 10%

- Características químicas: El Polidocanol es una sustancia alifática, exenta de azufre y de materiales alcalinos, soluble en el agua y en las materias grasas. El grupo alcohólico libre no forma sales con los álcalis ni con los metales y no precipita por la acción de sustancias con una actividad aniónica o catiónica. A temperatura superior a 20º el Polidocanol es un líquido muy viscoso; por debajo de 20º toma el aspecto de una materia blanquecina y grasienta.

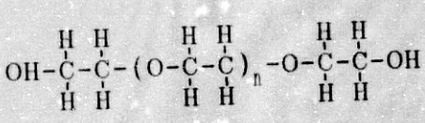
Para comprender las propiedades tensioactivas del Polidocanol, es preciso considerar su fórmula estructural

en dos partes: una parte hidrófoba (la correspondiente al alcohol dodecílico) y una parte hidrófila (formada por una cadena de polioxietileno).

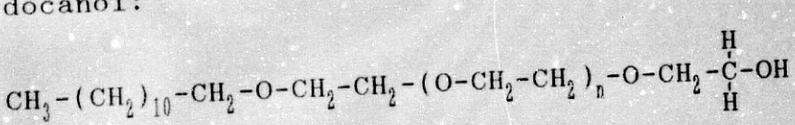
Parte hidrófoba:



Parte hidrófila:



Ambas están esterificadas entre si formando el Polidocanol:



El grupo OH, el hidróxilo, es el responsable de la polaridad de la molécula. El grupo hidrófobo tiene tendencia a rehuir el contacto con el agua. Es decir, las moléculas de Polidocanol se disponen de tal manera que la parte hidrófila se dirige hacia el interior del agua, mientras que la parte hidrófoba se orienta hacia la su-

perficie. A causa de esta ocupación de la superficie del agua con partes moleculares hidrófobas, la tensión superficial está disminuida (tensioactividad).

Lo dicho para la superficie límite agua/aire, es válido también para el agua y otras superficies. Las partes hidrófobas tienden siempre a salir del medio acuoso y así tiene lugar la absorción de las moléculas de Polidocanol en las superficies límites.

El Polidocanol en solución acuosa forma agregados moleculares por unión de varias moléculas mediante puentes de hidrógeno. Este enlace es de naturaleza electrostática y se produce entre el átomo de hidrógeno y el grupo hoxidrilo terminal de la molécula y un par de electrones libres de un átomo de oxígeno de otra molécula. De este modo el Polidocanol está prácticamente todo él formando agregados moleculares y solo un reducido número de moléculas permanecen en estado libre.

En la solución acuosa, la cantidad de moléculas libres aumenta con la temperatura. La concentración máxima

de moléculas libres a temperatura ambiente y en solución acuosa, se encuentra entre 3-4% de sustancia activa.

Esta concentración puede mantenerse constante, dentro de determinados límites, independientemente de las variaciones de temperatura, mediante la adición de alcohol.

A concentraciones relativamente bajas, las moléculas libres activas de Polidocanol **ejercen su acción esclerosante tisular de forma selectiva sobre los tejidos afectos de una lesión previa o con su resistencia biológica disminuida, pero no sobre tejidos completamente sanos**; este es precisamente uno de los aspectos mas importantes que diferencia al Polidocanol de otros esclerosantes. En efecto, aquella selectividad supone un gran margen de seguridad en el uso del Polidocanol, puesto que prácticamente descarta la posibilidad de producir lesiones irreversibles en tejidos sanos.

En el mercado español existe en tres concentraciones: 0,5, 2 y 3%, eligiéndose en todos nuestros casos

la de mayor concentración (3%).

El producto, como veremos en los resultados y expondremos en la discusión, se ha mostrado extremadamente versátil, fácil de manejar y con comportamiento bastante inocuo pues solo nos ha producido una complicación en toda la serie de pacientes, localizada y tratada sin ningún tipo de contratiempos.

b) Volúmenes terapéuticos: La cantidad de sustancia esclerosante instilada en la cavidad del quiste ha sido de un 20% del volumen de líquido aspirado en el quiste, excepto en aquellos que tenían un volumen inferior a 2 c.c. o superior a 12 c.c. en los que se introdujeron cantidades de 0,5 y 5 c.c. respectivamente.

Estas cantidades se decidieron con la finalidad de conseguir una impregnación suficiente de la cavidad del quiste, sin alcanzar volúmenes excesivos que dificultaran la absorción del producto y obligara a punciones evacuadoras adicionales, ya que nuestro objetivo es resolver el quiste con el menor número de actuaciones.

C) Método de Selección de Pacientes: Los dos grupos de pacientes de que consta el trabajo cumplieron escrupulosamente los siguientes requisitos:

a) El nódulo era un quiste puro, lo cual se confirmó tras la primera punción, porque después de la evacuación realizada, desaparecía TOTALMENTE el nódulo a la exploración clínica.

b) Para continuar con nuevas punciones evacuadoras bien con inoculación de esclerosante o aspiración simple, las CITOLOGIAS siempre debían arrojar un resultado inequívocamente negativo para células malignas, considerándose los positivos si los hubiera, como indicación de tratamiento quirúrgico, al igual que los sospechosos aunque lo fueran con criterios incipientes.

c) La selección del método terapéutico (aspiración mas esclerosis o aspiración simple) se hizo de forma aleatoria, aplicando uno u otro método según la semana (pares esclerosis e impares aspiración simple).

d) Se eliminaron todos aquellos pacientes con historia de irradiación de cabeza/cuello y con adenopatías cervicales.

D) Protocolo de manejo: Se trabajó sobre una ficha de punción-biopsia-aspirativa de tiroides ya diseñada en 1.982 en este Hospital, cuya utilidad ha sido constatada hasta la fecha. Figura 1(a) y 1(b).

En los dos grupos de pacientes se siguió el mismo sistema terapéutico, con la única diferencia de la instilación o no de la sustancia esclerosante, según la primera punción se realizara en semana par o impar, respectivamente.

A todos los pacientes se les revisaba 30 días después. Si se había producido recidiva, se volvía a aspirar evacuando de nuevo totalmente el contenido del quiste y realizando esclerosis o no dependiendo de la vía terapéutica a la que correspondían. Se citaban para nuevo control a los 30 días.

Al cabo de este tiempo se evaluaban. Si clínicamente no había recidiva y siempre con citologías negativas para células malignas, se solicitaba estudio gammagráfico y/o ecográfico confirmatorio. Si existía recidiva, se volvían a aspirar o aspirar-esclerosar según el grupo correspondiente.

El procedimiento se repetía tantas veces como fuese necesario, siempre que se cumplieran los requisitos siguientes simultaneamente:

a) Volumen decreciente

b) Citología negativa

c) Ausencia de nódulo residual

Un cambio en la citología (sospecha o confirmación de malignidad), el mantenimiento o aumento del volumen o la solidificación del nódulo inicialmente quístico, eran criterios de indicación operatoria.

III.2.6.- **METODO CITOLOGICO.**

Este método se divide a su vez en dos fases fundamentales que son las de la PREPARACION PARA EL ESTUDIO O TINCION y la del ESTUDIO PROPIAMENTE DICHO O DIAGNOSTICO CITOLOGICO. Describiremos a continuación cada una de ellas.

1º) Metodología de la Tinción: En la Sección de Citodiagnóstico del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Granada, se llevan a cabo dos diferentes métodos de fijación y tinción: la fijación al aire y la tinción con el método MAY-GRUNDWAL-GIEMSA y la fijación con "citospray" y tinción de PAPANICOLAU del sedimento resultante de la centrifugación del líquido quístico. En ocasiones, en lugar de citospray puede utilizarse alcohol de 95º.

2º) Metodología del Diagnóstico Citológico: Siguiendo los criterios de LÖWHAGEN et al. publi-

cados en 1.979 y los de KLINE en 1.981, la punción-aspiración con aguja fina permite el diagnóstico de las siguientes lesiones del tiroides:

- Bocio y sus variedades
- Tiroiditis
- Neoplasias
- Sospecha de Neoplasia

El material remitido por nosotros desde la consulta externa de Cirugía hasta el Departamento de Anatomía Patológica, ha sido siempre preparado por una sola persona y valorado por dos expertos citopatólogos que han sido siempre los mismo

### III.2.7.- METODO ANATOMOPATOLOGICO.

De los 202 casos de nuestra serie se han sometido a intervención quirúrgica un total de 58 pacientes seleccionados fundamentalmente en base a los siguientes criterios: Positividad o sospecha citológica de malig-

nidad, la existencia de dudas clínicas acerca de la benignidad o malignidad del nódulo, persistencia de un nódulo sólido después de la punción evacuadora, repetición o aumento de volumen en los recidivados y, en general,por otros motivos como el deseo de los pacientes a ser intervenidos por el temor de ser portadores de una tumoración.

En todos los casos se realizaron cortes seriados previa inclusión de la pieza en parafina como es habitual en el Departamento de Anatomía Patológica antes de emitir el diagnóstico definitivo.

### III.2.8.- METODOS ESTADISTICOS.

El análisis de la dependencia existente entre los distintos factores (sexo, edad, etc.) frente a la esclerosis o no del quiste, se efectúa mediante el estudio de las diferentes tablas de contingencia a través del test de la $X^2$ . En cada tabla "r" x "s" hay "r" clases de carácter "A" y "s" de carácter "B", y para tes-

tar si "A" y "B" son independientes se determinan las frecuencias observadas ($O_{ij}$) y esperadas ($E_{ij}$) y se calcula la cantidad experimental.

$$\chi^2_{exp} = \sum_i \sum_j \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

comparándola con una $X^2$ teórica con (r - 1) x (s - 1) grados de libertad de forma que si:

$$\chi^2_{exp} \leq \chi^2_{teo}$$

se consideran los caracteres independientes y, en caso contrario, dependientes.

Para el análisis posterior a los datos se efectúan test de comparación de proporciones en grupos como los de las categorías mutuamente exclusivas. En síntesis, dada una característica "A" y 2 poblaciones en las que "A" puede presentarse en proporciones $p_1$ y $p_2$ con tamaños muestrales $n_1$ y $n_2$ respectivamente, para testar si $p_1 = p_2$ se evalúa la cantidad experimental

$$t_{exp} = \frac{|p_1^* - p_2^*|}{\sqrt{p^*(1-p^*)\left(\left(\frac{1}{n_1}\right)+\left(\frac{1}{n_2}\right)\right)}}$$

con

$$p^* = \frac{n_1 p_1^* + n_2 p_2^*}{n_1 - n_2}$$

y se compara con una $t_\alpha$ - student teórica al nivel de significación $\alpha$ deseado para obtener el test.

Finalmente, para el análisis de los resultados globales se ha efectuado un test de comparación de proporciones para dos proporciones de un mismo grupo con categorías mutuamente exclusivas.

Se consideraron los siguientes criterios de significación:

* $p < 0,01$ significación al 99%
* $0,01 < p < 0,05$ significación al 95%
* $p > 0,05$ no significativo

El análisis informático de los datos se ha hecho con un ordenador personal ALR-386, a través del programa MICROSTAT.Ecosoft.Inc. (1.984).

## III.2.9.- METODO PARA VALORAR LA EXACTITUD Y VALIDEZ DE LA PAAF COMO PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO.

Se realiza esta valoración en el grupo de 58 pacientes intervenidos quirúrgicamente pues solo en ellos disponemos del diagnóstico histopatológico definitivo que nos sirve para comparar con los resultados citológicos.

Para evaluar la exactitud de esta prueba diagnóstica se emplean dos índices que son el de SENSIBILIDAD y el de ESPECIFICIDAD (LILIENFELD y LILIENFELD, 1.983).

Por lo común, estos índices se determinan realizando la prueba en dos grupos de personas: un grupo tiene la enfermedad y otro no la tiene, comparándose los resultados.

Quienes muestran una prueba positiva y tienen la enfermedad son denominados **VERDADEROS POSITIVOS**; quienes muestran una prueba positiva pero no tienen la enfermedad, son **FALSOS POSITIVOS**; quienes muestran una

prueba negativa pero tienen la enfermedad se consideran **FALSOS NEGATIVOS** y quienes muestran una prueba negativa y no tienen la enfermedad, **VERDADEROS NEGATIVOS.**

Empleando esta terminología, la SENSIBILIDAD y ESPECIFICIDAD se obtienen de los siguientes cocientes:

$$SENSIBILIDAD = \frac{VERDADEROS\ POSITIVOS}{VERDADEROS\ POSITIVOS + FALSOS\ NEGATIVOS}$$

$$ESPECIFICIDAD = \frac{VERDADEROS\ NEGATIVOS}{VERDADEROS\ NEGATIVOS + FALSOS\ POSITIVO.}$$

Se entiende por SENSIBILIDAD la probabilidad de obtener un resultado positivo con un determinado test diagnóstico, en los sujetos que padecen la enfermedad buscada mediante el referido test.

Se entiende por ESPECIFICIDAD la probabilidad de obtener un resultado negativo con un determinado test diagnóstico, en los sujetos que no padecen la enfermedad buscada mediante el referido test.

Ambos parámetros, sensibilidad y especificidad, suelen expresarse en porcentajes multiplicando la cifra obtenida de los cocientes antes expuestos, por cien.

La sensibilidad y especificidad no son valores absolutos. Los resultados de muchas pruebas diagnósticas no pueden categorizarse distintamente, sino que forman un espectro continuo. Por esta razón, para acercar los resultados hacia la realidad, estos cocientes pueden ser modificados incluyendo o excluyendo de los numeradores aquellos resultados que el test a valorar ha detectado como DUDOSOS tanto para positividad como para negatividad. Se obtienen de esta manera los porcentajes de sensibilidad y especificidad en SENTIDO AMPLIO y en SENTIDO ESTRICTO tal como proponen VAN HERLE et al. en la UNCLE CONFERENCE de 1.982.

Nosotros, para la voloración de estos parámetros, hemos seguido los criterios señalados por VAN HERLE et al. en 1.982 y los de MOLICHT et al. en 1.984. Por ello, se han diferenciado los dos grupos de pacientes a estudiar de forma comparativa. En el primero de ellos,

de los 58 pacientes operados, se han incluido los que **padecían enfermedad neoplásica** del tiroides, y en el otro, los que **padecían enfermedad benigna.** Calculando, de esta forma, la sensibilidad y especificidad en sentido amplio (al considerarse los casos dudosos como positivos) para la PAAF como test diagnóstico utilizado en nuestro estudio.

Finalmente, nuestros datos son sometidos al **CALCULO DEL VALOR PRONOSTICO PARA CUANDO EL TEST ES POSITIVO Y PARA CUANDO ES NEGATIVO** según la aplicación del Teorema de Bayes.

El tanto por ciento de valor pronóstico de un test diagnóstico positivo se define como la **probabilidad** de enfermar de un sujeto cuando el test es positivo. De forma análoga, el tanto por ciento de valor pronóstico de un test negativo puede definirse como la **probabilidad** de no enfermar de un sujeto cuando el test es negativo.

El valor de dichos porcentajes, se calcula a partir de los siguientes cocientes:

$$\frac{\textit{VERDADEROS POSITIVOS}}{\textit{VERDADEROS POSITIVOS + FALSOS POSITIVOS}} \; X\ 100$$

$$\frac{\textit{VERDADEROS NEGATIVOS}}{\textit{VERDADEROS NEGATIVOS + FALSOS NEGATIVOS}} \; X\ 100$$

## FICHA DE PUNCION-BIOPSIA TIROIDEA

Nº de Orden.....
Nº de Historia.....

NOMBRE.....POBLACION.....

EDAD.....TIEMPO DE PADECIMIENTO.....

TAMAÑO Y SITUACION CLINICOS DEL TUMOR TIROIDEO.....
.....
.....

GAMMAGRAFIA.....
.....

ECOGRAFIA.....
.....

ANALITICA DE INTERES.....
.....

**PUNCION**: FECHA.....

POSITIVA.....: NEGATIVA.....: COLOR.....

NUMERO DE EXTENSIONES.....: UNICA.....: MULTIPLE.....

CONTENIDO QUISTICO.....¿CUANTOS C.C.?.....

TIEMPO INVERTIDO.....min.

TOLERANCIA A LA PUNCION: EXCELENTE..... BUENA.....
MEDIANA.....MALA.....IMPOSIBLE REALIZAR.....

¿SE REPITE LA PUNCION? SI.... NO....

¿POR QUE SE REPITE?.....

¿AL CABO DE CUANTO TIEMPO? .....

Figura 1(a).- Ficha de puncion-biopsia: Anverso

OBSERVACIONES SOBRE LA PUNCION-BIOPSIA.....
.....
.....
.....
.....
.....

ESCLEROSIS: SI.... NO....

DATOS DE LA ESCLEROSIS.....
.....
.....
.....

INFORME CITOLOGICO.....
.....
.....
.....

INDICACION DE LA INTERVENCION.....
.....

FECHA DE LA INTERVENCION.....

INTERVENCION PRACTICADA.....
.....

INFORME A.P. INTRAOPERATORIO.....
.....
.....

INFORME A.P. DEFINITIVO.....
.....
.....

Figura 1(b).- Ficha de puncion-biopsia: Reverso

# IV. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se han expresado tanto globalmente como pormenorizados en dos grupos, correspondientes a los pacientes sometidos solamente a punción evacuadora (n=99) como único tratamiento del quiste tiroideo del que eran portadores, y el de aquellos sometidos a punción evacuadora acompañada de instilación de la sustancia esclerosante (n=103) en la cavidad del quiste residual.

El resumen de estos resultados se expone en la Figura 2.

## IV.1.- Resultados obtenidos por diagnóstico clínico, de laboratorio y gammagráfico.

Los resultados obtenidos tanto por diagnóstico clínico, de laboratorio o gammagráfico, no se han sometido a estudio estadístico por ser la muestra completa, compuesta por 202 enfermos, homogénea en lo referente a estos tres aspectos, de forma que solo se han seleccionado aquellos pacientes que a la exploración clínica presentaban un nódulo tiroideo solitario, funcionalmente eran eutiroideos y gammagráficamente tenían un bocio nodular frío.

## IV.2.- Resultados obtenidos por diagnóstico ecográfico.

Han sido dos los aspectos valorados mediante este procedimiento diagnóstico:

A) Naturaleza del nódulo:

- Sólido
- Mixto
- Quístico

B) Definición de la patología tiroidea:

- Uninodular
- Multinodular
- Bocio difuso
- Sospecha de neoplasia

La Ecografía se realizó en 66 pacientes (32,67%) y fue previa a la punción. Los resultados globales correspondientes a esta exploración se pueden comprobar en la figura 3.

En 34 ocasiones (51,51%) el diagnóstico fue de Nódulo Quístico, comprobándose como cierto en 21 casos (61,76%) y considerándose como erróneo en 13 casos (38,23%). En 21 (31,81%) el diagnóstico fue de Nódulo Mixto, comprobándose como cierto en 6 casos (28,57%) y considerándose erróneo en 15 casos (71,42%). En 8 (12,12%) el diagnóstico fue de Nódulo Sólido, conside-

rándose como erróneo en los 8 casos. En 2 (3,03%) el diagnóstico fue de Bocio Multinodular, comprobándose como cierto en los 2 casos. En 1 (1,5%) el diagnóstico fue de Tiroides Normal siendo erróneo este diagnóstico.

En su conjunto 29 (43,94%) de los diagnósticos dados por Ecografía se consideraron verdaderos y 37 (56,06%) se consideraron falsos.

El estudio estadístico no es valorable debido a que existen pocos elementos en los distintos grupos y a que en algunos grupos aparecen elementos nulos.

### IV.3.- Indices de Resolución de la Punción-Aspiración y de la Punción-Aspiración mas Esclerosis:

Estos resultados se exponen en la figura 4.

Como ya dijimos en el apartado correspondiente al Material, la serie completa la componen 202 pacientes de los que, por el método aleatorio ya descrito, el

49,01% fueron sometidos a solo Punción-Aspiración de su quiste tiroideo (grupo no esclerosado) y el 50,99% se sometieron a Punción-Aspiración mas Esclerosis de la cavidad quística (grupo de esclerosis).

El análisis estadístico de la muestra evidencia que ésta es homogénea, no existiendo sesgo inicial en cuanto a la división de la misma (entre 99 y 103).

Según el Método estadístico, comparando globalmente los índices de resolución del grupo no esclerosado con los del grupo de esclerosis, comprobamos que existe Dependencia entre Esclerosis y Resolución, con una significación del 99% ($p < 0,01$).

Si comparamos los casos **resueltos** según se haya realizado o no esclerosis, podemos ver que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los quistes resueltos cuando se hace esclerosis, con una significación del 99% ($p < 0,01$). Se resuelve un número significativamente mayor cuando se esclerosa que cuando se practica solo punción-aspiración.

Al comparar los casos **no resueltos** según se haya realizado o no esclerosis, comprobamos que existen diferencias estadísticamente significativas con una significación del 99% ($p < 0,01$). El número de casos no resueltos es significativamente mayor en el grupo no esclerosado que en el de esclerosis.

### IV.3.1.- Indices de Resolución en el Grupo No Esclerosado:

Estos resultados se exponen en la figura 5.

De los 99 pacientes a los que solo se les realizó Punción-Aspiración se **resolvieron** 45 (45%) y **no se resolvieron** 54 (55%).

El análisis estadístico no pone de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre los casos resueltos y no resueltos ($p > 0,05$).

### IV.3.2.- Indices de Resolución en el Grupo de Esclerosis:

Estos resultados se exponen en la figura 6.

De los 103 pacientes de este grupo, se **resolvieron** 86 (83%) y **no se resolvieron** 17 (17%).

El análisis estadístico demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los casos resueltos y no resueltos, con una significación del 99% ($p < 0,01$), siendo significativamente mayor el número de casos resueltos que el de no resueltos.

## IV.4.- Resultados obtenidos del diagnóstico Citológico por punción (PAAF):

Se incluyen conjuntamente aqui, los resultados obtenidos mediante el método de punción y el citológico por ser imprescindible la realización de la técnica de la PAAF para obtener material para citodiagnóstico.

Tal como se describió en el capítulo correspondiente a Métodos, las muestras se tomaron de manera ambulatoria en Consulta Externa y fueron remitidas al Departamento de Anatomía Patológica para estudio citológico. Los resultados obtenidos, han sido los siguientes:

IV.4.1.- **En la serie completa (n = 202):**

Estos resultados se exponen en la tabla IV.

Un total de 173 (85,65%) resultaron ser citológicamente BOCIOS en todas sus variedades; 22 (10,89%) fueron dados como MATERIAL CITOLOGICAMENTE NO VALORABLE; 4 (1,98%) resultaron SOSPECHA DE NEOPLASIA y finalmente 3 (1,48%) se consideraron NEOPLASIAS CIERTAS.

IV.4.2.- **En el Grupo No Esclerosado (n = 99):**

Estos resultados se exponen en la tabla V.

Fueron 79 (79,80%) citodiagnósticos de BOCIOS en

todas sus variedades; 15 (15,15%) se dieron como MATERIAL CITOLOGICAMENTE NO VALORABLE; 2 (2,02%) resultaron SOSPECHA DE NEOPLASIA y 3 (3,03%) NEOPLASIAS CIERTAS.

IV.4.3.- **En el Grupo de Esclerosis (n = 103):**

Estos resultados se exponen en la tabla VI.

Fueron 94 (91,26%) los citodiagnósticos de BOCIOS en todas sus variedades; 7 (6,79%) fueron MATERIAL CITOLOGICAMENTE NO VALORABLE; 2 (1,95%) SOSPECHA DE NEOPLASIA y ninguna NEOPLASIA CIERTA.

IV.5.- **Resultados obtenidos del diagnóstico Anatomopatológico:**

Estos resultados se refieren lógicamente a los 58 pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, pues el estudio se obtiene a partir del examen de los cortes de la pieza previa inclusión en parafina. Aunque es habitual en nuestro medio el empleo de cortes

por congelación para ofrecer al cirujano un diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio, los resultados que se exponen en este apartado son los que se derivan del examen tras la inclusión en parafina que permite una precisión y fiabilidad que los cortes por congelación no pueden ofrecer.

Los resultados obtenidos (tabla VII) fueron los siguientes:

Se recogieron 43 (74,13%) diagnósticos de BOCIOS en todas sus variedades; 1 (1,73%) fue diagnosticado de TIROIDITIS; 13 (22,42%) fueron NEOPLASIAS repartidas de la siguiente forma: 8 ADENOMAS FOLICULARES, 4 CARCINOMAS PAPILARES y 1 CARCINOMA FOLICULAR y, por último, 1 (1,72%) resultó ser un ABSCESO TIROIDEO.

IV.5.1.- **En el Grupo NO Esclerosado (n = 44):**

Estos resultados se exponen en la tabla VIII.

Fueron 34 (72,27%) los diagnósticos de BOCIOS en

todas sus variedades y 10 (22,73%) NEOPLASIAS distribuidas de la siguiente forma: 6 ADENOMAS FOLICULARES, 3 CARCINOMAS PAPILARES y 1 CARCINOMA FOLICULAR.

IV.5.2.- **En el Grupo de Esclerosis (n = 14):**

Estos resultados se exponen en la tabla IX.

Fueron 9 (64,28%) los diagnósticos de BOCIOS en todas sus variedades; 1 (7,15%) fue diagnosticado de TIROIDITIS; 3 (21,42%) NEOPLASIAS distribiudas de la siguiente forma: 2 ADENOMAS FOLICULARES y 1 CARCINOMA PAPILAR y finalmente 1 (7,15%) resultó ser un ABSCESO TIROIDEO.

IV.6.- **Resultados obtenidos de la comparación de los diagnósticos Citológicos y Anatomopatológicos en los casos operados:**

En cifras absolutas y porcentajes, se exponen estos resultados en la tabla X.

En la Tabla XI podemos ver estos resultados pormenorizados, lo que nos permite obtener: El número de casos VERDADEROS POSITIVOS (V.P.), VERDADEROS NEGATIVOS (V.N.), FALSOS POSITIVOS (F.P.) y FALSOS NEGATIVOS (F.N.) de nuestra serie, así como los RESULTADOS DUDOSOS que nos permitirán componer la **TABLA BASE DE DATOS** sobre la que calcular la sensibilidad y especificidad de la PAAF como test diagnóstico.

### IV.7.- Resultados de Sensibilidad, Especificidad, Valor Pronóstico para un test positivo y negativo en tantos por cientos para la PAAF como procedimiento diagnóstico:

Para aplicar el correspondiente procedimiento matemático, se han confeccionado las tablas en las que se indica: Identificación de los enfermos por sus iniciales, esclerosados/no esclerosados, resueltos/no resueltos, diagnóstico citológico por punción y diagnóstico anatomopatológico definitivo (Tabla XII-1 a 10).

En la Tabla XIII se puede ver un resumen de estos datos; en ella, se han extraido los 58 enfermos intervenidos y los resultados se han dividido en tres columnas para enfermedad neoplásica y en otras tres para enfermedad benigna.

La Tabla XIV recoge los porcentajes de sensibilidad y especificidad tanto para Neoplasia (benigna y maligna) como para el cáncer. Igualmente se expresa el valor pronóstico para un test positivo o negativo tanto para Neoplasia (benigna y maligna) como para cáncer.

Tenemos que señalar que todos estos cálculos se han realizado con CRITERIO AMPLIO ya que, en nuestro estudio, a los casos dudosos se les ha dado el mismo tratamiento que a los Verdaderos Positivos.

### IV.8.- Indices de Resolución de la Punción-Aspiración y de la Punción-Aspiración mas Esclerosis frente al Sexo:

Estos resultados se exponen en la figura ..

En el conjunto de los enfermos que configuran el trabajo, 28 (13,86%) pertenecen al sexo masculino y 174 (86,14%) al sexo femenino. De estos, 12 hombres y 87 mujeres forman el grupo No Esclerosado y 16 hombres y 87 mujeres el grupo de Esclerosis.

El análisis estadístico indica que la muestra no es homogénea respecto al sexo, existiendo un número significativamente mayor de mujeres que de hombres. Por esto, es necesario hacer una interpretación cautelosa de los resultados.

Fijado el sexo (hombres), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la resolución, se esclerosen o no ($p > 0.05$).

Fijado el sexo (mujeres), existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en cuanto a los casos resueltos. Se resuelve un número significativamente mayor de mujeres en el Grupo de Esclerosis que en el Grupo No Esclerosado.

Debemos insistir en que en el análisis posterior a los datos se observa un sesgo inicial mujeres/hombres en ambos grupos (Esclerosis y No Esclerosis), por lo que según los datos recogidos son fiables los resultados referentes a mujeres y no tanto los referentes a hombres.

### IV.8.1.- Indices de Resolución en el Grupo No Esclerosado frente al sexo:

Estos resultados se exponen en la figura 8.

No hemos encontrado dependencia entre resolución y sexo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la resolución de los quistes No Esclerosados respecto al sexo ($p > 0,05$).

### IV.8.2.- Indices de Resolución en el Grupo de Esclerosis frente al sexo:

Estos resultados se exponen en la figura 9.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al 95% ($p = 0,04$) para los casos resueltos en este grupo frente al sexo: se resuelve un número mayor de mujeres que de hombres. Tenemos que decir, que el resultado no es absolutamente fiable por dos razones: 1º) por el sesgo inicial mujeres/hombres y 2º) porque el valor de $p=0,04$ está cercano a la no significación.

### IV.9.- Indices de Resolución de la Punción-Aspiración y de la Punción-Aspiración mas Esclerosis frente a la edad:

En el análisis por bloques de edad comparando la resolución según se haga o no esclerosis, encontramos:

1º) Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) en cuanto a la resolución del caso en edades comprendidas entre: 21-30, 31-40, 41-50 y 51-60 años. Es significativamente mayor el número de casos

resueltos para estas edades en el Grupo de Esclerosis que en el No Escleorosado.

2º) No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resolución se haga o no esclerosis, en edades comprendidas entre 12-20 y 61-76 años. Sin embargo, en ambos bloques de edad, el resultado puede ser poco fiable debido al escaso número de pacientes que lo componen.

### IV.9.1.- Indices de resolución en el Grupo No Esclerosado frente a la edad:

Estos resultados se exponen en la figura 10.

No hemos encontrado diferencias esdísticamente significativas en cuanto a la resolución o no comparando los distintos grupos de edades ($p > 0.05$).

### IV.9.2.- Indices de resolución en el Grupo de Esclerosis frente a la edad:

Estos resultados se exponen en la figura 11.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la resolución o no comparando los distintos grupos de edades ($p > 0,05$).

### IV.10.- Indices de Resolución de la Punción-Aspiración y de la Punción-Aspiración mas Esclerosis frente al tiempo de evolución:

El 71,28% de los pacientse fue tratado con un tiempo de evolución (desde que se detecta el quiste hasta que se somete a tratamiento) comprendido entre 0,23 y 24 meses, el 10,89% entre 25 y 49 meses y el resto. 17,82% entre 50 y 600 meses.

Al distribuir los enfermos en periodos de 2 años, vemos que la gran mayoría se concentra entre 0,23-24 meses y entre 25-49 meses. Es en estos grupos en los

que se ha hecho valoración estadística ya que en los otros grupos, por la dispersión de los elementos y la presencia de muchos valores nulos, no sería razonable aplicar el método estadístico.

En ambos grupos (0,23-24 y 25-49 meses) se han encontrado diferencias estdísticamente significativas ($p < 0.01$) en cuanto a la resolución según se haga o no esclerosis. Se resuelve un número significativamente mayor de casos cuando se esclerosa que cuando no.

Si agrupamos el resto de los pacientes en un tiempo de evolución comprendido entre 50 y 600 meses, aunque no se pueden establecer diferencias significativas, vemos que es mayor el número de resoluciones cuando se practica esclerosis.

IV.10.1.- **Indices de Resolución en el Grupo de No Esclerosados frente al tiempo de evolución:**

Estos resultados se exponen en la figura 12.

No se ha demostrado dependencia entre resolución y tiempo de evolución para este grupo ($p > 0,05$).

### IV.10.2.-Indices de Resolución en el Grupo de Esclerosis frente al tiempo de evolución:

Estos resultados se exponen en la figura 13.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de resolución o no según el tiempo de evolución en este grupo ($p > 0,05$).

### IV.11.- Indices de Resolución de la Punción Aspiración y de la Punción Aspiración mas esclerosis frente al color del líquido aspirado en la primera punción:

En 61 enfermos (30,19%) el color del fluido aspirado fue hemático, en 3 (1,48%) verdoso, en 40 (19,80%) xantocrómico, en 7 (3,46%) blanco transparente y en 91 (45,04%) coloide (achocolatado).

Aplicado el método estadístico a los dos grupos y haciendo un análisis comparativo, en cuanto a la resolución según el color del líquido aspirado en la primera punción, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) en cuanto a los colores hemático, verdoso y coloide, resolviéndose un número significativamente mayor de quistes en el grupo de esclerosis para esos colores.

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resolución entre ambos grupos para los colores xantocrómico y blanco transparente, aunque debido al escaso número de pacientes para estos colores, el resultado no es valorable.

### IV.11.1.- Indices de Resolución en el Grupo No Esclerosado frente al color del líquido aspirado:

Estos resultados se exponen en la figura 14.

No se han demostrado diferencias estadísticamente siginificativas de resolución o no frente al color en este grupo ($p > 0,05$).

### IV.11.2.- Indices de Resolución en el Grupo de Esclerosis frente al color del líquido aspirado:

Estos resultados se exponenen la figura 15.

No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas de resolución o no frente al color en este grupo ($p > 0,05$).

### IV:12.- Indices de Resolución de la Punción Aspiración y de la Punción Aspiración mas Esclerosis frente al número de punciones:

No nos ha parecido conveniente hacer una valoración estadística en este punto al no resultar homogéneos los dos grupos (No Esclerosis y Esclerosis) respecto al número de punciones ya que, en el grupo No

Esclerosado se alcanza un máximo de 5 punciones, mientras que en el de Esclerosis se llega hasta las 11 punciones.

Sin embargo, sí resultó estadísticamente significativa la diferencia existente en el número de intervenciones indicadas hasta la 5a punción ($p < 0,01$) : En el grupo No Esclerosado se había indicado intervención en 54 enfermos (54,54%) y en el grupo de Esclerosis en 13 pacientes (12,62%), (figura 16).

En la figura 17 podemos ver las causas que motivaron la indicación de cirugía.

### IV.12.1.- Indices de Resolución en el Grupo No Esclerosado frente al número de punciones:

Estos resultados se exponen en la figura 18.

Se resolvieron 31 enfermos (31,31%) en la primera punción, en 10 (10,10%) se indicó intervención y 58 (58,58%) recidivaron.

De los 58 (58,58%) que se sometieron a dos punciones, se resolvieron 9 (15,78%), en 14 (24,56%) se indicó intervención y 35 (60,34%) recidivaron.

De los 35 (35,35%) que se sometieron a tres punciones, se resolvieron 4 (11,76%), en 21 (61,76%) se indicó intervención y 10 (28,57%) recidivaron.

De los 10 (10,10%) que se sometieron a cuatro punciones, se resolvió 1 (10%), en 5 (55,55%) se indicó intervención y 4 (44,44%) recidivaron.

De los 4 que se sometieron a cinco punciones, no se resolvió ninguno y en los 4 se indicó intervención.

En este grupo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de resolución o no según el número de punciones ($p > 0,05$).

IV.12.2.- **Indices de Resolución en el Grupo de Esclerosis frente al número de punciones:**

Estos resultados se exponen en la figura 19.

Se resolvieron 20 enfermos (19,41%) en la primera punción, en 2 (1,94%) se indicó intervención y 81 (78,64%) recidivaron.

De los 81 (78,64%) qe se sometieron a dos punciones, 22 (27,16%) se resolvieron, en 2 (2,46%) se indicó intervención y 57 (70,37%) recidivaron.

De los 57 (55,33%) que se sometieron a tres punciones, 13 (22,80%) se resolvieron, en 5 (8,77%) se indicó intervención y 39 (68,42%) recidivaron.

De los 39 (37,86%) que se sometieron a cuatro punciones, 7 (17,94%) se resolvieron, en 2 (5,12%) se indicó intervención y 30 (76,92%) recidivaron.

De los 30 (29,12%) que se sometieron a cinco pun-

ciones, 13 (43,33%) se resolvieron, en 2 (6,66%) se indicó intervención y 15 (50%) recidivaron.

Tuvimos 15 pacientes (14,65%) a los que se les realizaron seis o mas punciones (hasta un máximo de 11); de ellos, 11 (73,33%) se resolvieron y en 4 (26,66%) se indicó intervención.

En este grupo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de resolución o no según el número de punciones ($p > 0,05$).

### IV.12.- Indices de resolución de la Punción Aspiración y de la Punción Aspiración mas Esclerosis frente al volumen de la primera punción:

No nos ha parecido conveniente hacer una valoración estadística en este punto al no ser homogéneos los dos grupos (No Esclerosados y Esclerosados) respecto al volumen aspirado en la primera punción.

IV.12.1.- **Indices de resolución en el Grupo No Esclerosado frente al volumen de la primera punción:**

Estos resultados se exponen en la figura 20.

En 34 (34,34%) enfermos se aspiraron entre 0,5 y 2 c.c.; de ellos, 17 (50%) se resolvieron y 17 (50%) no se resolvieron.

En 34 (34,34%) se aspiraron entre 3 y 5 c.c.; de ellos, 16 (47,05%) se resolvieron y 18 (52,94%) no se resolvieron.

En 9 (9,09%) se aspiraron entre 6 y 8 c.c., no resolviéndose ninguno.

En 4 (4,04%) se aspiraron entre 9 y 11 c.c., se resolvieron los 4.

En 6 (6,06%) se aspiraron entre 12 y 14 c.c.; de

ellos, 4 (66,6 %) se resolvieron y 2 (33,33%) no se resolvieron.

En 12 (12,12%) se aspiraron mas de 15 c.c. hasta un máximo de 172 c.c.; de ellos, 4 (33,33%) se resolvieron y 8 (66,66) no se resolvieron.

En este grupo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de resolución o no según el volumen de líquido aspirado ($p > 0,05$).

### IV.12.2.- Indices de Resolución en el Grupo de Esclerosis frente al volumen de la primera punción:

Estos resultados se exponen en la figura 21.

En 25 enfermos se aspiraron entre 0,5 y 2 c.c.; de ellos, 23 (92%) se resolvieron y 2 (8%) no se resolvieron.

En 28 (27,18%) se aspiraron entre 3 y 5 c.c.; de ellos, 27 (96,42%) se resolvieron y 1 (3,57%) no se resolvió.

En 19 se aspiraron entre 6 y 8 c.c., de ellos; 15 (78,94%) se resolvieron y 4 (21,05%) no se resolvieron.

En 9 (8,73%) se aspiraron entre 9 y 11 c.c.; de elos, 6 (66,66%) se resolvieron y 3 (33,33%) no se resolvieron.

En 8 (7,76%) se aspiraron entre 12 y 14 c.c.; de ellos, 5 (62,50%) se resolvieron y 3 (37,50%) no se resolvieron.

En 14 (13,59%) se aspiraron mas de 15 c.c. hasta un máximo de 60 c.c.; de ellos, 10 (71,42%) se resolvieron y 4 (28,57%) no se resolvieron.

En este grupo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de resolución o no según el volumen de líquido aspirado ($p > 0,05$).

TABLA IV: DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS OBTENIDOS MEDIANTE PAAF EN LA SERIE COMPLETA

| DIAGNOSTICOS | Nº DE CASOS | PORCENTAJES |
|---|---|---|
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 173 | 85,65 % |
| MAT. CITOL. NO VALORABLE | 22 | 10,89 % |
| SOSPECHA DE NEOPLASIA | 4 | 1,98 % |
| NEOPLASIAS CIERTAS | 3 | 1,48 % |
| TOTAL | 202 | 100 % |

TABLA V: DIAGNOSTICOS CIOTOLOGICOS OBTENIDOS MEDIANTE PAAF EN EL GRUPO NO ESCLEROSADO

| DIAGNOSTICOS | Nº DE CASOS | PORCENTAJES |
|---|---|---|
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 79 | 79,80 % |
| MAT. CITOL. NO VALORABLE | 15 | 15,15 % |
| SOSPECHA DE NEOPLASIA | 2 | 2,02 % |
| NEOPLASIAS CIERTAS | 3 | 3,03 % |
| TOTAL | 99 | 100 % |

**TABLA VI: DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS OBTENIDOS MEDIANTE PAAF EN EL GRUPO DE ESCLEROSIS**

| DIAGNOSTICOS | Nº DE CASOS | PORCENTAJES |
|---|---|---|
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 94 | 91,26 % |
| MAT. CITOL. NO VALORABLE | 7 | 6,79 % |
| SOSPECHA DE NEOPLASIA | 2 | 1,95 % |
| NEOPLASIAS CIERTAS | 0 | 0 % |
| TOTAL | 103 | 100 % |

**TABLA VII: DIAGNOSTICOS ANATOMOPATOLOGICOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES OPERADOS (ESCLEROSADOS Y NO ESCLEROSADOS)**

| DIAGNOSTICOS | Nº DE CASOS | PORCENTAJES |
|---|---|---|
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 43 | 74,13 % |
| TIROIDITIS | 1 | 1,72 % |
| NEOPLASIAS<br>- ADENOMA FOLICULAR 8 (13,79%)<br>- CARCINOMA PAPILAR 4 ( 6,89%)<br>- CARCINOMA FOLICULAR 1 ( 1,72%) | 13 | 22,43 % |
| ABSCESO TIROIDEO | 1 | 1,72 % |
| TOTAL | 58 | 100 % |

**TABLA VIII: DIAGNOSTICOS ANATOMOPATOLOGICOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES OPERADOS DEL GRUPO NO ESCLEROSADO.**

| DIAGNOSTICOS | Nº DE CASOS | PORCENTAJES |
|---|---|---|
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 34 | 72,27 % |
| TIROIDITIS | 0 | 0 % |
| NEOPLASIAS<br>- ADENOMA FOLICULAR 6 (13,63%)<br>- CARCINOMA PAPILAR 3 ( 6,81%)<br>- CARCINOMA FOLICULAR 1 ( 2,27%) | 10 | 22,73 % |
| ABSCESO TIROIDEO | 0 | 0 % |
| TOTAL | 44 | 100 % |

**TABLA IX: DIAGNOSTICOS ANATOMOPATOLOGICOS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES OPERADOS DEL GRUPO DE ESCLEROSIS.**

| DIAGNOSTICOS | Nº DE CASOS | PORCENTAJES |
|---|---|---|
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 9 | 64,28 % |
| TIROIDITIS | 1 | 7,15 % |
| NEOPLASIAS<br>- ADENOMA FOLICULAR 2 (14,28%)<br>- CARCINOMA PAPILAR 1 ( 7,14%)<br>- CARCINOMA FOLIC. 0 ( 0 %) | 3 | 21,42 % |
| ABSCESO TIROIDEO | 1 | 7,15 % |
| TOTAL | 14 | 100 % |

TABLA X: COMPARACION DE RESULTADOS GLOBALES ENTRE EL DIAGNOSTICO CITOLOGICO DE LA PAAF Y EL ANATOMOPATOLOGICO DEFINITIVO

| DIAGNOSTICOS | CITOLOGIA | | ANAT.PATOL. | |
|---|---|---|---|---|
| | CASOS | % | CASOS | % |
| BOCIOS Y SUS VARIEDADES | 43 | 74,13% | 43 | 74,13% |
| MAT.CITOL.NO VALORABLE | 8 | 13,79% | -- | -- |
| SOSPECHA DE NEOPLASIA | 4 | 6,89% | -- | -- |
| NEOPLASIA CIERTA | 3 | 5,17% | 13 | 22,43% |
| TIROIDITIS | 0 | 0 | 1 | 1,72% |
| ABSCESO TIROIDEO | 0 | 0 | 1 | 1,72% |

TABLA XI. COMPARACION ENTRE LOS DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS OBTENIDOS MEDIANTE PAAF Y LOS ANATOMOPATOLOGICOS DESPUES DE LA INTERVENCION.

| DIAG. CITOLOGICO / DIAG. ANATOMOPATOLOGICO | MAT. NO VALORAB. | TIROIDITIS | BOCIO COLOIDE | NEOPLASIA | SOSP.NEOPLASIA | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BOCIO COLOIDE | 5 | 0 | 38 | 0 | 0 | 43 |
| TIROIDITIS | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| ABSCESO | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| ADENOMA FOLICULAR | 3 | 0 | 3 | 0 | 2 | 8 |
| CARCINOMA PAPILAR | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| CARCINOMA FOLICULAR | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| TOTAL | 8 | 0 | 43 | 3 | 4 | 58 |

TABLA XII – 1. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| A.A.A. | SI | NO | QUISTE | ABCESO TIROIDEO |
| A.G.M. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| A.F.T. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO MULTINODULAR |
| A.R.F. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| A.F.R. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| A.B.R. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| A.C.E. | NO | SI | BOCIO ADENOMATOSO | ------ |
| A.CH.F. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| A.C.M.D. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| A.L.A. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | ADENOMA FOLICULAR |
| A.L.M. | SI | NO | MAT. NO VALORALLE | BOCIO ADENOMATOSO |
| A.R.C. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| A.S.C. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO MULTINODULAR |
| B.B.F. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| B.B.M. | SI | SI | BOCIO ADENOMATOSO | ------ |
| B.C C. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | ADENOMA FOLICULAR |
| B.F.A. | NO | NO | QUISTE | BOCIO MULTINODULAR |
| B.M.A | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| B.M.M.C. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| B.R.C. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| C.A.C. | NO | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |

TABLA XII – 2. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| C.S.A. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| C.I.G. | NO | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| C.L.J.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| C.L.M. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| C.R.L. | SI | SI | LOCIO COLOIDE | ------ |
| C.U.D. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| C.U.M. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| C.R.M.L. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| C.S.R. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| C.M.L. | SI | NO | MAT. NO VALORABLE | BOCIO MULTINODULAR |
| C.L.J | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| C.M.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| C.G.M. | NO | NO | SOSPECHA NEOPLASIA | ADENOMA FOLICULAR |
| C.R.J. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO MULTINODULAR |
| C.L.T. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| C.A.E. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| C.A.I. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| C.G.J. | NO | NO | CARCINOMA PAPILAR | CARCINOMA PAPILAR |
| C.H.M.D. | SI | NO | BOCIO ADENOMATOSO | BOCIO ADENOMATOSO |
| C.M.E. | SI | NO | QUISTE | BOCIO MULTINODULAR |
| C.S.M. | NO | NO | CARCINOMA PAPILAR | CARCINOMA PAPILAR |

TABLA XII – 3. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| C.P.I. | SI | NO | QUISTE | BOCIO COLOIDE |
| C.P.M.M. | SI | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| CH.P.M. | SI | NO | SOSPECHA NEOPLASIA | CARCINOMA PAPILAR |
| D.D.F. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| D.Q.T. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| E.A.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| E.F.F. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| E.L.J. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| E.P.M.D. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| E.G.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| I.F.M.A. | NO | NO | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| F.G.A. | NO | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| F.S.R. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| G.S.M. | NO | NO | DEGEN. QUISTICA | BOCIO COLOIDE |
| G.G.M.L. | SI | NO | BOCIO COLOIDE | TIROIDITIS |
| G.H.T. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO ADENOMATOSO |
| G.M.C. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | ADENOMA FOLICULAR |
| G.O.J. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| G.U.M.A. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| G.R.A. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| G.A.T. | NO | SI | BOCIO ADENOMATOSO | ------ |

TABLA XII – 4. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| G.C.D. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| G.A.M. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| G.H.N. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| G.H.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| G.J.C. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| G.M.R.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| G.S.E. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| G.U.F.J. | SI | NO | QUISTE | ------ |
| G.U.A. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| G.F.C. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| G.G.M. | SI | SI | BOCIO ADENOMATOSO | ------ |
| G.N.T. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| G.R.M. | NO | NO | QUISTE | BOCIO COLOIDE |
| G.S.J.L. | NO | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| G.S.E. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| G.M.I. | NO | NO | CARCINOMA PAPILARICA | CARCINOMA PAPILAR |
| G.U.J. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| G.E.A. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO MULTINODULAR |
| G.T.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| G.C.M. | NO | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| G.U.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |

TABLA XII – 5. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| G.M.C. | SI | SI | BOCIO ADENOMATOSO | ------ |
| G.S.E. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| H.G.J. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO ADENOMATOSO |
| H.L.I. | NO | NO | DEGEN. QUISTICA | BOCIO COLOIDE |
| H.R.C. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| H.S.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| I.L.C. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| J.A.F. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| J.C.M. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| J.M.E. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| J.P.M.L. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| J.G.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| J.P.A. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| J.M.C. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| J.P.A. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| L.L.M. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| L.M.A. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| L.M.D. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| L.G.R. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| L.P.A. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| M.G.J. | NO | SI | QUISTE | ------ |

TABLA XII – 6. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| M.Q.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.B.A. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| M.C.A. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | ADENOMA FOLICULAR |
| M.B.V. | NO | NO | BOCIO ADENOMATOSO | BOCIO ADENOMATOSO |
| M.M.M. | NO | NO | DEGEN. QUISTICA | BOCIO MULTINODULAR |
| M.F.C. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| M.R.T. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| M.F.D. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| M.L.D. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.M.C. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| M.M.C. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | BOCIO COLOIDE |
| M.M.E. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| M.G.J. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| M.B.E. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.M.M. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | BOCIO MULTINODULAR |
| M.O.C. | SI | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| M.P.J. | SI | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| M.R.R. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| M.R.R. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | ADENOMA FOLICULAR |
| M.V.E. | NO | NO | BOCIO ADENOMATOSO | BOCIO ADENOMATOSO |
| M.B.A. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |

TABLA XII – 7. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| M.R.C. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| M.B.I. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| M.H.E. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| M.M.M.L. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.S.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.M.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| M.C.J. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.B.L. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| M.R.A. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| N.L.C. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| N.M.B. | SI | NO | BOCIO COLOIDE | ------ |
| N.T.J. | NO | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| N.P.M.C. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| N.V.C. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| O.C.M. | SI | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| O.G.C. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| O.J.C. | NO | SI | MATERIAL NO VALORABLE | ------ |
| O.A.C. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| O.G.I. | SI | NO | QUISTE | ------ |
| O.Z.M. | SI | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO MULTINODULAR |
| P.A.F. | NO | NO | QUISTE | ------ |

TABLA XII – 8. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| P.O.M.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| P.C.L. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | ------ |
| P.E.C. | SI | NO | BOCIO ADENOMATOSO | BOCIO COLOIDE |
| P.F.I. | SI | SI | BOCIO ADENOMATOSO | ------ |
| P.G.D. | NO | NO | QUISTE | BOCIO COLOIDE |
| P.N.J. | SI | NO | SOSPECHA NEOPLASIA | ADENOMA FOLICULAR |
| P.C.J. | SI | NO | DEGEN. QUISTICA | BOCIO MULTINODULAR |
| P.P.A.M. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| P.V.D. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| P.F.A. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| P.L.A. | NO | NO | CARCINOMA FOLICULAR | CARCINOMA FOLICULAR |
| P.F.I. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| P.M.F. | NO | NO | QUISTE | BOCIO ADENOMATOSO |
| Q.A.O. | NO | NO | BOCIO ADENOMATOSO | BOCIO ADENOMATOSO |
| R.I. | NO | NO | QUISTE | BOCIO MULTINODULAR |
| R.V.C. | NO | NO | BOCIO ADENOMATOSO | BOCIO ADENOMATOSO |
| R.J.L. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| R.B.M.L. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| R.G.E. | NO | NO | QUISTE | BOCIO COLOIDE |
| R.F.R.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.G.A. | SI | SI | QUISTE | ------ |

TABLA XII – 9. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| R.F.R. | SI | SI | MAT. NO VALORABLE | ------ |
| R.C.F. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.H.M.D. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.O.R. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.L.L. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| R.A.C. | NO | NO | MAT. NO VALORABLE | BOCIO COLOIDE |
| R.S.C.D. | SI | SI | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| R.L.J. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| R.G.B | SI | SI | QUISTE | ------ |
| R.M.M.J. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.M.M. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.R.M.J. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| R.H.J.C. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| R.S.A. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| S.D.P. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| S.E.M. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| S.T.M.C. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO MULTINODULAR |
| S.M.R. | SI | NO | QUISTE | ------ |
| S.J.A. | NO | NO | DEGEN. QUISTICA | ADENOMA FOLICULAR |
| S.A.C. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| S.G.I. | SI | SI | QUISTE | ------ |

TABLA XII - 10. LISTADO DE PACIENTES

| NOMBRE | ESCLEROSIS | RESUELTO | DIAG. CITOLOGICO | DIAG. ANATOMOPATOLOGICO |
|---|---|---|---|---|
| S.P.M. | NO | NO | DEGEN. QUISTICA | ------ |
| T.L.I. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| T.M.N. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| T.M.N. | SI | SI | MATERIAL NO VALORABLE | ------ |
| U.L.M. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| U.L.M. | NO | SI | QUISTE | ------ |
| U.R.E. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | BOCIO COLOIDE |
| V.L.V. | SI | SI | QUISTE | ------ |
| V.M.J. | NO | NO | MATERIAL NO VALORABLE | ------ |
| V.S.R. | NO | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| V.N.C. | SI | SI | BOCIO COLOIDE | ------ |
| V.R.J. | NO | NO | BOCIO COLOIDE | ------ |
| Z.J.J.F. | NO | NO | MATERIAL NO VALORABLE | ------ |

TABLA XIII. BASE DE DATOS PARA CALCULAR LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PAAF COMO PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO, EN LOS PACIENTES OPERADOS.

| | ENF NEOPLASICA | | | | ENF. BENIGNA | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VP | D | FN | TOT | FP | D | VN | TOT |
| DIAG. CITOL. | 3 | 4 | 6 | 13 | 0 | 8 | 37 | 45 |

Significado de las siglas:

VP: VERDADEROS POSITIVOS

FN: FALSOS NEGATIVOS

FP: FALSOS POSITIVOS

VN: VERDADEROS NEGATIVOS

D: DUDOSOS

TABLA XIV. DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS MEDIANTE PAAF: PORCENTAJES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PRONOSTICO PARA DIAGNOSTICO POSITIVO Y VALOR PRONOSTICO NEGATIVO.

PARA NEOPLASIAS:

$$\% \textit{ SENSIBILIDAD} = \frac{7}{13} X\ 100 = 53{,}84\ \%$$

$$\% \textit{ ESPECIFICIDAD} = \frac{45}{45} X\ 100 = 100\ \%$$

$$\% \textit{ VALOR PRONOSTICO POSITIVO} = \frac{7}{7} X\ 100 = 100\ \%$$

$$\% \textit{ VALOR PRONOSTICO NEGATIVO} = \frac{45}{51} = 88\ \%$$

PARA CANCER:

$$\% \textit{ SENSIBILIDAD} = \frac{5}{5} X\ 100 = 100\ \%$$

$$\% \textit{ ESPECIFICIDAD} = \frac{53}{53} X\ 100 = 100\ \%$$

$$\% \textit{ VALOR PRONOSTICO POSITIVO} = \frac{5}{5} X\ 100 = 100\ \%$$

$$\% \textit{ VALOR PRONOSTICO NEGATIVO} = \frac{53}{53} X\ 100 = 100\ \%$$

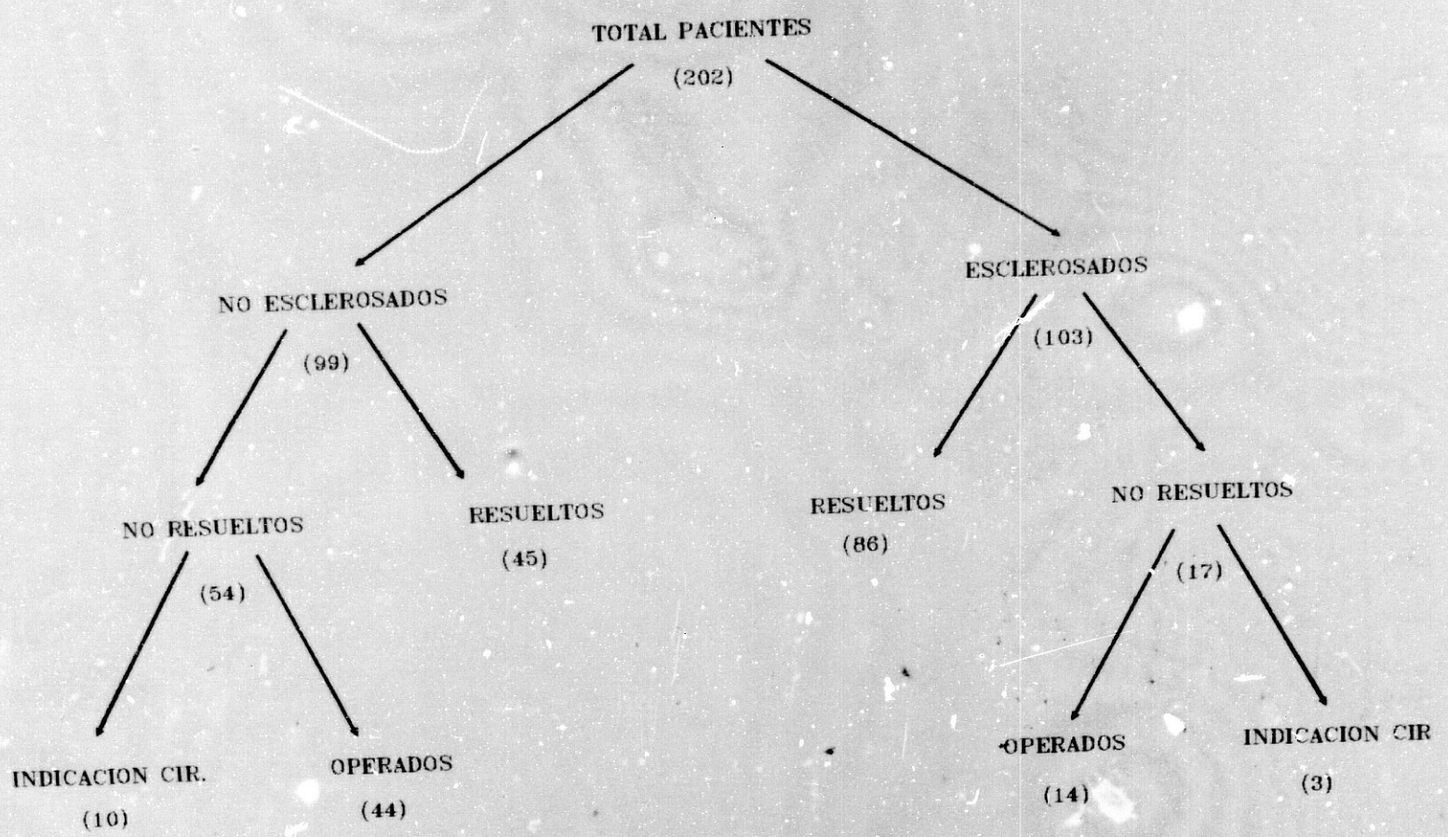

TOTAL PACIENTES
(202)
NO ESCLEROSADOS
(99)
ESCLEROSADOS
(103)
NO RESUELTOS
(54)
RESUELTOS
(45)
RESUELTOS
(86)
NO RESUELTOS
(17)
INDICACION CIR.
(10)
OPERADOS
(44)
OPERADOS
(14)
INDICACION CIR
(3)

FIGURA 2

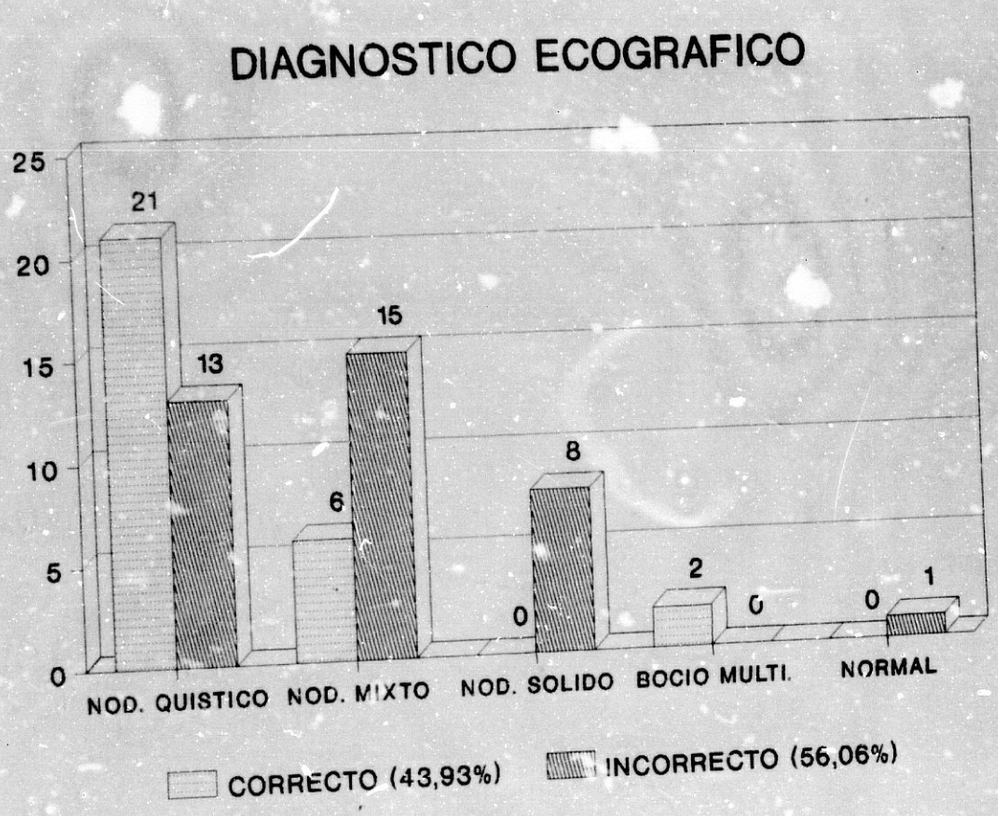

DIAGNOSTICO ECOGRAFICO
25
20
15
10
5
0
21
13
6
15
0
8
2
0
0
1
NOD. QUISTICO
NOD. MIXTO
NOD. SOLIDO
BOCIO MULTI.
NORMAL
CORRECTO (43,93%)
INCORRECTO (56,06%)

FIGURA 3

# QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS

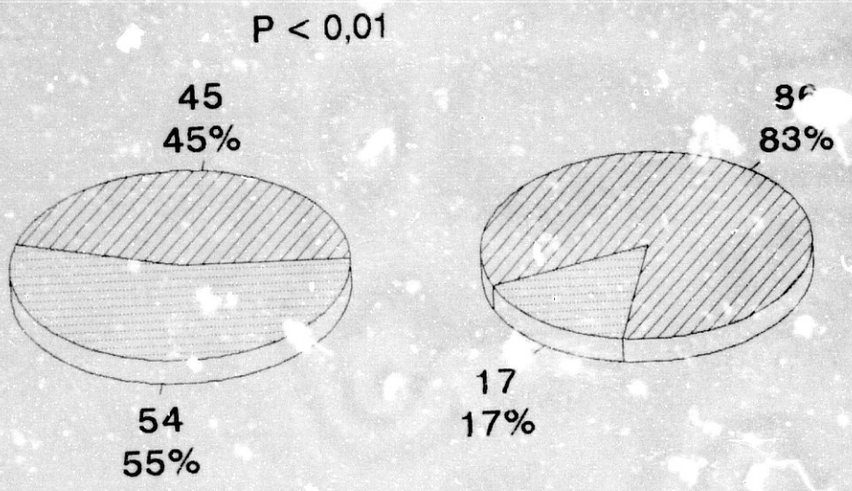



FIGURA 4

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS
## GRUPO NO ESCLEROSADO

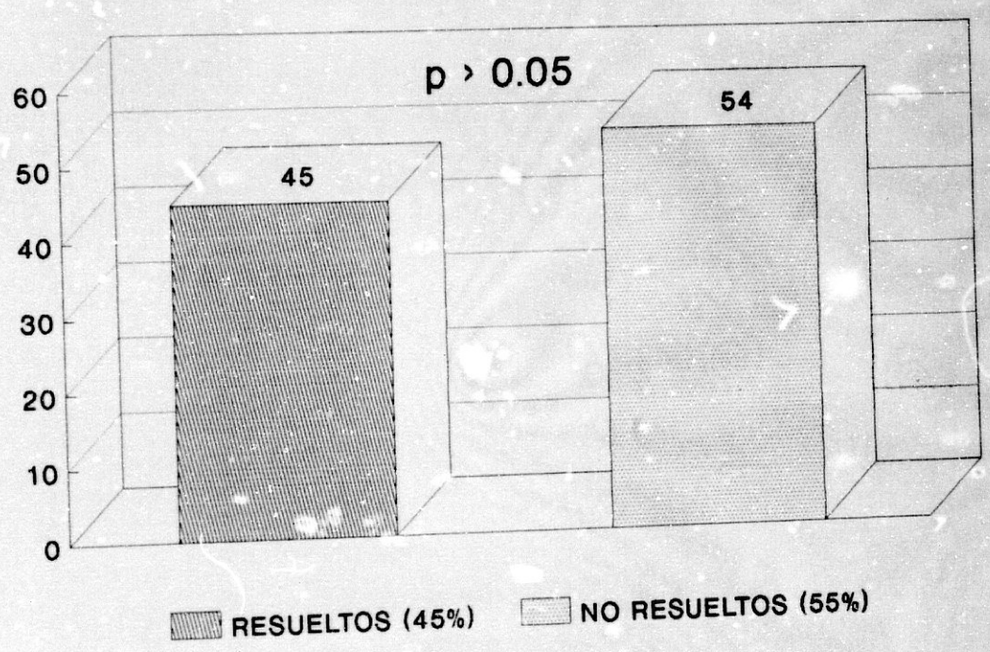



FIGURA 5

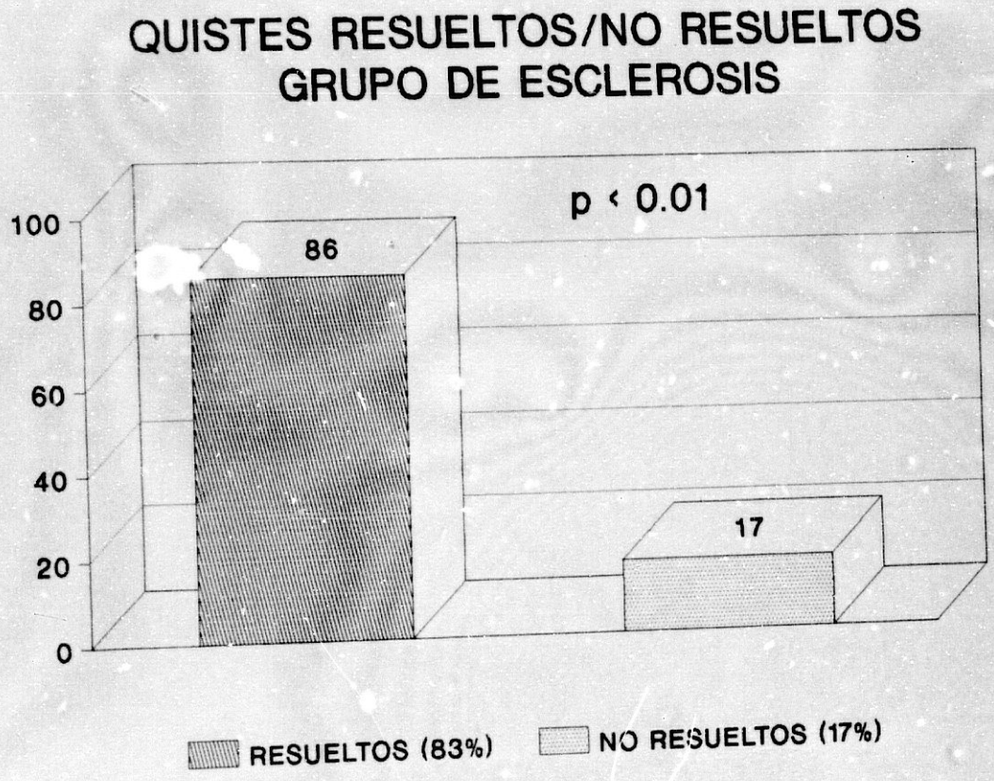

QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS
GRUPO DE ESCLEROSIS
p < 0.01
100
80
60
40
20
0
86
17
RESUELTOS (83%)
NO RESUELTOS (17%)

FIGURA 6

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN SEXO

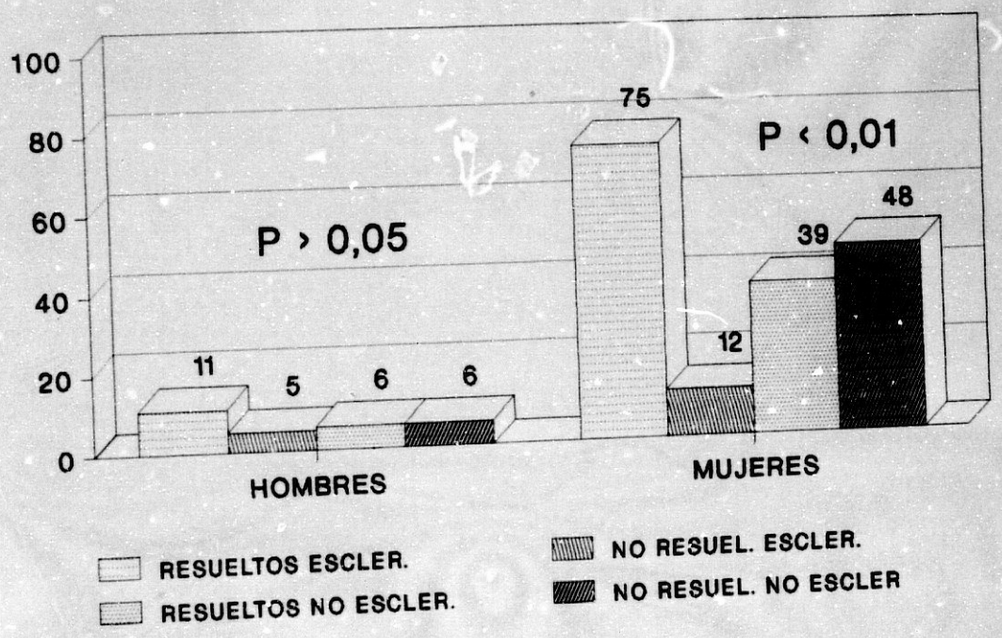



FIGURA 7

## QUISTES NO ESCLEROSADOS
## RESULTADOS SEGUN SEXO

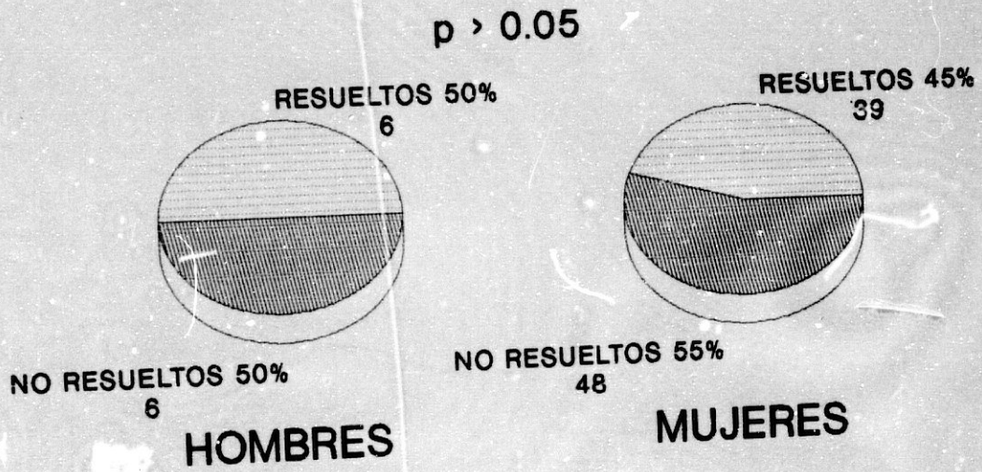



FIGURA 8

# QUISTES ESCLEROSADOS
# RESULTADOS SEGUN SEXO

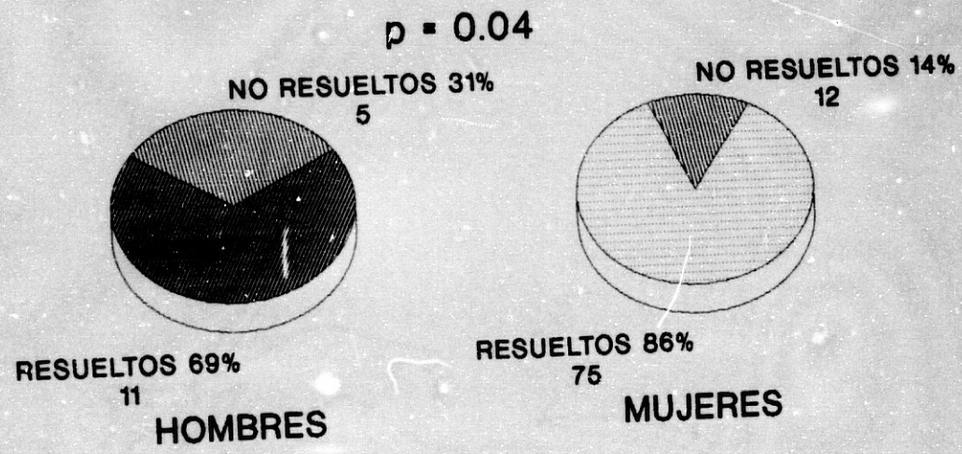



FIGURA 9

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN EDAD (GRUPO NO ESCLEROSADOS)

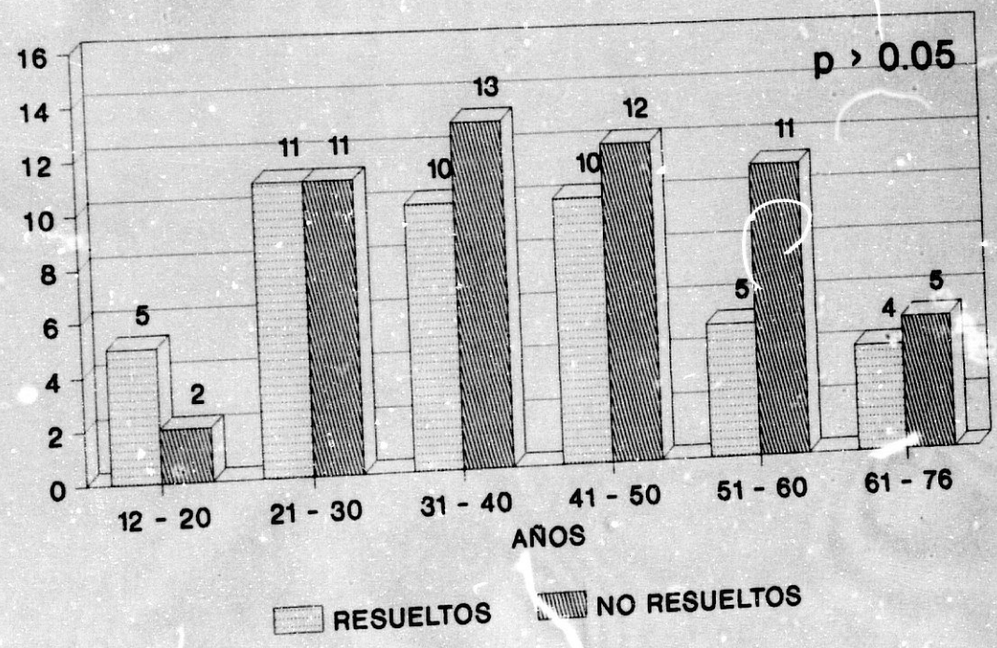



FIGURA 10

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN EDAD (GRUPO ESCLEROSADOS)

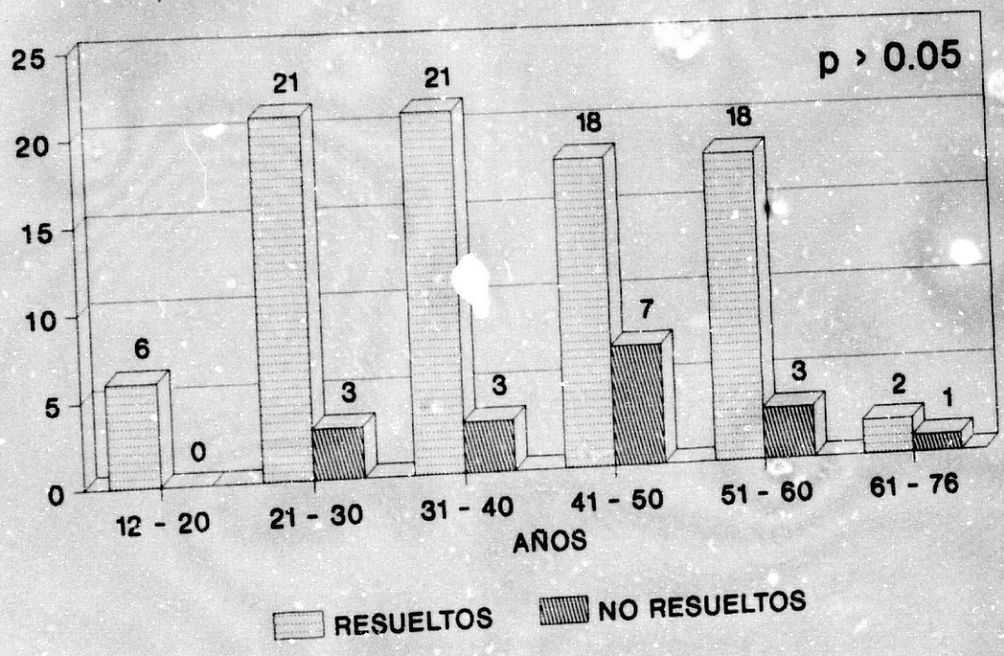



FIGURA 11

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS
## TIEMPO DE EVOLUCION (NO ESCLEROSADOS)

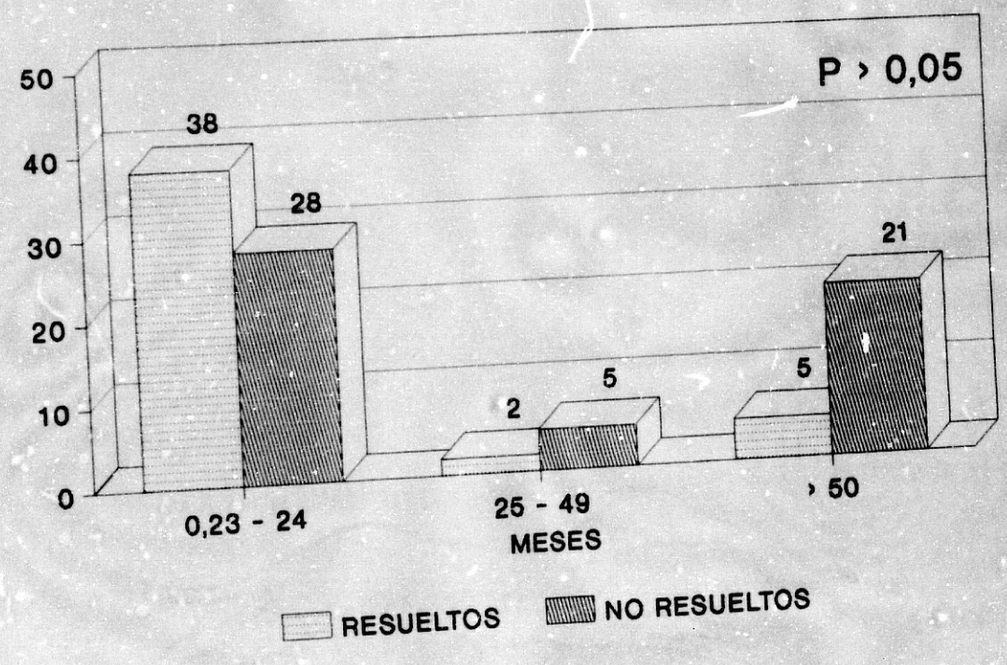



FIGURA 12

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS
## TIEMPO DE EVOLUCION (ESCLEROSADOS)

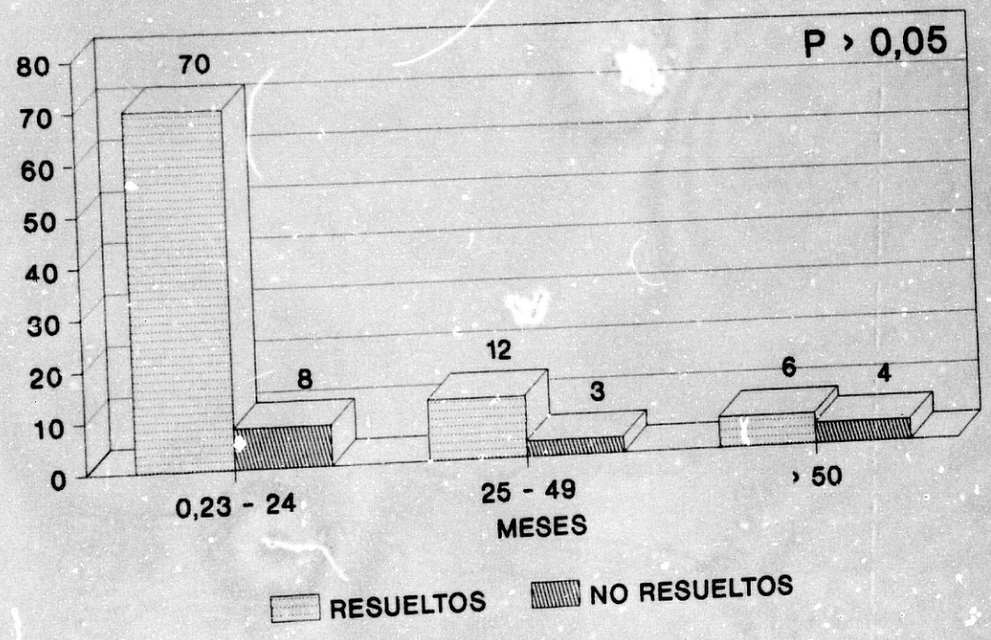



FIGURA 13

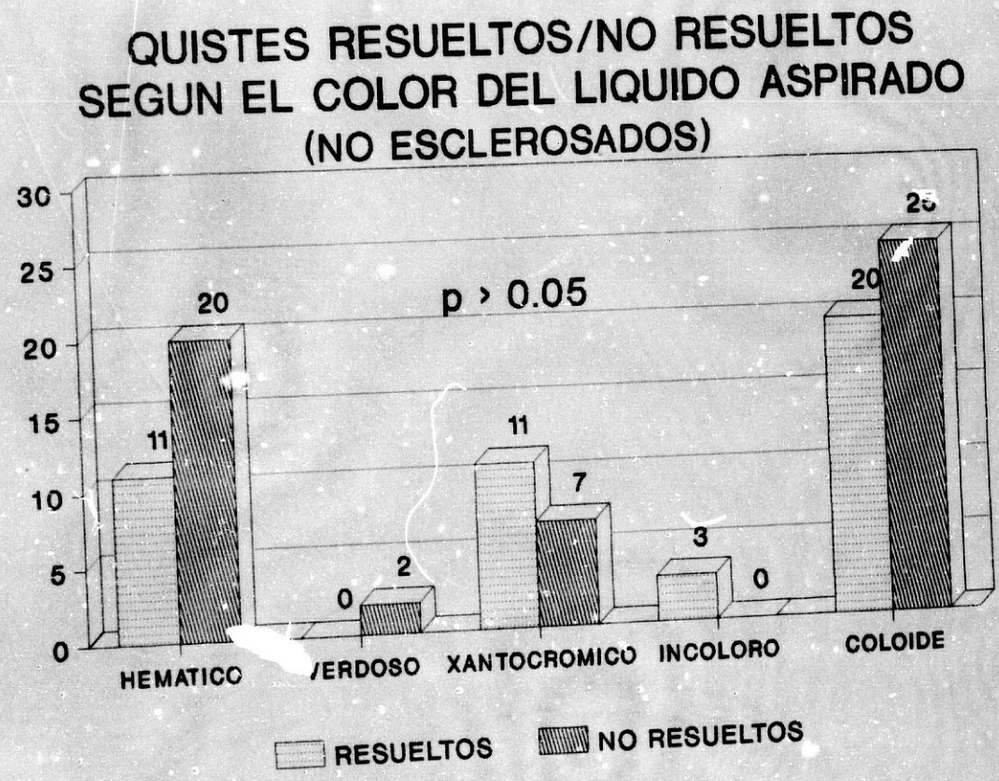

QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS
SEGUN EL COLOR DEL LIQUIDO ASPIRADO
(NO ESCLEROSADOS)
p > 0.05
30
25
20
15
10
5
0
11
20
0
2
11
7
3
0
20
25
HEMATICO
VERDOSO
XANTOCROMICO
INCOLORO
COLOIDE
RESUELTOS
NO RESUELTOS

FIGURA 14

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN EL COLOR DEL LIQUIDO ASPIRADO (ESCLEROSADOS)

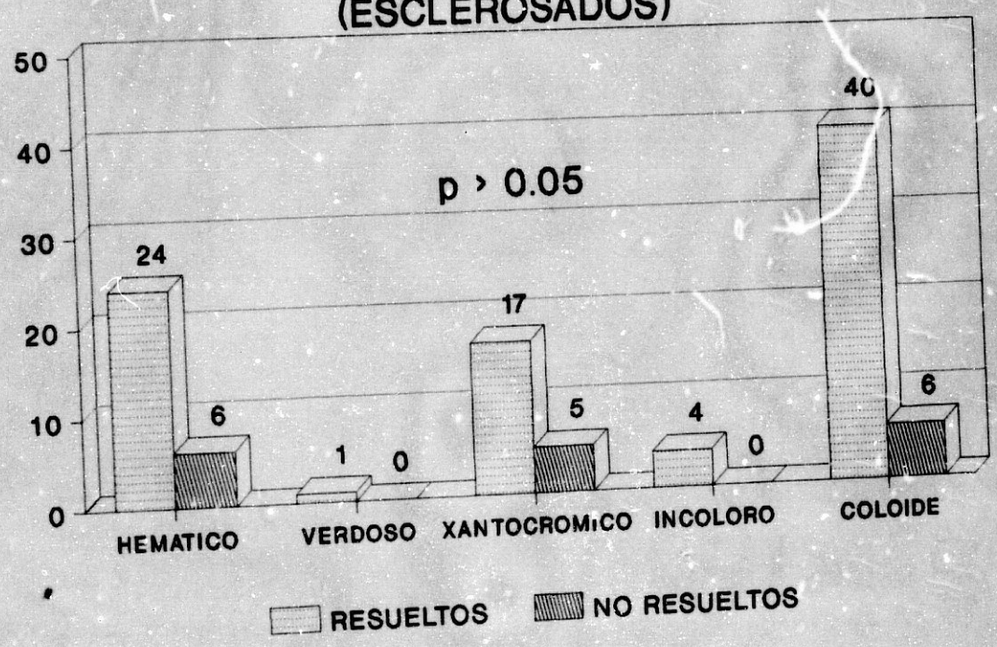



FIGURA 15

# INDICACION QUIRURGICA A LA QUINTA PUNCION

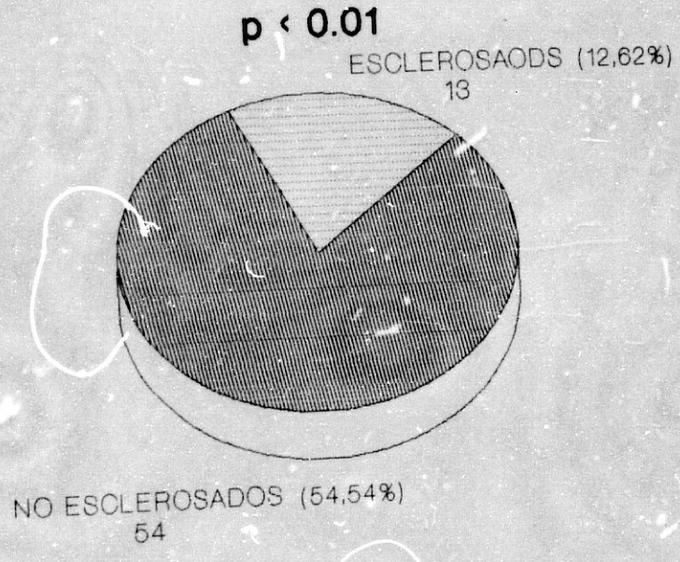



FIGURA 16

## INDICACION QUIRURGICA

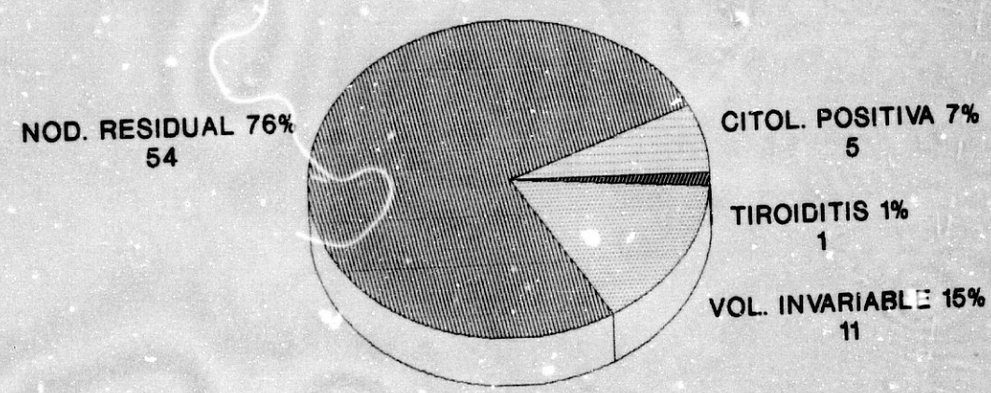



FIGURA 17

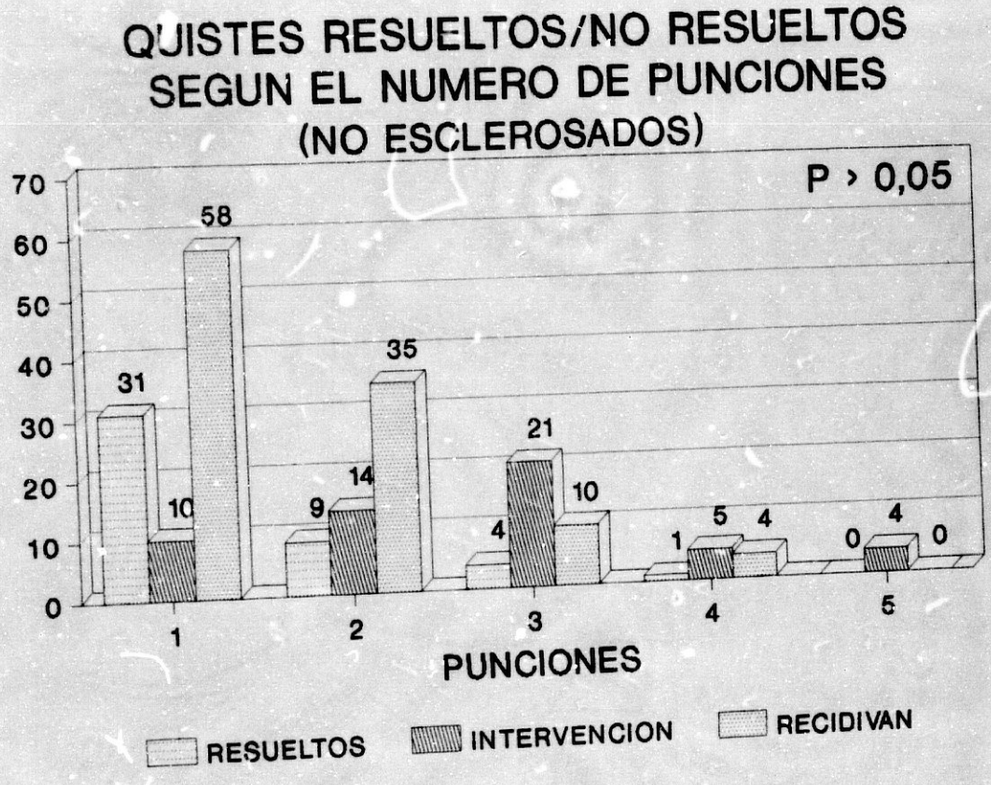

QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS
SEGUN EL NUMERO DE PUNCIONES
(NO ESCLEROSADOS)
P > 0,05
70
60
50
40
30
20
10
0
31
10
58
9
14
35
4
21
10
1
5
4
0
4
0
1
2
3
4
5
PUNCIONES
RESUELTOS
INTERVENCION
RECIDIVAN

FIGURA 18

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN EL NUMERO DE PUNCIONES (ESCLEROSADOS)

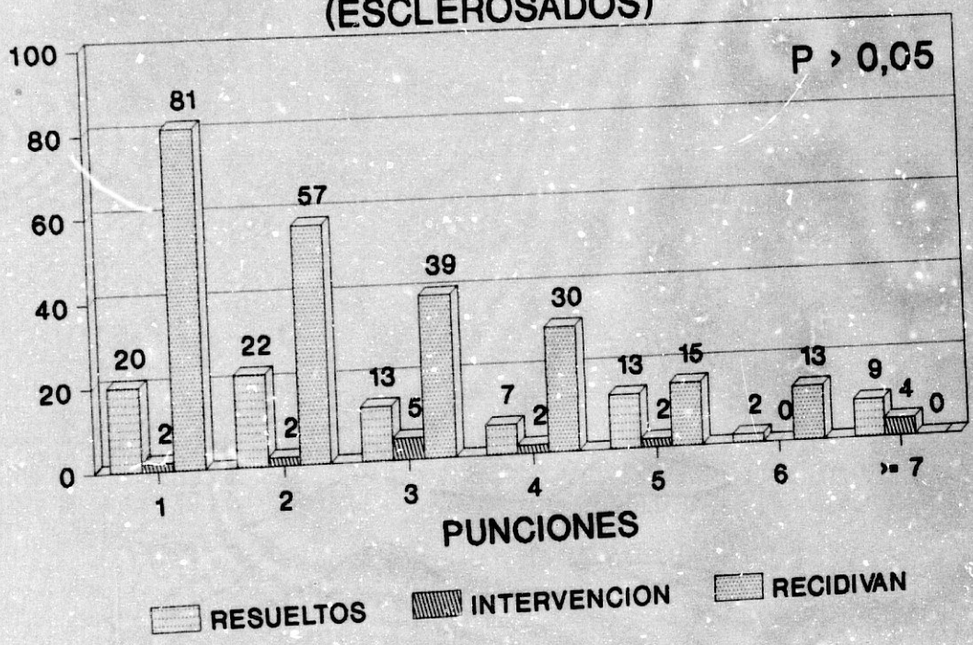



FIGURA 19

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN EL VOLUMEN DE LA PRIMERA PUNCION (NO ESCLEROSADOS)

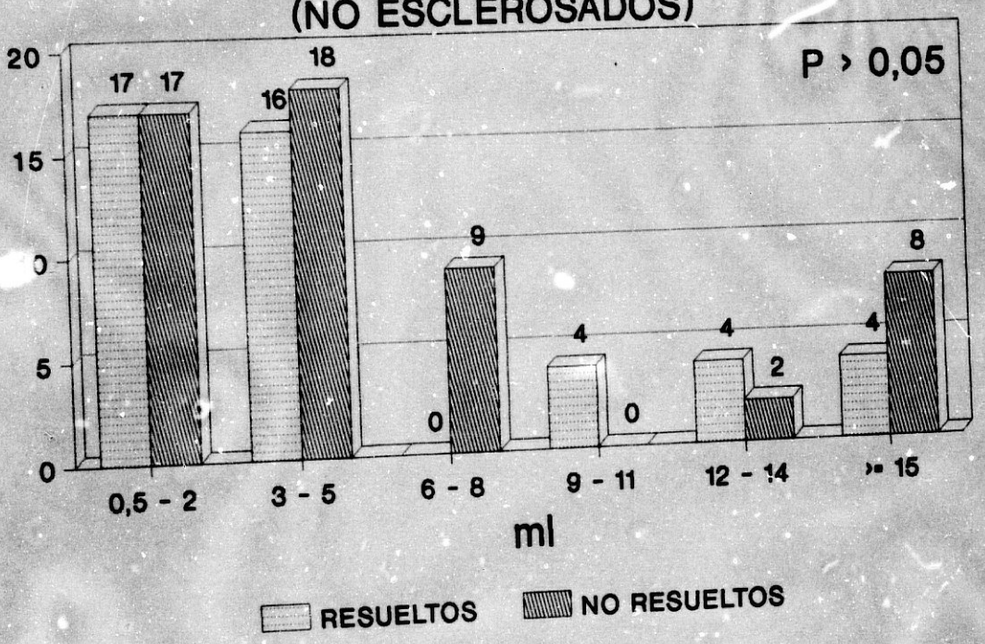



FIGURA 20

## QUISTES RESUELTOS/NO RESUELTOS SEGUN EL VOLUMEN DE LA PRIMERA PUNCION (ESCLEROSADOS)

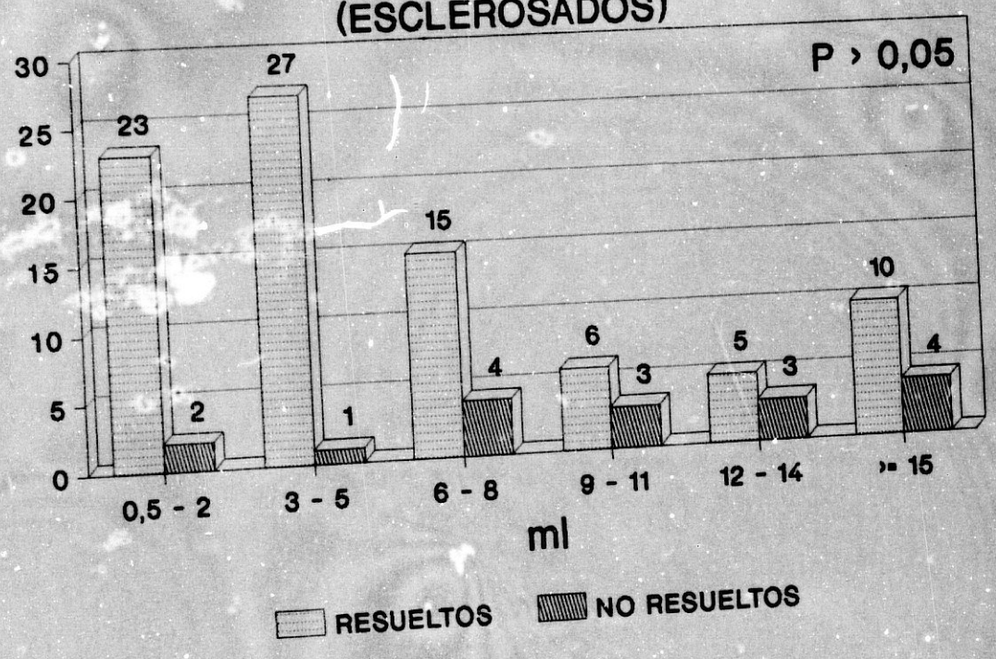



FIGURA 21

# V. DISCUSION

Desde que en el año 1.979 se describe la técnica de la Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) por LOWHAGEN et al. como técnica de gran valor en el diagnóstico de la patología tiroidea, avalado su trabajo por mas de 18.000 punciones y ratificado por publicaciones posteriores (LOWHAGEN, 1.981 y 1.983), (WILLEMS Y LOWHAGEN, 1.981), el procedimiento se hace progresivamente "imprescindible" como parte de las pruebas rutinarias de diagnóstico de las enfermedades de esta glándula.

Los que incorporamos esta técnica en un momento determinado, pudimos comprobar,con el paso del tiempo y la lógica mayor experiencia, una serie de circunstancias y hechos consecutivos a la PAAF que orientaron caminos de investigación o de progresión en esta línea.

Como consecuencia directa de nuestra importante experiencia con la PAAf (mas de 3.500 punciones en 8 años sobre nódulos tiroideos), comenzamos a detectar ya desde el principio el hecho de que "nódulos tiroideos solitarios de estructura quística pura", clínica, gammagráfica y ecográficamente desaparecían después de ser

aspirados en su totalidad. Esta situación fue objeto de reflexión y en la búsqueda bibliográfica llevada a cabo por este motivo, pudimos recoger varios trabajos que comunicaban esta circunstancia (CRILE, 1.966; JENSEN, 1.976; CLARK et al., 1.979; MILLER, 1.981).

Llamó poderosamente nuestra atención el que "la casi totalidad de los Quistes Tiroideos Puros, presentaban características citológicas de benignidad". Esto había sido comunicado anteriormente por otros autores, llegándose a asegurar que "quiste tiroideo era sinónimo de benignidad" (CRILE, 1.966), (GOBIEN, 1.979), (SCHRAFT y VAN HERLE, 1.981), (ROSEN, 1.986), (GOLDFARB, 1.987), (LEE, 1.989).

Esta afirmación nos pareció siempre excesiva ya que contrasta con nuestra propia experiencia: 4 carcinomas tiroideos, de ellos dos anaplásicos, en una serie de 322 enfermos con nódulo tiroideo de los que 67 fueron quistes, lo que supone un porcentaje de malignidad del 1,24% en el total de pacientes y del 5,9% en el grupo quístico (TORNE, 1.985).

Sin embargo, pronto pudimos comprobar que aquellos quistes tratados con simple aspiración recurrían con gran frecuencia, lo que ya había sido publicado por autores como JENSEN y RASMUSEN (1.976), con tasas de recurrencia después de varias aspiraciones de hasta el 80%.

Con objeto de salvar este problema para tratar un proceso, en principio benigno, como el Quiste Tiroideo y evitar intervenciones de cierto riesgo y coste hospitalario, y alentados por los buenos resultados obtenidos en diagnóstico citológico por nuestro grupo con el uso de la PAAF (sensibilidad del 96% y especificidad del 100% en los primeros tres años de empleo sistemático de esta técnica, TORNE, 1.985), pensamos en buscar un procedimiento alternativo que consiguiera resolver aquellos nódulos que no respondían a la simple evacuación, sin actividad quirúrgica.

Teniendo en cuenta que conocíamos las primeras apor[illegible]ones a la literatura médica de sustancias esclerosantes, empleadas para el tratamiento de los quis-

tes tiroides recurrentes, en las que se detectaba cierta dificultad de manejo y resultados dispares, orientamos nuestro estudio hacia la búsqueda de una sustancia esclerosante lo mas inocua posible, estable y de fácil manejo, teniendo en cuenta que su empleo se produciría prácticamente siempre en régimen ambulatorio.

Ello nos llevó a elegir el POLIDOCANOL en sus diferentes concentraciones y proponerlo al Comité de Ensayos Clínicos Hospitalario, que accedió a su empleo siempre que el paciente fuera previamente informado y accediera por escrito a nuestras pretensiones.

Propusimos el trabajo de investigación, que ahora presentamos como Memoria de Tesis Doctoral, seleccionando a los pacientes que serían sometidos a "simple PAAF evacuadora" o a esta mas "inoculación de esclerosante" de <u>forma aleatoria</u>, según se especificó en el capítulo correspondiente a Métodos, constituyéndose así los dos grupos que presentamos y cuyos resultados son objeto de esta Discusión.

Nuestro interés en la valoración del procedimiento esclerosante que proponemos, nos ha llevado a su evaluación pormenorizada estudiando de forma comparativa parámetros como sexo, edad, tiempo de evolución, número de punciones y color del contenido quístico, datos que se recogen en el apartado de Resultados y que a continuación comentaremos.

La idea de ayudar a la simple PAAF evacuadora del quiste para su definitiva resolución, evidentemente, no es nueva. Ya en 1.861, BRYANT publica en Lancet la curación total de un paciente tras la inyección de tintura de iodo en la cavidad del quiste. Sin embargo, no hemos encontrado otras publicaciones que ratifiquen la efectividad del producto.

Dos han sido las sustancias esclerosantes que más recientemente se han venido utilizando: "Sodium Tetradecyl Sulfate" (SOTRADECOL®) y "Tetraciclina Clorhídrica".

CRILE y HAWK (1.973) y SYKES (1.981) informan del

empleo de "Sodium Tetradecyl Sulfate", tal como se usa para esclerosis de varices,en el tratamiento de quistes recurrentes. Obtienen la curación en el 100% y 83% respectivamente, pero el hecho de que no se especifique el período de seguimiento, número de punciones y que los propios autores reconozcan no haber hecho valoración estadística, nos hace ser cautos con tales resultados.

A pesar de los esfuerzos realizados para conocer la naturaleza del Sotradecol®, no nos ha sido posible averiguar su molécula estructural por ser un producto no comercializado en España. Es por esto, que no consideramos prudente hacer un pronunciamiento sobre el mismo y mucho menos de forma comparativa.

No obstante, es nuestro objetivo ampliar información sobre tal sustancia para continuar nuestra investigación, tanto si fuera similar al Polidicanol, como si su mecanismo de actuación fuera diferente ya que la búsqueda del esclerosante ideal pensamos que tiene una importancia capital en el tratamiento de la patología quística tiroidea.

En los últimos años y de forma mas frecuente, se ha venido utilizando como agente esclerosante la tetraciclina clorhídrica a una concentración de 100-200 mg/c.c. y con resultado de curación entre el 50% y el 100% (RYAN et al., 1.982), (TREECE, 1.983), (De YOUNG, 1.986), (EDMONS y TELLEZ, 1.987), (GOLDFARB et al., 1.987), (LEE et al., 1.989).

En ninguno de estos trabajos se puede establecer un protocolo de tratamiento riguroso. En algunos no se establece el número de punciones necesarias hasta la remisión del quiste, en otros no quedan claros los criterios de curación, periodos de seguimiento y valoración estadística. Estos son aspectos que serán comentados mas detenidamente en otro momento de la discusión.

Por otra parte, se omiten detalles tan importantes como que la solución debe ser preparada en campana de flujo laminar, es una solución extemporánea cuya estabilidad se mantiene escasamente 24 h. y debe protegerse de la luz. Pensamos que estos son puntos importantes que dificultan el manejo del producto y que pueden al-

terar los resultados obtenidos si no se tienen en cuenta.

HEGEDÜS et al. (1988) presentan un estudio prospectivo y randomizado en el que tratan 53 pacientes con quistes tiroideos solitarios. A 30 de ellos le inoculan, después de la PAAF, suero salino isotónico y a 23 tetraciclina clorhídrica. Los índices de resolución fueron del 47% y 43% respectivamente, lo que no resultó estadísticamente significativo. Concluyen diciendo que no encuentran ninguna ventaja de la tetraciclina sobre el suero salino para el tratamiento del quiste tiroideo recurrente.

Aunque en las publicaciones señaladas anteriormente se han demostrado resultados favorables con el uso de tetraciclina clorhídrica en el tratamiento del quiste tiroideo recurrente, los datos aportados por HEGEDÜS et al. y los resultados que nosotros mismos exponemos en nuestro estudio, sugieren que el efecto de la tetraciclina se ha sobrevalorado. Creemos al igual que estos autores que es de gran importancia la realización de

estudios prospectivos y randomizados antes de introducir nuevos tratamientos.

Con el agente esclerosante que proponemos (POLIDOCANOL) para el tratamiento de los quistes tiroideos solitarios, se salvan los inconvenientes descritos para la tetraciclina clorhídrica y reune las cualidades del que podríamos llamar el Esclerosante Ideal: Compuesto químicamente definido, solución incolora de baja viscosidad, estable a los cambios de temperatura, eficaz a concentraciones débiles y pequeños volúmenes, buena tolerancia a dosis de uso. Es un producto absolutamente estable que no precisa ninguna medida especial de conservación o manejo y es de bajo costo.

El Polidocanol es habitualmente empleado en esclerosis de varices de los miembros inferiores, varices esofágicas y hemorroides, estando su uso sancionado por una amplia experiencia (VOGT, 1.972), (WESENER, 1.974), (WODAK, 1.978), (PAQUET and OBERHAMMER, 1.978), (WITZEL et al., 1.985), (WALLOIS, 1.986), (VALENZUELA y cols., 1.987), (PANES y cols., 1.988), (HEWET, 1.989). Además cuenta con una ventaja

adicional: **Actúa selectivamente sobre tejidos previamente patológicos, no ejerciendo ninguna acción sobre tejidos sanos** (sus características han sido ampliamente tratadas en el apartado de Material).

Existe en el mercado al 0,5%, 2% y 3%. De forma empírica, elegimos el Polidocanol al 3% por considerarlo mas idóneo dada su mas alta concentración, a fin de conseguir resultados mas evidentes en un menor espacio de tiempo, evitando así un mayor número de punciones que, si bien son bien toleradas por los pacientes, suponen un moderado grado de molestias.

Los índices de resolución obtenidos comparando nuestras dos series (Esclerosados y no Esclerosados) son, evidentemente, estadísticamente significativos con $p < 0,01$, habiéndose resuelto un 83% de los Esclerosados frente a un 45% de los no Esclerosados. Estos datos son incuestionables y nos permiten asegurar la excelencia del procedimiento diagnóstico-terapéutico.

No hemos pretendido enfrentar la efectividad del

Polidocanol con la de otros esclerosantes. Para ello hubiera sido necesario un estudio comparativo que pronto se pondrá en marcha en nuestro Hospital; simplemente pensamos que el Polidocanol es un producto válido, seguro, fácilmente manejable y que habrá de tenerse en cuenta en el arsenal terapéutico para el tratamiento del quiste tiroideo solitario.

Una de las razones que nos movió a la realización de este trabajo, fue el evitar intervenciones innecesarias a pacientes portadores de una patología que presenta una baja incidencia de malignidad.

MA (1.975) y SYKES (1.981), publican unos porcentajes de malignidad para quistes tiroideos del 2,9% y del 1,17% respectivamente. ASHCRAFT y VAN HERLE (1.981) encuentran en una revisión de 2.290 aspirados quísticos un 0,9% de malignidad y de 229 quistes sometidos a cirugía el 9% fueron malignos. HAMMER et al. en 1.982 estudian 341 piezas de tiroidectomías por sospecha de cáncer y encuentran un 14% de malignidad, señalando que el 17% de los quistes resecados eran carcinomas. Mc

INTOSH et al. (1.986) refieren que de 105 quistes tiroideos, 80 fueron intervenidos por sospecha de cáncer y de ellos solo 10 (13%) fueron carcinomas. ROSEN et al. (1.986) comunican un 32% de carcinomas en los quistes seleccionados para cirugía e indican que un 22% de los carcinomas produjeron fluido en la aspiración. GOLDFARB et al. (1.987) en una serie de 172 quistes encuentran que el 1,74% eran malignos.

Como vemos, en la escasa bibliografía existente sobre quistes tiroideos, los resultados son con frecuencia contradictorios viéndose justificada esta disparidad en el hecho de que, en la misma serie, se incluyen quistes mixtos con malignidad cercana a la de los nódulos sólidos tiroideos y quistes puros en su mayoría benignos (GOLDFARB et al., 1.987).

Nuestra serie tiene la peculiaridad de que solo incluye QUISTES PUROS con lo cual, se reduce a porcentajes mínimos el riesgo de que "pasen desapercibidas" neoplasias (benignas o malignas) en aquellos nódulos de estructura mixta. Nuestro grupo SIEMPRE ha considerado

que los nódulos mixtos del tiroides deben tratarse desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico como si fueran sólidos. Este importante detalle, debe ser considerado como fundamental para evaluar los resultados de la esclerosis en cualquier trabajo que se publique.

En el trabajo que hemos realizado, la incidencia de carcinomas fue del 8,62% en los 58 enfermos intervenidos y del 2,47% en los 202 pacientes de que consta el trabajo. Si incluimos adenomas foliculares, el porcentaje de neoplasia ha sido del 20,68% en los 58 operados y del 5,94% en los 202 que componen el total de la serie.

Calculamos la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico citológico en los enfermos operados en cuanto a neoplasias (benignas y malignas). La sensibilidad y especificidad para carcinoma fue del 100%. Al incluir adenomas foliculares, la sensibilidad para neoplasias fue del 53,84% y la especificidad del 100%.

Este resultado debe ser resaltado y comentado por-

que no solo tiene una explicación sino que de la misma, se aclara la probable mala interpretación que podría hacerse de las cifras reseñadas.

En efecto, las neoplasias foliculares han sido y siguen siendo el gran problema por resolver en el diagnóstico citológico (LÖWHAGEN, 1.974a y 1.974b), (SAXEN et al., 1.978), (HOFSTADTER et al., 1.979), (BOON et al., 1.980), (LoGERFO, 1.983). Si a este hecho se une la quistificación de algunas de ellas y, más en particular, de los adenomas que por su benignidad se encuentran histológicamente más cercanos a las simples "hiperplasias" en el contexto de los bocios benignos, no es de extrañar la ausencia de celularidad en los frotis citológicos o la posibilidad de que en los mismos, las células existentes no muestren suficientes criterios para considerarlas neoplásicas (BOEY et al., 1.984), (DOMINGUEZ COMESAÑA y cols., 1.991), (RODRIGUEZ GONZALEZ y cols., 1.991), (COX et al., 1.991).

Queremos también justificar este importante descenso en la sensibilidad de nuestra serie al incluir los adenomas foliculares en otro hecho cierto: el núme-

ro de neoplasias es corto y, además, dentro del mismo existe un predominio de adenomas foliculares. Posiblemente, si la serie hubiese sido más amplia o el número de neoplasias totales en relación con adenomas, más importante, estos datos tendrían que interpretarse de otra forma.

El aspecto que estamos comentando fue detectado mucho antes de terminar el estudio. Observamos que la indicación de intervención venía dada por la presencia de "nódulo residual" en un gran número de casos y decidimos volver a realizar una nueva punción y citología antes de operar al enfermo.

Con este cambio de actitud esperamos asegurar más el diagnóstico citológico, pero los resultados obtenidos no los hemos incluido en este trabajo al no haberse realizado esta punción sobre nódulo residual en todos los enfermos que lo presentaron.

No obstante, el hecho está ahí y no puede ocultarse ni tergiversarse. Afortunadamente, con independencia

de los datos citológicos, se han considerado otros criterios, que se comentan mas adelante, que obvian esta "laguna" que, en nuestro estudio, muestra la citología frente al adenoma folicular.

Podría pensarse que algún paciente no haya sido sometido a tratamiento quirúrgico de una probable neoplasia folicular ante el resultado que muestra la sensibilidad de la valoración citológica, pero creemos que el conveniente seguimiento a que estos se someten junto a la benignidad del proceso de las neoplasias diferenciadas de tiroides, suponen una banda de confianza suficientemente segura como para seguir apostando a favor del procedimiento que preconizamos.

La progresión hacia adelante de nuestra línea de investigación iniciada hace mas de diez años, terminará por precisar nuestras tesis en uno u otro sentido, tal como corresponde a un proyecto establecido bajo estrictos parámetros de objetividad y evaluación crítica que son inherentes a todo método científico.

Abundando en el tema de la ausencia de celularidad en el frotis citológico o material citológicamente no valorable, tenemos que decir que este informe citológico de "no valorable" se presta muchas veces a una falsa interpretación por parte de quien se informa en la lectura de un trabajo, porque puede dar a entender que la muestra obtenida por punción ha sido defectuosa o insuficiente para citodiagnóstico, cuando no es así. Muchas veces se obtienen hasta 30, 40 o mas c.c. de un quiste y el citopatólogo informa como "no valorable" porque ni en las extensiones realizadas, ni en el centrifugado de todo ese volumen, existe celularidad. Por ello, proponemos que en el informe citológico se especifique que la muestra ha sido "suficiente", pero no existe celularidad en el contenido del quiste.

La ausencia de celularidad, creemos que podría ser valorada colateralmente y con las debidas precauciones, como sinónimo de benignidad, ya que en la mayor parte de los carcinomas que sufren quistificación, suele haber celularidad que permite su detección, al menos en

los extendidos obtenidos de la centrifugación de la totalidad del volumen quístico.

Puesto que el indicar tratamiento quirúrgico en todos los nódulos quísticos solitarios sería una solución simplista, costosa y no exenta de riesgo, en nuestro protocolo incluimos unos CRITERIOS DE SEGURIDAD con objeto de despistar con el máximo de garantías, la posibilidad de un tumor maligno con áreas quísticas.

Únicamente tres puntos conforman estos **Criterios de Seguridad**:

1º) **Citología negativa para células malignas.**

2º) **Ausencia de nódulo residual después de la PAAF.**

3ª) **Volumen decreciente en aquellos que eran reaspirados por recidiva del quiste.**

Se han mantenido de forma rigurosa a lo largo de

todo el estudio y todos aquellos pacientes que no los cumplían en alguna de sus vertientes, se indicaba intervención quirúrgica.

Criterios similares han sido descritos anteriormente por autores como GOLDFARB et al. (1.987) y HEGEDÜS et al. (1.988), quienes además incluyen: historia de irradiación en cabeza o cuello y linfadenopatía cervical. No solo estamos de acuerdo con este proceder, sino que en nuestro caso, aquellos enfermos que reunían esas condiciones, se eliminaban automáticamente del protocolo pasando a otra vía de tratamiento.

A lo largo del tiempo, se han utilizado diferentes técnicas diagnósticas que ayuden al clínico a tomar una actitud terapéutica y a seleccionar los pacientes con indicación quirúrgica.

Basándonos en <u>criterios clínicos</u> (nódulo único, que se presenta en los extremos de la vida, de crecimiento rápido, duro e irregular, de límites imprecisos, se acompaña de adenopatías cervicales, parálisis de

cuerdas vocales, disfagia alta o historia familiar de carcinoma), en muchos procesos benignos se indicaría intervención quirúrgica.

Estamos de acuerdo con la gran mayoría de los autores (SELECKOW y KARP, 1.971), (CLARK y DEWLING, 1.976), (BLUM y ROTHSCHILD, 1.980), (LORENTE et al., 1.981), (SANTAMARIA y VAZQUEZ, 1.986) que, dado que la patología benigna puede presentarse con unos caracteres clínicos similares a la maligna, la simple exploración clínica y anamnesis no nos va a dar el diagnóstico. Pero esa misma ausencia de especificidad la encontraremos en prácticamente todas la pruebas diagnósticas por lo que pensamos que una exploración física e historia cuidadosas son de gran importancia en el estudio del nódulo tiroideo para, en su conjunto, poder hacer una correcta evaluación sobre la verdadera naturaleza de esta patología tiroidea.

La Gammagrafía es muy sensible, pero carece de capacidad discriminativa para procesos benignos o malignos. Nos permite analizar la morfología del tiroides dándonos información sobre su forma, contorno, dimen-

sión, topografía y el carácter homogéneo o no de su tonalidad. Igualmente nos dará la capacidad funcional del tiroides definiendo el nódulo caliente o funcionante y el nódulo frío.

Con la Gammagrafía hemos tenido una sensibilidad del 100% ya que todos los nódulos malignos fueron detectados como nódulos solitarios fríos; sin embargo, la especificidad fue nula, resultado que coincide con el publicado por COX et al. (1.991) con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 17%.

Algo parecido sucede con la Ecografía: es mas precisa en lo que se refiere a la determinación de las características físicas de los tumores aislados, pero es imprecisa en cuanto a la presencia de neoplasia (ALSAYER et al., 1.986).

Recordemos que nosotros tuvimos un 61,76% de acierto para Nódulo Quístico, un 28,57% para Nódulo Mixto y ningún acierto en Nódulo Sólido, lo que supone, en conjunto, un 56% de diagnósticos erróneos y en nin-

gún caso se dio información sobre la posibilidad de neoplasia.

Es nuestro criterio, que la Gammagrafía y la Ecografía tienen un lugar muy limitado en el diagnóstico del nódulo tiroideo solitario puesto que no pueden diferenciar entre nódulos benignos y malignos o neoplásicos o no neoplásicos, no seleccionando por tanto con exactitud a los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico.

En nuestro grupo, su interés estriba en la confirmación de que la masa palpada es dependiente del tiroides, para evaluar la prolongación torácica en los bocios intratorácicos y como información adicional para que, de alguna forma, el cirujano pueda planificar su estrategia quirúrgica.

Desde que la PAAF se ha hecho práctica rutinaria en multitud de centros, se ha superado con creces la rentabilidad de otros medios diagnósticos siendo un procedimiento seguro, de fácil manejo, con baja o nula

morbilidad, de bajo costo, que reduce de forma significativa el número de intervenciones innecesarias y que en el caso de los quistes tiroideos tiene una vertiente terapéutica (FRABLE y FRABLE, 1.980), (LÖWHAGEN et al., 1.981), (GROMBERG et al., 1.983), (CHARIB et al., 1984), (BELLIDO et al., 1.985), (TORNE, 1.985), (SILVERMANN et al., 1.986), (DELGADO et al., 1.988), (PAZOS et al., 1.989), (SANCHEZ, 1.991).

De los 58 enfermos que hemos operado, en 2 el diagnóstico citológico fue de Carcinoma Papilar, en 1 de Carcinoma Folicular y en 2 la citología sugería Carcinoma Papilar; la Anatomía Patológica confirmó los hallazgos en los 5 pacientes. En otros 2 la citología informó de sospecha de neoplasia tratándose, según la Anatomía Patológica, de sendos Adenomas Foliculares. De los 51 restantes, en 3 casos, con material "no valorable citológicamente", en 2 con diagnóstico de Bocio Coloide y en 1 de Degeneración Quística se encontraron otros tantos Adenomas Foliculares; en los 6 se había decidido intervención por persistencia de un nódulo residual después de la PAAF.

La PAAF del tiroides cuenta con escasas objeciones (MILLER et al., 1.979), (ABELE y MILLER, 1.985), (GONZALEZ, 1.989), (DOMINGUEZ et al., 1.991), argumentando su preocupación por la posibilidad de falsos negativos que dejen sin operar enfermos portadores de procesos malignos.

Pensamos que los errores de interpretación y/o localización de la neoplasia son significativamente decrecientes en relación a la experiencia adquirida tanto por el que ejecuta la punción, como por el citólogo que hace la lectura (GRAMBERG et al., 1.983), (TORNE, 1.985), (DELGADO et al., 1.988). Se estima que son necesarias mas de 100-200 punciones y realizar no menos de 10 semanales para conseguir una opinión fiable (VAN HERLE, 1.982).

Conviene señalar, que hay un porcentaje pequeño de pacientes portadores de carcinoma que no serían intervenidos si solo se valorase la PAAF. Así pues, es necesario conocer las limitaciones de la técnica en función de la experiencia de citopatólogo (LÖWHAGEN et al., 1.981) y la imposibilidad de distinguir ante una proliferación

folicular, si se trata de un "adenoma" o de un "carcinoma". Se han hecho intentos para diferenciarlos pero el problema no está resuelto (BOON et al., 1.980), (KLINE, 1.981), (RODIRGUEZ et al., 1.991).

Debido a estas limitaciones, no se puede pretender que la incidencia de carcinoma en los nódulos tiroideos intervenidos se aproxime al 100%, aunque es previsible que la mejor utilización de la PAAF permita reducir cada vez mas los casos benignos que son intervenidos.

Es por esto, que no debe sobrevalorarse la bondad de este método diagnóstico-terapéutico, como ya se recoge en las conclusiones de nuestro primer trabajo (TORNE, 1.985), siendo un clínico experto a la hora de hacer la anamnesis, una correcta exploración del cuello y una valoración de todas las pruebas diagnósticas en su conjunto, quien tenga el mejor criterio para establecer la indicación quirúrgica.

En el caso de los quistes tiroideos, manteniendo los criterios de seguridad antes reseñados, las posibi-

lidades de que pasen desapercibidos procesos malignos son mínimas.

Hemos analizado distintos parámetros intentando establecer la influencia que estos pudieran ejercer sobre la resolución de los quistes tiroideos.

Con respecto al sexo, no hemos encontrado diferencias de resolución entre mujeres y hombres. Aunque se resuelven aparentemente mas mujeres que hombres, el sesgo inicial entre ambos es tan abultado que el dato no tiene valor estadístico.

Otro tanto podemos decir al analizar la edad, no habiendo encontrado diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos.

Igual sucede con el tiempo de evolución, no parece ser este un factor que influya en la resolución o no del quiste tratado.

En cuanto al color del líquido aspirado, tampoco

hemos encontrado diferencias significativas de resolución.

Estas mismas conclusiones para edad, sexo, tiempo de evolución y color del fluido quístico, han sido señaladas por autores como: MA y ONG (1.975), Mc COWEN et al. (1.980) y HEGEDÜS et al. (1.988).

Sí existe un elemento dominante con respecto a estos factores: **LA ESCLEROSIS.** Siempre se resuelve un número mayor y estadísticamente significativo ($p < 0,01$) en el grupo de los Esclerosados que en el de No Esclerosados.

El número de punciones realizadas merece algunos comentarios a parte:

Creemos que **la recidiva del quiste después de la PAAF no es por si misma una indicación de cirugía.** En principio, no hay límite establecido para el número de punciones siempre que se cumplan los tres requisitos de seguridad: 1º) Citología negativa para células malig-

nas, 2º) Volúmenes decrecientes en las sucesivas aspiraciones y 3º) Ausencia de nódulo residual tras la aspiración

Este concepto ha sido manifestado por GOLDFARB et al. (1.987), HEGEDÜS et al. (1.988) que realizan hasta seis punciones y LEE et al. (1.989) que alcanzan hasta las 19 punciones aspirativas.

Nosotros hemos realizado hasta 5 punciones en el grupo de No Esclerosados y en el grupo de Esclerosis 13 pacientes tuvieron mas de 7 punciones hasta un máximo de 11.

Es de destacar el hecho de que en los enfermos No Esclerosados a medida que aumenta el número de punciones se incrementan las indicaciones quirúrgicas y disminuye el número de quistes resueltos, mientras que en el grupo de Esclerosis aunque aumente el número de punciones, se mantiene un buen índice de resolución y un bajo número de indicaciones quirúrgicas. De forma que, en la 5º punción se había indicado intervención en 54

(54,54%) enfermos No Esclerosados frente a 13 (12,62%) pacientes Esclerosados, lo cual si es estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Nos llama la atención el que la recidiva es mayor cuando se practica la Esclerosis. Así, en la primera punción recurre el quiste en el 57,57% de los pacientes No Esclerosados y en el 78,64% de los Esclerosados.

Hemos ejecutado 358 punciones en los 103 enfermos Esclerosados, mientras que en los No Esclerosados realizamos 146 punciones. Sin embargo, al mantenerse los Esclerosados mas tiempo dentro de los "criterios de seguridad", el número de intervenciones indicadas es menor y, en su conjunto, las resoluciones significativamente mayores ($p < 0,01$).

No hemos encontrado ninguna referencia en la bibliografía revisada sobre este comportamiento con otras sustancias esclerosantes.

El volumen del líquido aspirado no se ha descrito

como factor pronóstico en la recurrencia del quiste tiroideo. Algunos autores nos dicen que la recidiva es mas frecuente en los quistes de mayor volumen, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa (CLARK et al., 1.979), (Mc COWEN et al., 1.980), (MILLER et al., 1.981), (HEGEDÜS et al., 1.988), (LEE et al., 1.989).

Algo parecido hemos observado en nuestro trabajo, pero matizando que aunque las diferencias no fueron significativas, en los pacientes No Esclerosados, a mayor volumen aspirado menor número de quistes resueltos, mientras que en los que se realizó Esclerosis se mantienen las tasas de resolución aún en los volúmenes mayores.

Por último comentamos las dos únicas complicaciones recogidas cuya estimación porcentual del 1% es poco valorable. La primera de ellas, fue un absceso tiroideo en un enfermo del grupo Esclerosado; resultó un hallazgo histológico fortuito y sin manifestaciones clínicas antes de la intervención. La otra complicación, una tiroiditis aguda de origen químico (al no aislarse

gérmenes) podría achacarse al Polidocanol por una respuesta excesiva del organismo frente a la sustancia esclerosante. En cualquier caso, la enferma se intervino de forma inmediata y se recuperó sin ningún problema.

Es importante destacar que el anatomopatólogo ha observado minuciosamente las piezas correspondientes a los enfermos operados y sometidos a Esclerosis, no habiendo sido posible establecer diferencias con aquellas pertenecientes a los pacientes que únicamente habían sido aspirados.

El dolor nunca fue una queja mayor tras la punción. Aunque algo mas manifiesto en los pacientes Esclerosados, cedió en pocas horas y generalmente no se necesitó de la administración de analgésicos.

Con el uso de tetraciclina como esclerosante, han sido descritos casos de dolor extremo al instilar la sustancia esclerosante en la cavidad del quiste (RYAN y DWARAKANATHAN, 1.986), que requirió de la administración de

morfina para calmarse. Efectos parecidos han sido señalados por ELMONS Y TELLEZ (1.987) y por HEGEDÜS et al. (1.988). Estos últimos informan que en los enfermos esclerosados y operados se encontraron cambios inflamatorios muy pronunciados.

LEE et al. (1.989) describen en una serie de 66 quistes recurrentes esclerosados con Tetraciclina o Minociclina que 16 pacientes experimentaron dolor intenso después de la esclerosis y otros 12 tuvieron cansancio y sensación febril, con temperatura de 37 a 38ºC., manifestaciones que persistieron durante varios días.

TREECE (1.986) reporta que uno de sus enfermos presentó un severo dolor después de la esclerosis con tetraciclina y otro desarrolló una parálisis de una cuerda vocal a los 22 meses de haber recibido la tetraciclina. La exploración quirúrgica del cuello reveló una fibrosis que envolvió el nervio recurrente que se encontraba cercano al nódulo que había sido inyectado. El autor abandonó la esclerosis, después de estas com-

plicaciones, en favor de la extirpación quirúrgica si el quiste recidivaba tras 3-4 aspiraciones.

Aunque, como hemos dicho, no se ha efectuado estudio comparativo entre la Tetraciclina y el Polidocanol, es inevitable decir que con el Polidocanol no hemos visto estas complicaciones y no esperamos una fibrosis excesiva ya que en los pacientes esclerosados y operados no se ha observado ningún cambio histológico apreciable.

El período de seguimiento ha oscilado entre 5 años y 7 meses, sin que ninguno de los casos que se dieron por resuelto, tanto en un grupo como en otro, tengan hasta ahora signos de recidiva y ninguno de ellos ha sido dado de alta definitivamente pués se les mantiene en seguimiento periódico anual.

Tenemos un grupo de 13 enfermos (10 del grupo No Esclerosado y 3 del grupo de Esclerosis) en los que se indicó tratamiento quirúrgico pero que no aceptaron la intervención y que son revisados cada 6 meses.

Ninguno de los enfermos ha recibido terapia supresiva ya que esta no ha demostrado ser efectiva en la prevención de la recidiva del quiste tiroideo (MILLER et al., 1.974),(Mc COWEN et al., 1.980).

Concluimos reproduciendo integramenten el comentario final de MACHUCA y VIDAL en el trabajo de PAZOS (1.989) y que coincide plenamente con nuestros planteamientos: "Una actitud intervencionista nos llevaría a un gran número de intervenciones cuya morbilidad y mortalidad, aunque sean mínimas, siempre habrá que tener en cuenta. Por otra parte recordemos el gran porcentaje (4%) de cáncer de tiroides oculto en la población general y en su escasa mortalidad (9 personas por millón y año). Por eso, el cáncer quirúrgico de tiroides permite un seguimiento y control clínico que puede hacer indicar la intervención en cualquier momento si el paciente lo precisara.

El acuerdo de Endocrinólogos y Cirujanos en la realización de estos protocolos es fundamental. De forma que la indicación médica o quirúrgica se haga con-

juntamente, así como el cambio de criterio si la evolución del paciente lo aconseja.

En fin, el seguimiento de los falsos negativos a medida que pase el tiempo y se incremente nuestra estadística con los resultados a largo plazo, nos harán formular conclusiones definitivas sobre este método diagnóstico que de momento nos parece de gran utilidad en el conjunto de los otros datos preoperatorios".

# VI. CONCLUSIONES

## VI.- CONCLUSIONES

1a.- LA ESCLEROSIS HA AUMENTADO EL RENDIMIENTO TERAPEUTICO EN LA RESOLUCION DE LOS QUISTES TIROIDEOS RESPECTO A LA SIMPLE PUNCION ASPRIRATIVA

2a.- LA ESCLEROSIS CON POLIDOCANOL SE HA MOSTRADO COMO UN METODO EFICAZ, SEGURO Y DE BAJO COSTO EN EL TRATAMIENTO NO QUIRURGICO DE ALGUNOS QUISTES TIROIDEOS, SELECCIONADOS POR SU CARACTER ESPORADICO Y BENIGNO.

3a.- FACTORES COMO LA EDAD, SEXO, TIEMPO DE EVOLUCION, VOLUMEN ASPIRADO, NUMERO DE PUNCIONES Y COLOR DEL LIQUIDO ASPIRADO, NO HAN DEMOSTRADO TENER NINGUNA INFLUENCIA EN LA RESOLUCION DEL QUISTE, TANTO SI SE ESCLEROSA COMO SI NO.

4ª.- EL MANTENER DE FORMA ESTRICTA LOS "CRITERIOS DE SEGURIDAD" QUE HEMOS EXPUESTO, HACE QUE LA SELECCION DE PACIENTES PARA CIRUGIA SE REALICE CON UN MARGEN DE SENSIBILIDAD SUFICIENTE Y CONCEDE A LA ANAMNESIS Y EXPLORACION CLINICA LA IMPORTANCIA QUE TIENEN PARA LA DECISION TERAPEUTICA FINAL.

5º.- ESTA TECNICA NO EXCLUYE EL SEGUIMIENTO CLINICO DE TODOS ESTOS PACIENTES.

# VII. RESUMEN

## VII.- RESUMEN

Hemos sometido a un grupo de 202 pacientes a la evaluación del Quiste Tiroideo que padecían mediante los procedimientos diagnósticos habituales empleados hasta ahora en nuestro medio hospitalario (anamnesis, exploración clínica, gammagrafía, ecografía y PAAF) y, además, al nuevo método terapéutico que se pretendía introducir y valorar: **La esclerosis del quiste con Polidocanol.**

Para la realización de este estudio se dividieron los pacientes en dos grupos: Uno de 99 enfermos que fueron sometidos como único tratamiento a Punción Aspiración del quiste del que eran portadores, y otro de 103 enfermos a los que además de la Punción Aspiración se les instiló una sustancia esclerosante (Polidicanol) en la cavidad del quiste.

Los resultados obtenidos demuestran que la Punción Aspiración mas Esclerosis es un procedimiento fácil de

ejecutar, de bajo costo, practicamente exento de complicaciones y de gran eficacia, con unos índices de resolución del 83% en el grupo Esclerosado frente al 45% en los No Esclerosados, lo que supone una significación estadística del 99% ($p < 0,01$).

Se han valorado también la influencia que sobre la resolución del quiste pudieran tener factores como la edad, sexo, tiempo de evolución, color del líquido aspirado, volumen de la primera punción o número de punciones, habiendo demostrado que no son estos factores que influyan en la curación del quiste tiroideo.

Es importante destacar que con la esclerosis de quistes tiroideos hemos reducido notablemente el número de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas, en principio innecesarias, (14 en el grupo de Esclerosis frente a 44 en el grupo No Esclerosado) con el consiguiente ahorro de molestias para el paciente y disminución del gasto hospitalario.

Finalmente resaltamos que aunque el quiste tiroi-

deo es un proceso con un bajo índice de malignidad, en toda la serie hemos mantenido los criterios de seguridad reseñados repetidamente, de forma que se puedan filtrar al máximo aquellos casos que con solo la PAAF constituyen el grupo de los Falsos Negetivos, considerando cada caso en su conjunto y concediendo a la anamnesis y exploración clínica la importancia que realmente tienen.

# VIII. BIBLIOGRAFIA

## VIII.- BIBLIOGRAFIA


1. Abele, J.S.; Miller, J.R..Fine-Needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: Clinical applications. En: Clark, O.H. **Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands.** St. Louis. The C.V. Mosby Compant 1.985, 293-365.

2. Alagaratham, T.T.; Ong, G.Q..Carcinoma of the thyroid. **Br.J.Surg.** 1.979, **66**: 558-561.

3. Al-Sayer, H.M. **et al**..The limitations of ultrasound in thyroid swelling. **J.Roy.Col.Surg.** 1.986, **31**: 27-31.

4. Anderson, J.B.; Webb, A.J.. Fine-needle aspiraton byiopsi and the diagnosis of thyroid cancer. **B.J.Surg.** 1.987, **74**: 292-296.

5. Anglem, T.J.. Precancerous lessions and other conditions of the thyroid gland. **Postgrad.Med.** 1.960, **27**: 366-371.

6. Ashcraft, M.W.; Van Herle, A.J.. Management fo thyroid nodules: History and physical examination,bloond-test,X-Ray test and ultrasonography. **Head Neck Surg.** 1.981, 3: 216-230.

7. Asp, A.A. **et al.**. Fine-needle aspiration of the thyroid: Use in an average health case facility. **Am.J.Med.** 1.987, **83,** 489-493.

8. Astwood, E.B.. The problem of nodules in the thyroid gland. **Pediatrics** 1.956, **18,** 501-504.

9. Bayly, T. **et al.**. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. **Cancer** 1.978, **41**: 1.188-1.192.

10. Beaugie, J.M.. **Principles of thyroid surgery.** Pitman Medical Edit. London 1.975.

11. Becker, S.P.; Skolvik, E.M.; O'neill, J.V.. The nodular thyroid. **Otolaringol.Clin.North.Am.** 1.980, **13,** 53-58.

12. Belanger, R. et al.. Diagnostic methods in thyroid cancer. **Union Med.Can.** 1.983, **112**: 1.108-1.110.

13. Bellido,A. **y cols.**. Evaluación de la punción aspiración con aguja fina en el diagnóstico del nódulo tiroideo. **Med.Clin. (esp.)** 1.985, **7**: 255-259.

14.Bendenson, L.; Ljungberg, M..Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö,Sweden. **Cancer** 1.981, **47**: 319-327.

15. Block, M.A.. Management of carcinoma of the thyroid. **Ann.Surg.** 1.977, **185**: 133-143.

16. Blum, **et al.**.Clinical applications of thyroid ecography. **N.Engl.J.Med.** 1.972, **287**: 1.164-1.167.

17. Blum, M.. Enhanced clinical diagnosis of thyroid disease using ecography. **Am.J.Med.** 1.975, **59**: 301-303.

18. Blum, M.; Rothschild, M.. Improved nonoperative diagnosis of de solitary cold thyroid nodule. Surgical selection based on risk factors and three montths of suppression. **J.A.M.A.** 1.980, **243**: 242-245.

19. Boey, J. **et al**.. A prospective controlled study of fine-needle aspiration and Tru-cut need biopsy of dominant thyroid nodules. **World Journal of Surgery** 1.984, **8**: 458-465.

20. Boon, M.E.; Löwbhagen, T.; Williems, J.S.. Planimetric estudies on fine needle aspirates from follicular adenomas and follicular carcinoma of the thyroid. **Acta Cytol. (Baltimore)** 1.980, **24**: 145-148.

21. Brooks, J.R.; The solitary thyroid nodule. **Ann.J. Surg.** 1.973, **125**: 447-451.

22. Brown, C.L.. Pathology of the cold nodule. **Clin. Endocrinol.Metab.** 1.981, **10**: 235-245.

23. Bryant, T.. Cyst in the thyroid gland cured by injection of tincture of iodine. **Lancet** 1.861: 1.331.

24. Bueno, A.. Epidemiología del bocio nodular intervenido. Memoria de Licenciatura. Facultad de Medicina de Granada 1.983.

25. Bukwalter, J.A. **et al.**. The effective-ness of treatment of well-differentiated thyroid cancer. **Surg. Gynecol.Obstet.** 1.961, **133**: 427-432.

26. Burrow, J.N.. Truth and fancy in the management of the solitary thyroid nodule. **Yale J.Biol.Med.** 1.980, **53**: 325-332.

27. Cagetti, M. **et al.**. The solitary thyroid nodule.- Diagnostic and therapeutic problems. **Minerva Med.** 1.984, 75: 791-793.

28. Caracuel,M.D. **y cols.**. Diagnóstico citológico de lesiones tiroideas por Punción-Aspiración-Biopsia

(P.A.B.) con aguja fina.Estudio de 322 casos en un área de alto riesgo (Granada, España). **Citología** 1.986, **8(3)**: 149-153.

29. Caselli, M.; Feggi, L.. Ultrasonic demostration of small thyroid nodules. **The Lancet** 1.984, **1**: 508.

30. Cassano, C.; Baschieri, L.; Andreani, D.. **Rappots de la V Reunión des Endocrinologistes de Langue François.** Masson Edit. París. 1.959 pp. 85-120.

31. Clark, O.H.; Demling, R.. Management of thyroid nodulerin the elderly. **An.J.Surg.** 1.976, **132**: 615-619.

32. Clark, O.H. **et al.**. Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid and thyroglossal ducts cysts. **J. Clin.Endocrnol.Metab.** 1.979, **48**: 983-988.

33. Coble, Y.D.; Kohler, P.O.. Plasma TSH levels in endemic goiter subjects. **J.Clin.Endocrinol.Metab.** 1.970, **31**: 220-226.

34. Colcock, B.P.. Modern indications for thyroidectomy. **Am.J.Surg.** 1.971, **122**: 296-300.

35. Cole, W.H.; Slaughter, O.P.; Rossiter, L.J.. Potencial dangers of nontoxic nodular goiter. **J.A.M.A.** 1.945, 127: 883-885.

36. Conard, R.A.; Dobyns, B.N.; Sutow, W.W.. Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radictive iodine in fallont. **J.A.M.A.** 1.970, **214**: 316.

37. Cox, M.R.; Marshall, S.G.; Spence, R.A.J.. El nódulo tiroideo solitario: Una evolución prospectiva de la exploración escintigráfica y ecográfica. **Br.J.Surg.** 1.991, **78**: 90-93.

38. Crile, G.; Mc Namara, J.M.; Hazard, J.B.. Results of treatement of papillary carcinoma of the thyroid. **Surg.Gynecol.Obstet.** 1.959, **109**: 315-319.

39. Crile, G.. Treatment of thyroid cysts by aspiration. **Surgery** 1.966, **59(2)**: 210-212.

40. Crile, G.; Hawk, W.A.. Aspiration biopsy of thyroid nodules. **Surg.Ginecol.Obstet.** 1.973, 136: 241-245.

41. Crile, G. Jr.; Esselstin, C.B. Jr.; Hawk, W.A.. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. **N.Engl.J.Med.** 1.979, **301**: 997-999.

42. Crile, G. Jr.. The treatment of papillary carcinoma of the thyroid occurring after irradiation. **Surg.Ginecol.Obstet.** 1.980, 150: 850-852.

43. Crotti, A.. **Diseases of the thyroid,parathyroid and thymus.** Ed. 3, Philadelphia 1.938, Lea & Febiger, p. 3 .

44. Charib, B. **et al.**. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: The problem of suspicious cytologic findings. **Ann.Intern.Med.** 1.984, **101**: 25-28.

45. Dadd, M.; Kossoff, G.; Hurgues, H.. Ultrasonic display of the orbital contents. **Med.J.Aust.** 1.974, **1**: 580-587.

46. De Groot, J.L.. Currents concepts in management of thyroid disease. **Med.Clin.North.Am.** 1.970, **54**: 117-132.

47. De Groot, L.J.. Thyroid carcinoma. **Med.Clin.North. Am.** 1.975, **59**: 1.233-1.246.

48. De Haven, J.V. **et al.**. The thyroid nodule: Approach to diagnosis and therapy. **Conn.Med.** 1.979, **43**: 761-767.

49. Delange, F.. **Endemic goiter and thyroid function in Central Africa**. Monographs in Pediatrics 1.975, nº2 Kager Basel Edit. p.p. 1-3.

50. Delgado Díaz, V.E. **y cols.**. Diagnóstico citológico del carcinoma tiroideo por punción aspiración con aguja fina. **Cirugía Española** 1.988, **43(6)**: 893-898.

51. De Young, J. et al.. Tetracycline instillation for recurrent cystic thyroid nodules. **Can.J.Surg.** 1.986, 29: 118-119.

52. Di Filippo, B. et al.. Diagnostic problems in thyroid cancer. **Minerva Chir.** 1.982, 37: 485-486.

53. Domínguez Comesaña, E. y cols.. Utilidad de la punción-aspiración con aguja fina en la evolución del nódulo tiroideo único. **Cirugía Española** 1.991, 49(3): 205-208.

54. Doroszwski, J.; Sek, S.. Quantitativa evolution of selectec clinical test for differentiation of functio

nal disorders of thyroid gland. **Mater.Med.Pol.** 1.983, 15: 31-34.

55. Dowling, J.T.; Frenkel, N.; Ingbar, S.H.. Thyroxine binding by serum of pregnant woman. **J.Clin.Endocrinol. Metab.** 1.956, 16: 280-283.

56. Duffy, B. Jr.; Fitzgerald, P.J.. Thyroid cancer in childhood and adolescence: Report of 28 cases. **J.Clin. Endocrinol.Metab.** 1.950, **10**: 1.296-1.298.

57. Dwarakanathan, A.A. **et al.**. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. **Arch.Intern.Med.** 1.989, **149**: 2.007-2.009.

58. Eddis, A.J.; Ayala, L.A.; Egdaahl, H.. **Manual de Cirugía Endocrina** 1.978. Editorial Jims. Barcelona.

59. Edmonds, C.J.; Tellez, M.. Treatment of thyroid cysts by aspiration and inyection of sclerosant. **British Medical Journal** 1.987, **295**: 529.

60. Escobar del Rey, F.; Mallol, J.; Gómez Pan, A.. Protocolo para el estudio del bocio endémico. **Endocrinología** 1.981, **28**: 43-48.

61. Espinase, P.; Deruzinges, C.; Carcassi, J.C.. Measurement of an index of echogenicity in some thyroid diseases. **J.C.U.** 1.98[illegible], **12**: 33-36.

62. Fernández Soto, M.L. y cols.. Estudio y seguimiento de niveles de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y sensibilización celular "in vitro", en la evolución y tratamiento de la enfermedad de Graves. **Endocrinología** 1.987, **34**: 199-202.

63. Frable, W.J.; Frable, M.A.. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid histhopatologyc and clinical correlations. Fenoglis, C.M. and Wolf, M.. Eds in **Progress in surgical pathology** 1.980, **1(6)** : 105-118.

64. Frable, W.J.. The tratement of thyroid cancer: the role of fine-needle aspiration cytology. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.** 1.986, **112**: 1.200-1.203.

65. Franssila, K.; Saxen, E.. Histologic classification as a problem in the epidemiology of thyroid cancer. Recent results. **Cancer Res.** 1.972, **39**: 47-51.

66. Geerdsen, J.. Scintigraphic and clinical evaluation of nontoxic thyroid neoplasm. **Acta Chir.Scand.** 1.979, **145**: 133-136.

67. Gercke, L.D.. Thyorid gland diagnosis (1).Clinical and alboratory chemical studies. **Z.F.A. (Stuttgart)** 1.983, **59**: 1.498-1.502.

68. Gobien, R.P.. Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. **Radiol.Clin.North.Am.** 1.979, **17**: 543-554.

69. Goellner, J.R. **et al.**. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid, 1.980-1.986. **Acta Citológica** 1.987, **31(5)**: 587-590.

70. Goldfarb, W. **et al.**. Needle biopsy in the assesment and management of hypofunctioning thyroid nodules. **Am. J.Surg.** 1.982, **143**: 409-412.

71. Goldfarb, W.; Bigos, S.T.; Nishiyama, R.. Percutaneous tetracycline instillation for sclerosis of recurrent thyiroid cysts. **Surgery** 1.987, **102(6)**: 1.096-1.100.

72. Goldszer, R. **et al.**. Intrapleural tetracycline for spontaneous pneumothorax. **J.A.M.A.** 1.979, 241: 724-725.

73. González González, ... Comentario en: Pazos, J.M. **y cols.**. Estudio prospectivo y contrplado del papel de la citología con PAAF en la definición de los criterios clínicos de operabilidad de nódulos tiroideos. **Cirugía Española** 1.989, **46(6)**: 766-774.

74. Gramberg, P.O. **et al.**. Preoperative evaluation of the solitary thyroid nodule. En Kaplan E.L.. **Surgery of the thyroid and parathyroid glands**. Edinburgh Churchill Livingstone 1.983, 3-17.

75. Hazard, J.B.; Smith,D.E.. **The thyroid**. Williams and Willkins. Publisher Baltimore 1.964,p. 288.

76. Hegedüs, L. **et al.**. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts. **Arch.Intern.Med.** 1.988, **148**: 1.116-1.118.

77. Heidendal, G.A.. Evaluation of cold areas on the thyroid scan with Tc-99m- blomycin. **Eur.J.Nucl.Med.** 1.979, 4: 285-286.

78. Hempelman, L.H. et al.. Neoplasm in persons treated with X-Rays in infancy: Fourth survey in 20 years. **J. Natl. Cancer Inotit.** 1.975, 55: 519.

79. Hershman, J.M.; Starnes, W.R.. Straction and characterization of a thyrotropic material from the human placente. **J.Clin.Invest.** 1.969, 48: 923-934.

80. Hershman, J.M.; Starnes, W.R.. placental content and characterization of human chorionic thyrotropic. **J. Clin.Endocrinol.Metab.** 1.971,32: 52-59.

81. Hewet, F. Microesclerosis de las telangiectasias. **Mesoterapia** 1.989, 2(1): 18-20.

82. Hoffman, G.L.; Thompson, N.W.; Hefron, C.. The solitary thyroid nodule. **Arch.Surg.** 1.972, 105: 379-388.

83. Hoffman, D.P. et al.. Response to thyrotropin releasing hormone: An objetiven criterian for the adequacy of thyrotropin suppresion therapy. **J.Clin.Endocrinol.Metab.** 1.977, 44: 892-896.

84. Hofstadter, F.; Schullian, W.; Unterkircher, S.. Aspiration biopsy cytology of the thyroid gland: Results and critical evaluation. **Wien.Klin.Wochenschr.** 1.979, 91: 748-751.

85. Holm, H.H. et al.. Ultrasonically guided percutaneous puncture. **Radiol.Clin.North.Am.** 1.975, 13: 493-503.

86. Jensen, F.; Rasmussen, S.N.. The treatment of thyroid cyst by ultrasonically guided fine-needle aspiration. **Acta Chir. Scand.** 1.976, 142: 209-211.

87. Katz, J.F. et al.. Thyroid nodules: Sonographic-patologic correlation. **Radiology** 1.984, 151: 741-745.

88. Kendall, L.W.; Condon, R.E.. Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. **The Lancet** 1.969, 1: 1.070.

89. Kelley, F.C.; Snedden, W.W.. Prevalence of geographical distribution of endemic goiter. In: **Endemic Goiter**, World Health Organization. Geneva 1.960, p.p. 27 y s.s..

90. Keyer, G.R.. Sclerosis of thyroid cysts. **Arch.Intern.Med.** 1.984, 144: 1.693-1.697.

91. Kinderlehrer, D.A.. Thyroid function test. **Am.Fam. Physician** 1.980, 21: 116-120.

92. Kline, T.S.. Thyroid gland. In: Lotz. J.E., ed. **Hand book of fine-needle aspiration biopsy citology**. St. Louis. C.V. Mosby Company 1.981, p.p. 85-113.

93. Kline, T.S.. **Hand book of fine-needle ABC**. The C.V. Mosby Company Editors. St. Louis. 1981

94. Klonoff, D.C.; Greenspan, F.S.. The thyroid nodule. **Adv.Intern.Med.** 1.982, **27**: 101-118.

95. Kohler, H. **et al.**. Failure of TSH radioinmunoassay to consistenly detected mild TSH mediatedthyroid stimulation. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)** 1.973, **2**: 327-333.

96. Kopald, K.H.; Layfield, L.J.; Mohrmam, R.. Clarifing the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. **Arch.Surg.** 1.989, **124**: 1.201-1.205.

97. Koutras, D.A.. **Tiroides: Conocimientos básicos y clínicos**. Ed. Salvat, Barcelona 1.977, p. 306.

98. Lee, W.R. **et al.**. The role of ultrasound scanning in the diagnosis of thyroid swelling. **Br.J.Surg.** 1.978, **65**: 681-684.

99. Lee, J.-K. **et al.**. Treatment of recurrent thyroid cysts by injection of tetra ycline or minocycline. **Arch.Intern.Med.** 1.989, **149**: 599-601.

100. Liechty, R.D.; Grahan, M.; Freemeyer, P.. Bening solitary thyrois nodules. **Surg.Gynecol.Obstet.** 1.965, **121**: 571-580.

101. Lilienfeld, M.A.; Lilienfeld, E.D.. **Fundamentos de epidemiología**. Fondo Educativo Interamericano. 1.983.

102. Logerfo, P. **et al.**. The incidence of carcinoma in encapsulated follicular thyroid lessions diagnoses by large needle biopsy. **Surgery** 1.983, **94**: 1.008-1.010.

103. Löwhagen, T.; Sorenger, E.. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. **Acta Cytol.** 1.974, **18**: 192-197.

104. Löwhagen, T.. Thyroid. In: **Aspiration Biopsy Cytology. Part. 1: Cytology of supradiaphragmatic organs.** Wied, G.; Zajicek, J.. Edits Monographs in Clinical Cytology. vol. 4, Basel Karger Publisher.1.974 pp. 67-89.

105. Löwhagen, T. et al.. Aspiration biopsy cytology (ABC) in tumors of the thyroid gland suspected to be malignant. **Surg.Clin.North.Am.** 1.979, **59**: 3-19.

106. Löwhagen, T. et al.. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of the thyroid cancer. **World J.Surg.** 1.981, **5**: 61-73.

107. Löwhagen, T.; Willems, J.S.. Aspiration biopsy cytology in disease of the thyroid. In: Kos, L.G. and Coleman Edit.: **Advances in clinical cytoloy.** Butterworts, London, Boston, Sydney, Durban, Wellington, Toronto 1.981, p. 207.

108. Löwhagen, T.. Cytological diagnosis of thyroid diseases. **Ann.Chir.Gynecol.** 1.983, **72**: 90-95.

109. Ma, M.K.; Ong, G.B.. Cystic thyroid nodules. **Br. J.Surg.** 1.975., **62**: 205-206.

110. Macoviak **et al**.. Tetracycline pleurodesis during active pulmonary pleural air leak for prevention of recurrent pneumothorax. **Chest** 1.982, **81**: 78-81.

111. Maisey, M.N.. Methods of investigation in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. **World J. Surg.** 1.981, **5**: 49-59.

112. Mc. Cowen, K.D : Reed, J.W.; Fariss, B.C.. The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. **Am.J.Med.** 1.980, **68**: 853-855.

113. Mc. Inthos, C. **et al**.. Pathology of the cystic thyroid swelling. **Br.J.Surg.** 1.986, **73**: 937.

114. Maxon, H.R.; Saenger, E.L.; thomas, S.R.. Clinically important radiation associated thyroid cancer. **J.A.M.A.** 1.980, **244**: 1.802-1.805.

115. Miller, J.M.. Carcinoma and thyroid nodules: The problems in an endemic goiter area. **N. Engl. J. Med.** 1.955, **252**: 247-249.

116. Miller, J.M.; Block, M.A.. The autonomous functioning thyroid nodule: Therapeutic considerations. **Arch. Surg.** 1.968, **96**: 386-388.

117. Miller, J.M.; Zafar, S.U.; Karo, J.J.. The cystic thyroid nodule. Recognition and management. **Radiology** 1.974, **110**: 257-261

118. Miller, J.M.; Hambuger, J.I.; Kini, J.. Diagnosis of thyroid nodules. Use of fine-needle aspirtion and needle biopsy. **J.A.M.A.** 1.979, **24**: 481-484.

119. Miller, J.M.; Hamburger, J.I.; Taylor, C.I.. Is needle aspiration of the cystic thyroid nodule effective and safe treatment ?. In: Hamburger, J.I.; Miller, J.M. (eds.): **Controversies in clinical thyroidology.** New-York, Springer-Verlas NY Inc. 1.981, p.p. 209-217.

120. Miskin, M.; Rosen, I.B.; Walfish. P.G.. B-mode ultrasonografy in assesment of thyroid gland lesions. **Ann.Intern.Med.** 1.973, 79: 505-510.

121. Miskin, M.; Rosen, I.B.; Walfish, P.G.. Ultrasonography of the thyroid gland. **Radiol.Clin.North.Am.** 1.975, 13: 479-492.

122. Miskin, M.; Noyek; A.; Kazdan, M.. Diagnostic ultrasuond in otolaryngology. **Otolaryngol.Clin.North.Am.** 1.978, 11: 513.529.

123. Molitch, M.E. **et al.**. The cold thyroid nodule: An analysis of diagnostic and therapeutic options. **Endocr. Rev.** 1.984, **144**: 551-552.

124. Montgomery, D.A.D.; Welbourn, R.B.. **Endocrinología Médica y Quirúrgica**. Editorial Salvat. Barcelona 1.979.

125. Olea, N.. Aportaciones al estudio y diagnóstico morfofuncional del enfermo tiroideo. Memoria de Licenciatura. Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Inédita.

126. Olea, N. **et al.**. El nivel de captación de Tc-99m- como índice de la función tiroidea. **Radiología** 1.979, **21**: 205-210.

127. Olea, N. **et al.**. Disociación morfológica glandular tras la administración de I-131- o Tc.99m-. **Radiología** 1.980, 2: 117-122.

128. Ortiz de Landázuri, E.; Palenzuela, J.M.. Estudio sobre el bocio: Factores etilógicos. Estudio comparativo entre varias pruebas efectuadas. **Rev.Clin.Esp.** 1.948, **3**: 77-89.

129. Pérez, C.; Scrimshaw, S.; Muñoz, J.. **Endemic goiter**. Klevy Who, Press. Geneve 1.960.

130. Perry, H.A.. Solid thyroid nodules. **Am.J.Surg.** 1.982, **48**: 170-174.

131. Pfannenstiel, P.. Diagnosis of thyroid gland dieases (value of the different examination methods. **Roentgenpraxis** 1.980, **33**: 53-66.

132. Pfannenstiel, P.. Diagnosis of thyroid diseases. **M.N.W.** 1.983, **125**: 943-946.

133. Panés, J. **et al.**. Ensayo controlado de eslcerosis endoscópica en la úlcera péptica sangrante. **The Lancet** 1.988, **2(4)**: 29.31.

134. Paquet, K.J.; Oberhammer, E.. Escleroterapia mediante esofagoscopia de las varices esofágicas sangrantes. **Endoscopy** 1.978, **10**: 7-12.

135. Pickardt, C.R.. Diagnostic pro dures in thyroid gland enlargement. **Internist (Berlin)** 1.983, **24**: 442-446.

136. Pinedo, J.I. **et al.**. Echographic thyroid nodules not detected on radionuclide scintigraphiy. **Thr Lancet** 1.984, **2(8.393)**: 39-40.

137. Pocin, J. **et al.**. Echographic of non-suppurative thyroiditis. **J.Radiol.** 1.983, **64**: 713-720.

138. Psarras, A.; Papadopoulos, S.N.; Livadas, D.. **The** single thyroid nodule. **Br.J.Surg.** 1.972, **59**: 545-548.

139. Ramelli, F. **et al.**. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. **Am.J.Pathol.** 1.982, **109**: 215.

140. Rasmusen, S.N.; Hjorth, L.. Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning. **Journal Clin. Ultrasound** 1.974, **2**: 143-147.

141. Refetoffs, S.; Harrison, J.; Karanfiloki, B.T.. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. **New Engl. J.Med.** 1.975, **292**: 171-175.

142. Reinwein, D..Current diagnosis and differential diagnosis of thyroid diseases. **Med.Klin.** 1.979, **74**: 1.471-1.483.

143. Richardson, J.E.. On certain aspects thyrotoxicosis and thyroid carcinoma. **Transaction of the Medical Society of London** 1.973, **89**: 124-140.

144. Riek, M. **et al.**. Zar pathogenese dis knotenkroptes. **Therapiewoche** 1.974, **24**: 2.332.

145. Robison, E.; Horn, I.; Hochmann, A.. Incidence of cancer in thyroid nodules. **Surg.Gynecol.Obstet.** 1.966, **123**: 1.024-1.026.

146. Robinson, R.; Bolook, H.. Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion. **South Med.J.** 1.972, **65**: 847-849.

147. Rodríguez González **y cols.**. Correlación entre diagnóstico histológico definitivo en el nódulo tiroideo. **Cirugía Española** 1.991, **49(6)**: 427-432.

148. Rosen, I.B.. Diagnostic estudies of thyroiud cancer. **J.Surg.Oncol.** 1.981, **16**: 233-250.

149. Rosen, I.; Provias, J.; Walfish, P.. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. **Surgery** 1.986, **100**: 606-612.

150. Ruiz de Almodóvar, J.M. **y cols.**. El bocio endémico. Consideraciones acerca de su ctiología. **Rev.Clin. Esp.** 1.980, **157**: 433-437.

151. Ryan, W.G.; Schwartz, T.; Harris, T.. Sclerosis of thyroid cyst with tetracycline. **N.England.J.Met.** 1.982, **308**: 157.

152. Ryan, W.G.. Needling the thyroid (and thyroid surgeons?). **Arch.Intern.Med.** 1.983, **143**: 2.249.

153. Sahn, S.; Potts, D.. The effect of tetracycline on rabbit pleural. **Am.Rev.Respir.** 1.978, **117**: 493-499.

154. Sánchez Franco, F.. Valoración del nódulo tiroideo. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud** 1.991, **15(2)**: 29-34.

155. Santamaría Sandi, J.; Vazquez García, J.A.. Valoración de métodos diagnósticos en el estudio del nódulo tiroideo. **Endocrinología** 1.986, **33(2)**: 26-34.

156. Saxe, E. **et al.**. Observer variation in histologic classification of thyroid cancer. **Acta Pathol.Microbiol.Scand.** 1.978, **86**: 483-489.

157. Saxe, A.W.. Thyroid scans and the diagnosis of carcinoma of the thyroid. **Surg.Gynecol.Obstet.** 1.979, **149**: 729-730.

158. Sedgwick, C.. **Cirugía del tiroides**. Problemas actuales de la cirugía clínica. Vol. XVIII. Editorial Científico-Médica. Barcelona 1.978.

159. Sheperd, F. **et al.**. Tetracycline sclerosis in the management of malignant pericardical effusion. **J.Clin. Oncol.** 1.985, **3**: 1.678-1.682.

160. Silverberg, E.; Cancer Statistics. In: **Statical Information Services.** Departament of Epidemiology and Statistics. Amarican Cancer Society. New York. C. A. 1.982.

161. Silvermann, J.F. **et al.**. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. **Cancer** 1.986, **57(6)**: 1.164-1.170.

162. Simeone, J.F.; Daniels, G.H.; Mueller, P.R.. High-resolution real-time sonography of the thyroid. **Radiology** 1.982, **145**: 413-435.

163. Selekow, H.A.; Karp, P.J.. Approach to diagnosis and therapy of thyroid tumors. **Semin Nucle.Med.** 1.971, **1**: 146:173.

164. Smet, M.P.. Pathological anatomy of endemic goiter. In: **Endemic goiter.** Who Monographs Series. nº 44. Geneve 1.960, p.p. 315- 349.

165. Socolow, E.L. **et al.**. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A sumenary of the finding in Hiroshima and Nagasaki. **N.Engl.J.Med.** 1.963, **268**: 406-410.

166. Sokal, J.E.. The problem of malignancy in nodular goiter. Rcapitulation and challenge. **J.A.M.A.** 1.959, **170**: 405-408.

167. Solbiati, L. **et al.**. The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. **Radiology** 1.985, **155**: 187-191.

168. Stanbury, J.B.M.; Wyngarrden, J.B.. Familiar goiter. In : Fredrickson, D.S. Eds. **The basic inherited disease.** 3rd. ed. Mc Graw-Hill Publisher. New York 1.972.

169. Stoffer, R.P.; Welch, J.W.; Hellwing, C.A.. Nodular goiter: Incidence, morphology before and after iodine prophylasis and clinical diagnosis. **Arch.Inten. Med.** 1.960, **106**: 10-15.

170. Studer, H.; Kohler, H.; Bürgi. H.. Iodine deficiency in the thyroid. In: Greer, M.A. and Solomon, D.H.. **Hand book of physiology.** Williams and Wilkins Publisher. Baltimore 1.974, Vol. 3: p.p. 303-328.

171. Studer, H.; Hunziker, H.R.; Ruchi, C.H.. Morphlogical and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goiter. **Am.J.Med.** 1.978, **78**: 151-155.

172. Studer, H.; Riek, M.M.; Greer, M.A.. Multinodular Goiter. In: **Endocrinology.** Ginne and Stratton, Edits. New York 1.979, vol. 1: p. 493.

173. Sykes, D.. The solitary thyroid nodules. **Br.J. Surg.** 1.981, **68**: 510-512.

174. Taylor, S.; Psarras, A.. The solitary thyroid nodule. **Praxis** 1.967, **11**: 370-382.

175. Thier, L.G.; Wiener, J.D.. Ultrasonic examination of the thyroid gland; possibilites and limitations. **Am. J.Med.** 1.976, **60**: 6.

176. Thilly, Ch. **et al.**. Endemic goiter prevention by iodizel-oil: A reassessment. **J.Clin.Endocrinol.Metab.** 1.973, **36**: 1.196-1.197.

177. Thomas, C.G.; Pepper, C.D.; Owen, J.. Differentiation of malignant from bening lesions of the thyroid gland using complementary scanning with 75-seleniomethionine and radioiodide. **Ann.Surg.** 1.969, **170**: 336-342.

178. Thomson, K.R. **et al.**. Percutaneous limphnode aspiration biopsy: Experience with a new technique. **Clin. Radiol.** 1.978, **29**: 329-332.

179. Thompson, N.W.. Current diagnostic techniques for single thyroid nodules. **Curr.Surg.** 1.983, **103**: 547-552.

180. Tollefsen, H.R.; Shah, J.P.; Huvos, A.G.. Papillary carcinoma of the thyroid. **Am.J.Surg.** 1.973, **126**: 523-528.

181. Torné Poyatos, P.. Contribución de la Punción-Aspiración-Biopsia con Aguja Fina (FNA) y el examen citológico en el estudio y tratamiento del bocio nodular no tóxico. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de Granada 1.985. Inédita.

182. Torres Vela, E.. Estudio comparativo de la proteina transportadora de los esteroides sexuales (SHBG) y el test TRH-TSH en sujetos normales y en patología tiroidea. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Granada 1.980. Inédita.

183. Treece, G.L.; Georgitis, W.; Hofeldt, F.. Resolution of recurrent thyroid cyst with tetracycline instillation. **Arch.Intern.Med.** 1.983, **143**: 2.285-2.287.

184. Treece, G.L.. In repley (letter). **Arch.Intern. Med.** 1.986, **146**: 202.

185. Valenzuela, M.; Guisado, R.; Martín, J.L.. Esclero-terapia de hemorroides con Polidocanol. **Colo-Proctology** 1.987, **3(6)**.

186. Vander, J.B.; Gaston, E.A.; Dawber, T.R.. The significance of nontoxic thyroid nodules: Final report of a 15 years study of the incidence of thyroid malignancy. **Ann.Intern.Med.** 1.968, **69**: 537-541.

187. Van Herle, A.J.. The thyroid nodule. **Ann.Intern. Med.** 1.982, **96**: 221-232.

188. Vogt, H.D.. Nuestra experiencia en la esclerosis de las "ramitas de escoba" o venectasias. **M.M.V.** 1.972, **2**: 153-154.

189. Wallois, P.. Varices reticulares y telangiectasias. Su tratamiento por microesclerosis. **Medicina estética** 1.986, **13(49)**: 10-17-

190. Weekw, j.A.; Gondersen, H.J.G.. Ciradian and 30 minutes variantions in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. **Acta Endocr. (Copenh)** 1.978, **89**: 659-662.

191. Weinstein, B.; Kitchin, F.D.. Genetic factors in thyroid disease. In: **The thyroid**, Werner, S.C. and Ingbar, S.H.. Harper and Row Edits.. New York 1.971, p.p. 383-405.

192. Werner, S.C.; Ingbar, S.H.. **El tiroides: Conocimientos básicos y clínicos**. Editorial Salvat. Barcelona 1.977.

193. Werner, S.C.; Ingbar, S.H.. **The thyroid: A fundamental and clinical test**. Harper and Row Edits. Maryland 1.978.

194. Wesener, G.. Zur sklerosierungstechnik bei varikosis. In: **Praktische Phlebologie**, s. 65. Klüken. N. (Hrsg.). Koskan, Berlín 1.974.

195. Wiedermann, W.; Reiners, Chr.. Differential diagnosis of the low echo thyroid nodule. **Dtsch.Med.Wochenschr.** 1.982, **107**: 1.972-1.975.

196. Willems, J.S.; Löwhagen, T.. Fine-needle aspiration cytology in thyroid disease. **J.Clin.Endocrinol. Metab.** 1.981, **10**: 247-253.

197. Winship, T.; Rosswoll, R.V.. Childhood thyroid carcinoma. **Cancer** 1.961, **14**. 734-743.

198. Winship, T.. Aspiration biopsy of breast cancer by the pathologist. **Am.J.Clin.Pathol.** 1.969, **52**: 438-440.

199. Witt l, L.; Wolbergs, E.; Meski, H.. Esclerotera-pia endoscópica profiláctica para las varices esofágicas. Estudio prospectivo controlado. **The Lancet** 1.985, **7(2)**: 12-14.

200. Wodak, E.. El trtamiento de la hemorragia de la varices esofágicas median esclerosis endoscópica. **Med. et Hyg.** 1.978, **36**: 2.909-2.910.

201. Woestyn, J.; Afschrift, M.. Ultrasonic demostration of small thyroid nodules. **The Lancet** 1.983, 2(8.261): 1.252.

202. Wool, M.S.. Clinical diagnosis of thyorid cancer. In: Greenfield, L.D.. **Thyroid Cancer.** CrC. Press. Edits 1.978, p.p. 51-58.

203. Yamada, T. **et al.**. Antithyroid compounds in the thyroid. In: **Hand book of physiology.** Greer and Solomon. Edts. Willians and Wilkins Publisher. Baltimore 1.974, vol. 3: p.p. 345-357.

204. Yamakawa, K.H.; Naito, S.. Ultrasonic diagnosis in Japan. Aplication the disease of the thyroid. In: **Proceedings of the First International Conference on Diagnosis Ultrasound.** University of pittsburgh, Grossman, C.H.; Holmes, J.N.,Poynor, C.L. and Purnell, E.W.. Edits. Plenum Press. New York 1.966, p.p. 41-55.

205. Zajicek, J.. Aspiration biopsy cytology. In: **Citology of supradiaphragmatic organs**. Monographs in clinical pathology. Karger Edits. New York 1.974, vol. 4.