

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



TRABAJO FIN DE GRADO

**“VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA
PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA
FINA EN LA PATOLOGÍA NODULAR
TIROIDEA EN UNA UNIDAD DE ALTA
RESOLUCIÓN DE TIROIDES”**

AUTOR: Leire García Alonso

TUTOR: Gonzalo Díaz Soto

DEPARTAMENTO: Endocrinología y Nutrición

ÍNDICE

1. ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. METODOLOGÍA Y MATERIAL	8
a. Población a estudio	8
b. La recogida de datos	8
c. Plazos de realización del estudio	8
d. Análisis estadístico	9
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSIÓN	15
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN LA PATOLOGÍA NODULAR TIROIDEA EN UNA UNIDAD DE ALTA RESOLUCIÓN DE TIROIDES

ABSTRACT

La patología nodular tiroidea es un motivo frecuente de derivación a los servicios de endocrinología, por lo que resulta necesario el desarrollo de nuevas técnicas que permitan un diagnóstico fidedigno, rápido y eficiente; En la actualidad la punción aspiración con aguja fina (PAAF) constituye el método de elección para la detección de patología maligna. La unidad de alta resolución de tiroides (UART) pretende aunar en un acto único todas las exploraciones necesarias en el estudio del nódulo tiroideo.

Se ha realizado un estudio observacional de base hospitalaria con el total de pacientes remitidos a la UART durante los años 2015 y 2016 comparando la citología obtenida mediante PAAF frente a la histología postquirúrgica.

La validez diagnóstica de la PAAF fue muy elevada, con un índice de concordancia Kappa entre ambas pruebas del 0,91 (IC 95% 0,81-1,01) y una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% ($p < 0,001$),

Estos datos apoyan a la PAAF como una técnica mínimamente invasiva y sin embargo con un alto poder de cribado de la patología maligna en manos del endocrinólogo en las UART.

INTRODUCCIÓN

La patología nodular tiroidea constituye uno de los principales motivos de derivación a las consultas de endocrinología. Estudios transversales calculan su prevalencia en torno a un 4% de la población general, siendo más común en el sexo femenino (5:1), aumentando su frecuencia a mayor edad, por exposición a radiaciones ionizantes, y en áreas deficitarias de yodo, entre otras causas¹.

Sin embargo, su prevalencia se incrementa hasta un 50-70% de la población en aquellos estudios en los que el cribado se realizó con técnicas de imagen, especialmente mediante la utilización de imagen por ultrasonidos (ecografía cervical)². De hecho, la universalización y la mejoría técnica de la ecografía tiroidea ha supuesto un incremento exponencial en el diagnóstico de la patología nodular de tiroides con la consiguiente presión asistencial.

Aun siendo una patología extremadamente frecuente, tan solo un 5% de los nódulos tiroideos observados son malignos^{3,4}. El incremento en el descubrimiento de nódulos tiroideos ha supuesto un incremento paralelo del número de carcinomas de tiroides diagnosticados, especialmente como microcarcinomas papilares de tiroides. De hecho, a pesar de este incremento en el diagnóstico de carcinomas papilares de tiroides, la mortalidad por cáncer de tiroides no ha aumentado en las últimas décadas debido al incremento diagnóstico exclusivamente en los subtipos de excelente pronóstico, muchos de ellos diagnosticados de manera casual, denominados incidentalomas tiroideos⁵. La actitud clínica ante un paciente con patología nodular tiroidea ha de ir dirigida a descartar la presencia de malignidad, valorando la funcionalidad tiroidea y la presencia de compresión de estructuras vecinas que condicionen la indicación quirúrgica.

Existen factores de riesgo clásicos conocidos que incrementan el riesgo de desarrollo de algún subtipo de cáncer de tiroides evaluables: tanto antecedentes personales como a la exploración, antecedentes familiares de cánceres de tiroides y otras endocrinopatías, de exposición a radiación ionizantes, adherencias a planos profundos y presencia de adenopatías⁶. Además, en la última década la ecografía tiroidea se ha convertido en la

prueba de imagen principal en la evaluación de la enfermedad tiroidea. De hecho, ciertos patrones ecográficos (hipoecogenicidad, microcalcificaciones, márgenes mal definidos, ausencia de halo vascular, presencia de patrón vascular intranodular) se correlacionan con un mayor riesgo de malignidad.

Sin embargo, y a pesar de estos avances, la citología mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo de tiroides guiada por ecografía sigue siendo la prueba principal para el diagnóstico de la patología nodular tiroidea maligna ⁷.

La alta prevalencia de una enfermedad a su vez raramente maligna exige la puesta en marcha de nuevas estrategias de diagnóstico y seguimiento que aseguren un diagnóstico adecuado, rápido y a su vez eficiente ⁶. Máxime cuando un diagnóstico temprano de cáncer de tiroides aumenta las posibilidades de que esté circunscrito a la glándula y pueda solucionarse exclusivamente con cirugía. Por el contrario, un retraso en el diagnóstico aumenta las posibilidades de extensión extratiroidea del tumor y la necesidad de una cirugía más agresiva y costosa, así como la indicación de ablación de los retos tiroideos con radio-yodo. Todo ello con importantes repercusiones en la calidad de vida del paciente, pronóstico y en la eficiencia del sistema.

Las unidades de alta resolución de tiroides (UART) persiguen como objetivo fundamental aunar todas las exploraciones necesarias para el correcto diagnóstico de la enfermedad del nódulo tiroideo (ENT) en un único acto médico, reduciendo así el número de visitas, evitando demoras, reduciendo costes y mejorando la satisfacción del paciente.

Las UART en manos del especialista en endocrinología han demostrado recientemente ser una alternativa segura y económicamente viable para el estudio de la patología nodular tiroidea ⁸. Aún así, es imprescindible una buena comunicación y un trabajo coordinado entre varios profesionales; de manera fundamental el especialista en patología tiroidea y un especialista en examen citopatológico tiroideo ^{9,10}, especialmente en resultados dudosos o no concluyentes.

La integración de la evaluación clínica, la ecografía y la valoración citológica en una misma consulta ha conllevado una reducción estadísticamente significativa

de los tiempos para llegar a un diagnóstico y a un tratamiento adecuado⁹. Sin embargo, la actividad e indicaciones quirúrgicas así como la correlación con los resultados de la PAAF en unidades donde el especialista en endocrinología realiza el estudio completo no han sido evaluadas en profundidad⁹.

En la literatura ha quedado demostrado que la PAAF constituye el método más útil para el estudio del nódulo tiroideo, no solo como elemento diagnóstico, sino como selección de los candidatos a tratamiento quirúrgico. Se trata de una técnica no invasiva de bajo coste y con escasas complicaciones que no compromete la vida del paciente^{11,12}. Antiguamente los informes de la PAAF eran descriptivos, no siendo por tanto sistematizados ni comparables entre sí y pocas veces eran capaces de indicar el manejo del paciente. Esto cambió en 2007, con el establecimiento de la clasificación Bethesda, un manual de la nomenclatura y la sistemática de elaboración de los informes de la PAAF tiroidea¹³. Esta clasificación permite a los patólogos realizar informes sistematizados, unificados y homogéneos, así como establecer la actitud terapéutica del paciente, seleccionando a los candidatos susceptibles de tratamiento quirúrgico¹⁴ (tabla 1)

Aun siendo la prueba principal de valoración de malignidad en la patología nodular tiroidea, la PAAF no está exenta de errores de interpretación (falsos negativos o positivos) atribuibles a errores en la lectura de los resultados -no siempre concluyentes-; pero también a la técnica de punción, la toma de una muestra representativa especialmente en nódulos menores de 1 cm, o al procesado y extensión de la muestra obtenida. De hecho, en casos de dudas diagnósticas la biopsia del nódulo a estudio mediante hemitiroidectomía/tiroidectomía total es en ocasiones la única alternativa para obtener el diagnóstico definitivo, al ser la biopsia el único patrón de oro en la comparación.

CATEGORÍAS DIAGNOSTICAS SISTEMA BETHESDA (TABLA1)

I - No diagnostico o insatisfactorio

- Solo fluido quístico
- Espécimen acelular
- otros

II - Benigno

- compatible con un nódulo folicular benigno
- compatible con tiroiditis de Hashimoto en el contexto clínico apropiado
- compatible con tiroiditis granulomatosa

III - Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado

IV - Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular

- específico del tipo de células de Hürthle (oncocítico)

V - Sospechoso de malignidad

- sospechoso de carcinoma folicular
- sospechoso de carcinoma medular
- sospechoso de carcinoma metastásico
- sospechoso de linfoma
- otros

VI – Maligno

- carcinoma papilar de tiroides
- carcinoma pobremente diferenciado
- carcinoma medular de tiroides
- carcinoma anaplásico
- carcinoma de células escamosas
- carcinoma de características mixtas
- carcinoma metastásico
- linfoma no Hodgkin
- otros

Tabla 1. Clasificación citopatológica Bethesda¹⁵

El presente trabajo pretende evaluar la validez diagnóstica de la PAAF en la patología nodular tiroidea en manos del endocrinólogo en comparación con la histología postquirúrgica en una UART.

La importancia de la realización de dicho estudio sería:

- Conocer la validez diagnóstica de la PAAF como técnica principal prequirúrgica en una unidad de la UART.
- Conocer la sensibilidad, especificidad, falsos negativos y positivos de la PAAF en comparación con el resultado postquirúrgico.
- Evaluar la capacidad del especialista en endocrinología en el manejo de la ecografía cervical, y la PAAF.

METODOLOGÍA Y MATERIAL

Estudio observacional de base hospitalaria en el total de pacientes remitidos a la UART durante los años 2015 y 2016; así como en aquellos pacientes remitidos a para evaluación de cirugía por cualquier causa. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Valladolid. Se recogieron datos clínicos, bioquímicos, función tiroidea, ecográficos, resultados citológicos-PAAF; así como postquirúrgicos en aquellos pacientes intervenidos.

Se realizó el estudio de los pacientes con patología nodular tiroidea atendidos en la consulta de alta resolución de tiroides (UART) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) con indicación quirúrgica y sus resultados anatomopatológicos y correlación citológicos-PAAF.

Población a estudio

Pacientes de ambos sexos, con nódulos tiroideos (NT) remitidos para diagnóstico y tratamiento a la UART, con historia clínica, exploración física, estudio ecográfico y citológico mediante PAAF.

La recogida de datos

- El programa informático “Informes Clínicos” del HCUV.
- El registro de pacientes atendidos en la UART
- La Historia Clínica física que se solicitó en aquellos pacientes en los que faltaban datos no almacenados en la historia digital.

Plazos de realización del estudio:

- Recogida de datos noviembre 2016.
- Base de datos febrero 2017
- Análisis estadístico: marzo 2017
- Redacción memoria de investigación: febrero-mayo 2017.
- Exposición de resultados prevista: Junio 2017

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE). La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con una prueba t de Student bilateral. Las variables no paramétricas se evaluaron mediante la prueba de Friedman y Wilcoxon. Aquellas variable cualitativas se evaluaron mediante el test Chi al cuadrado y el test exacto de Fisher cuando fue necesario.

Un p-valor menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS Statistics (versión 19.0).

RESULTADOS

Durante los años 2015 y 2016 se realizaron en la UART 1.832 consultas (634 - 21,8%- como primeras visitas) con una edad media de 59 ± 11 años, 81,7% mujeres. Se realizaron 480 PAAF guiadas por ecografía (Eco-PAAF), con un 3,7% de insuficientes para diagnóstico.

Del total de pacientes evaluados se remitieron para valoración quirúrgica 117 en 2015 y 124 en 2016, un total de 241 pacientes. 23 de los pacientes remitidos fueron remitidos para realización de paratiroidectomía con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.

Los pacientes remitidos a cirugía fueron mujeres en un 82.2% con una edad media ligeramente inferior que aquellos evaluados en la consulta de la UART (54 ± 13 años vs 59 ± 11 años, ns) sin que existieran diferencias significativas.

A fecha 1 de febrero de 2017, 188 pacientes habían sido intervenidos.

El motivo de cirugía fue en un 53,6 % de los casos por tamaño nodular o bocio multinodular, y en un 31,6% por malignidad de la citología. La patología funcional supuso un 12.0% de las indicaciones de cirugía (Tabla2).

MOTIVO CIRUGÍA (Tabla 2)	
Tamaño	53,6%
Malignidad	31,6%
Deseo paciente	2,9%
Hiperfunción tiroidea	12%

Del total de los pacientes derivados a la UART remitidos a cirugía un 65,2% procedían del servicio de endocrinología, el 24,6% han sido remitidos desde los centros de de atención primaria y el 10,2% restante fueron derivados desde otros servicio, (figura 1).

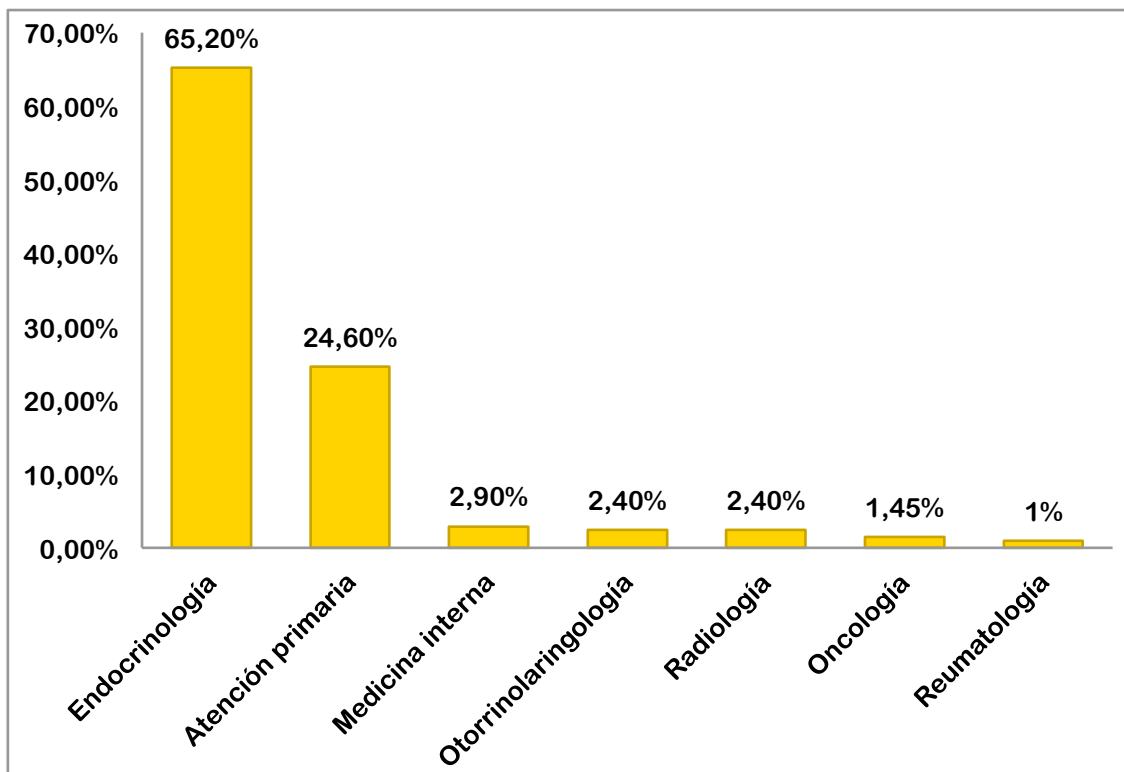


Figura 1. Porcentaje de derivación de los diferentes servicio

En el 61,3% de los casos los nódulos eran conocidos previamente y se encontraban en seguimiento por parte del endocrinólogo, el 18,4 % fueron descubiertos por medio de la palpación por el propio paciente y el 18,9% de manera casual. El porcentaje de casos descubierto por los antecedentes familiares fue del 1,4%

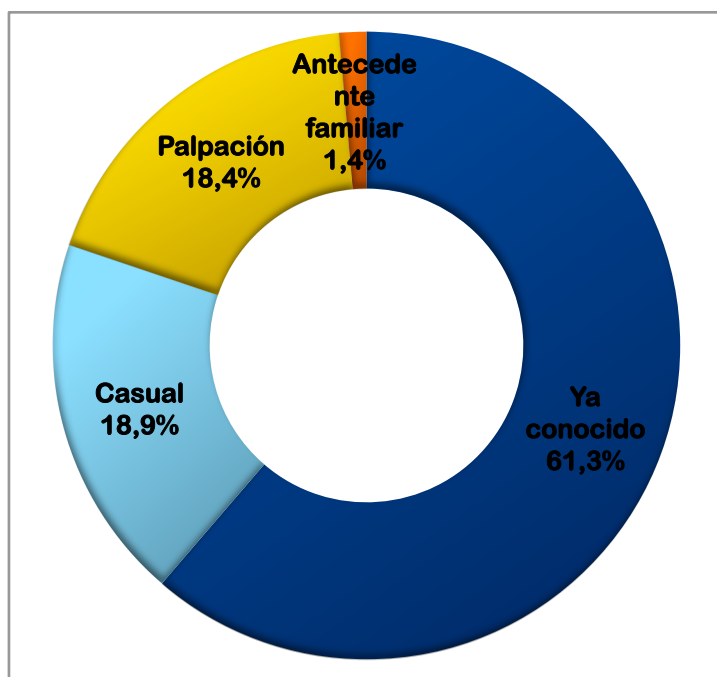


Figura 2. Forma descubrimiento nódulo tiroideo

El 60,3% de los pacientes presentaron una función tiroidea conservada sin tratamiento, la frecuencia de hipertiroidismo e hipotiroidismo en términos globales fue muy similar (20,1% hipertiroides, 19,6% hipotiroides), correspondiendo en ambos casos en su mayoría a pacientes con patología clínica (figura 3).

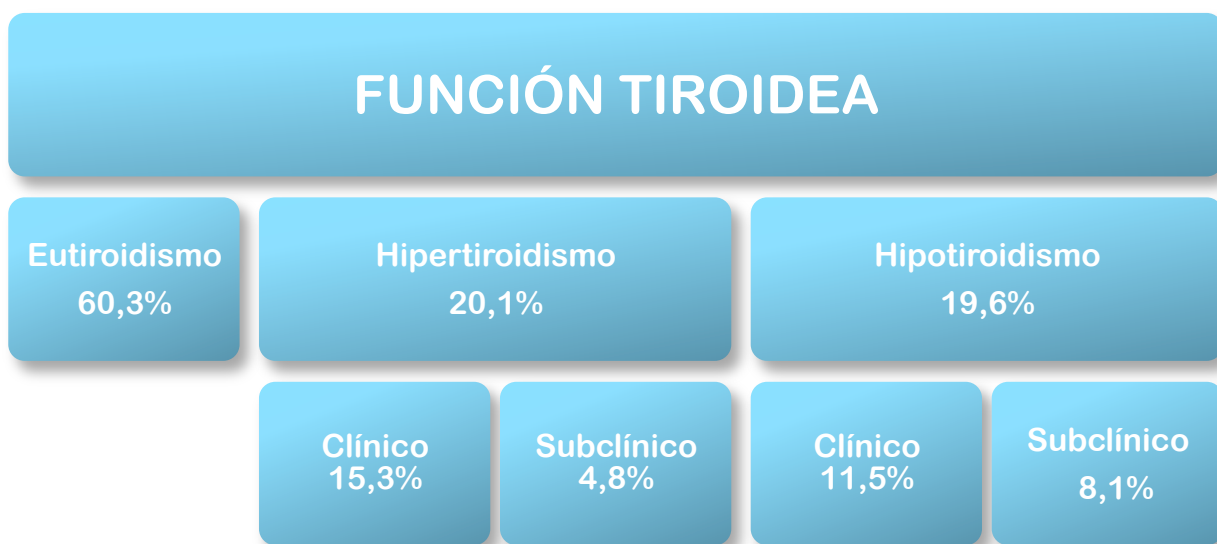


Figura 3. Función tiroidea de los pacientes estudiados

El 55,5% de los casos remitidos a cirugía fueron bocios multinodulares y el 28,6% se trató de nódulos únicos. El porcentaje de nódulos tóxicos fue minoritario, con un 14,8% de casos de bocio multinodular tóxico y un 1,4% de nódulos tóxicos solitarios (figura 4).

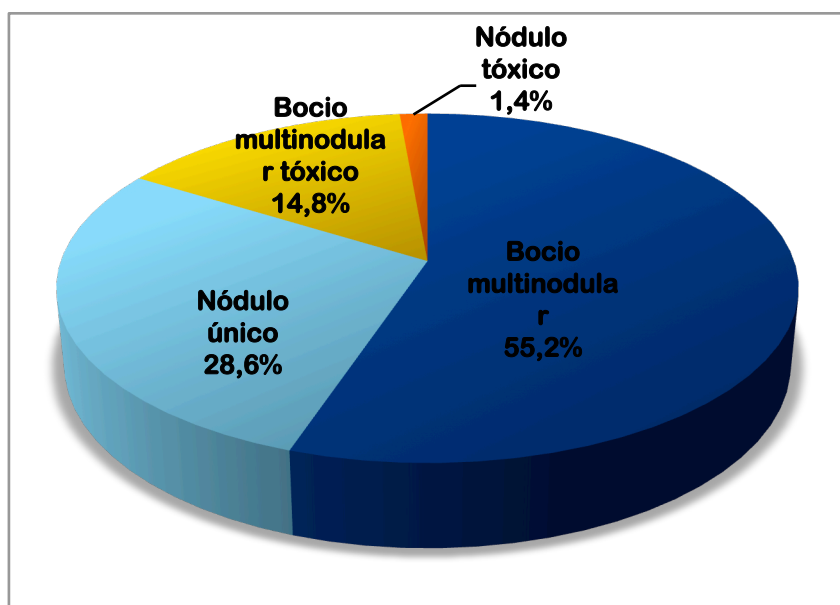


Figura 4. Tipo de nodularidad

En los nódulos único o dominantes que condicionaron la indicación quirúrgica en un 54.1% fueron de lateralización derecha y en un 41,5% fueron de lateralización izquierdo. En el 4,4% se produjo en el istmo (figura 5).

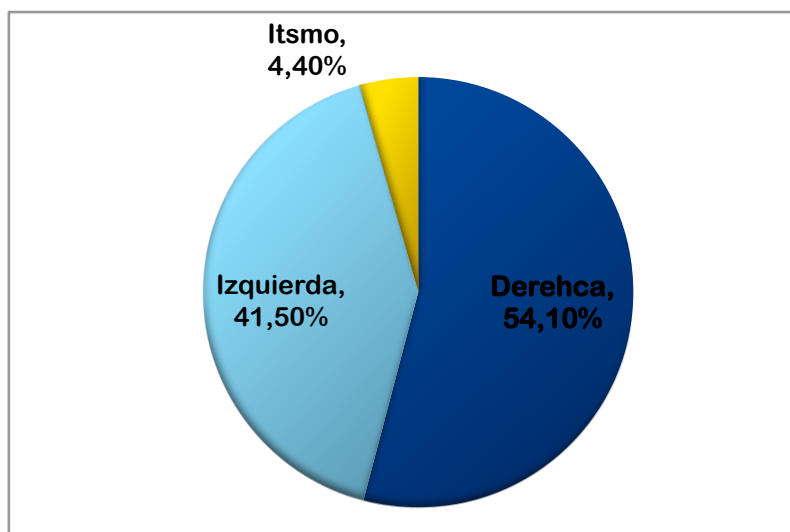


Figura 5. Tipo de lateralización nodular

Del total de pacientes remitidos a cirugía desde la UART Un 62,3% presentaban citologías-PAAF compatible con benignidad (Bethesda-II), 19,9% sospecha de malignidad (Bethesda III-V), 13,6% compatible con malignidad-carcinoma papilar de tiroides (Bethesda-VI), y 4,2% repetidamente insuficiente para diagnóstico (Bethesda-I). (Tabla 3). En conjunto, un 37.7% presentaban algún rasgo de malignidad indicativa de la cirugía.

RESULTADOS PAAF CLASIFICACIÓN BETHESDA (TABLA 3)		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I - No diagnostico o insatisfactorio	8	4,2%
II - Benigno	119	62,3%
III - Atipia de significado incierto	10	5,2%
IV - sospecha de neoplasia folicular	20	10,5%
V - Sospechoso de malignidad	8	4,2%
VI - Maligno	26	13,6%

Tabla 3. Clasificación Bethesda PAAF pacientes estudio

Se compararon los resultados de la citología PAAF con los obtenidos de la histología de la intervención quirúrgica (patrón oro).

La validez diagnóstica de la citología-PAAF para las categorías B-II (compatible con benignidad), y V-VI (sospechosos de malignidad) frente al resultado histológico definitivo fue muy alta sin observarse falsos positivos en los resultados clasificados como patológicos según la citología.(Tabla 4)

COMPARACIÓN CITOLOGÍA FRENTE ANATOMÍA PATOLÓGICA				
(TABLA 4)				
		ANATOMÍA PATOLÓGICA		
		BENIGNO	MALIGNO	TOTAL
CITOLOGÍA	BENIGNO	40	3	43
	MALIGNO	0	27	27
	TOTAL	40	30	70

Tabla 4. Comparación resultados citológicos Bethesda II y V-VI frente anatomía patológica

En el análisis de la validez de los resultados entre citología PAAF y la histología se obtuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%, el valor predictivo positivo fue del 100% y el valor predictivo negativo del 93%. El índice de concordancia entre ambas fue muy elevado: índice Kappa (IC95%) = 0,91 (0,81-1,01), $p < 0,001$ (tabla 5)

VALIDEZ PAAF PRUEBA DIAGNÓSTICA (TABLA 5)		
SENSIBILIDAD	90%	74,4% - 96,5%
ESPECIFICIDAD	100%	91,2% - 100%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	100%	87,5% - 100%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	93%	81,4% - 97,6%

Tabla 5. Validez resultados

Del total de citologías-PAAF categorizadas como Bethesda II solo el 7% mostraron un resultado positivo para carcinoma tiroideo (variante papilar) en la anatomía patológica, en el caso de las clasificadas como Bethesda III el 25% obtuvieron un resultado positivo para carcinoma y en el de Bethesda IV este fue del 33%. El 100% de las citologías clasificadas como Bethesda V y VI dieron resultado positivo para carcinoma tiroideo (variante papilar) al realizar la anatomía patológica (Tabla 6)

COMPARACIÓN CITOLOGÍA FRENTE A HISTOLOGÍA MALIGNA (TABLA 6)				
	BENIGNO	MALIGNO	TOTAL	PORCENTAJE
I - NO DIAGNOSTICA	2	1	3	33,3%
II - BENIGNA	40	3	43	7%
III - ATIPIA SIGNIFICADO INCIERTO	3	1	4	25%
IV - SOSPECHA NEOPLASIA FOLICULAR	10	5	15	33,3%
V – SOSPECHA MALIGNIDAD	0	5	5	100%
VI - MALIGNA	0	22	22	100%

El área bajo la curva ROC como indicador integrado de la capacidad diagnóstica de la PAAF fue muy elevada de 0,907 (IC95%: 0,831-0,983) (Tabla 7) (figura 6).

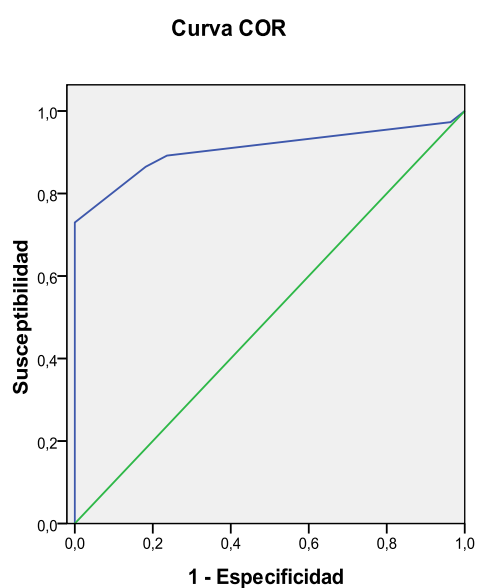


Figura 6. Curva ROC

RESULTADOS CURVA ROC (TABLA 7)			
ÁREA BAJO LA CURVA	ERROR TÍPICO	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA	INTERVALO CONFIANZA 95%
0,907	0,039	0	0,831 – 0,983

Tabla 7. Resultados curva ROC

DISCUSIÓN

La patología nodular tiroidea es muy frecuente en la población general, por lo que el número de consultas realizadas por este motivo es muy elevado y supone una importante carga asistencial en los servicios de endocrinología de todo el mundo¹. La puesta en marcha de UART persiguen como objetivo reducir el tiempo de demora y aumentar la efectividad y rentabilidad en el diagnóstico del carcinoma tiroideo y recientemente han demostrado su coste-eficacia⁹. Sin embargo, la actividad e indicaciones quirúrgicas así como la correlación con los resultados de la PAAF en unidades donde el especialista en endocrinología realiza el estudio completo no han sido evaluadas en profundidad⁹.

En el presente estudio se observa como la población evaluada en las UART y remitidas a cirugía no difieren de la estudiadas por patología nodular de tiroides en consultas generales no monográficas. De hecho, la población mayoritaria evaluada en las UART y remitida a cirugía coinciden con la mayor incidencia de la enfermedad en mujeres adultas con seguimiento previo en endocrinología donde la indicación quirúrgica se debe mayoritariamente al compromiso de espacio por bocio multinodular⁵; siendo la indicación quirúrgica por malignidad y por patología funcional menor de la mitad de los casos. La indicación quirúrgica de malignidad en menos de un tercio de los casos descarta, al menos en nuestro medio, la hipótesis de las UART como una posible fuente de sobre diagnóstico de la patología nodular tiroidea, y en concreto del incremento exponencial de microcarcinomas papilares de tiroides¹⁶.

Por otro lado, los resultados obtenidos en la PAAF de los pacientes remitidos a cirugía son los esperables en este tipo de población. Es especialmente significativo el bajo porcentaje de insuficientes para diagnóstico (4.2%), cumpliendo los estándares exigidos de menos de un 10% de las muestras realizadas para considerar adecuada la técnica de punción⁵. Además, estos resultados son semejantes a los publicados por servicios de radiodiagnóstico con amplia experiencia, pero donde la consulta está limitada exclusivamente a la realización del procedimiento exigiendo una nueva evaluación por parte del endocrinólogo para la valoración funcional, tratamiento e indicación quirúrgica⁸.

Por último, la concordancia de los resultados obtenidos en la citología-PAAF en comparación con el patrón oro (histología) demuestran una correlación muy elevada tanto en el índice kappa, como en la curva ROC entre ambas técnicas. De hecho, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos apoyan la PAAF como una técnica mínimamente invasiva y sin embargo con un alto poder de cribado de la patología maligna, también cuando es realizada por parte del endocrinólogo. Además, el porcentaje de malignidad confirmada por la histología atribuible a la graduación en 6 niveles de la clasificación de Bethesda es semejante a los publicados previamente⁵.

Tan solo tres pacientes presentaron citologías falsamente negativas durante el estudio tras la cirugía. Estas pueden deberse a múltiples motivos: mala adquisición de la muestra por parte del endocrinólogo durante la PAAF, inexperiencia del citólogo, muestras con material insuficiente o no representativo, entre otras. Sin embargo, este bajo porcentaje es semejante a los recientemente publicados y donde el retraso en la indicación quirúrgica medio de 5 años no demostró un empeoramiento del pronóstico de estos pacientes¹⁷.

El presente estudio presenta ciertas limitaciones, en especial el carácter retrospectivo del estudio y el cálculo de la capacidad diagnóstica de la PAAF exclusivamente para aquellos pacientes operados con fecha 1 de febrero 2017. Obviamente, los pacientes con resultado negativo en la citología no fueron operados en su totalidad, siendo preferentemente intervenidos aquellos con

nódulos de gran tamaño o por preferencia personal del paciente lo que puede suponer un sesgo de selección de la muestra ⁸.

Sin embargo, el gran número de pacientes atendidos durante 2 años consecutivos aseguran, a nuestro entender, la representatividad de los resultados expuestos. Además, en la actualidad, virtualmente todas las citologías de tiroides realizadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid son llevadas a cabo en la UART

CONCLUSIONES

El presente trabajo confirma la PAAF en manos del endocrinólogo en las UART como una técnica adecuada a la hora de clasificar el carácter de benignidad o malignidad de los nódulos estudiados, estableciéndose una elevada concordancia entre los resultados de la citología y de la biopsia. Estos resultados, al igual que los obtenidos por otros estudios apoyan la utilidad de la punción-aspiración con aguja fina en el diagnóstico del carcinoma tiroideo.

BIBLIOGRAFÍA

1. X. Oliva, T. Micaló, S. Pérez, B. Jugo, S. Solana, C. Bernades Sistema de consultoría virtual entre la atención endocrinológica especializada y la atención primaria. *Endocrinol Nutr*, 60 (2013), pp. 4-9.
2. Mazzaferri EL. Management of a solitary nodule. *N Engl J Med*. 1993;328:553-9.
3. C. Blanco Carreraa, J D. García-Díazb, E. Maqueda Villaizána, P. Martínez-Onsurbec, N. Peláez Torresa, P. Saavedra Vallejoa. Diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients with thyroid nodular disease. Analysis of 510 cases. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid.
4. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer*, 1975; 36: 1095.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
6. Boelaert k, McCabe CJ. Thyroid cancer: Finding the malignant thyroid nodule in the haystack. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 563-4.
7. Díaz-Soto G, Torres B, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Villar A, Romero E, de Luis DA. Economic impact of and satisfaction with a high-resolution thyroid nodule clinic at the endocrinology department. *Endocrinol Nutr*. 2016 Oct; 63 (8): 414-20.
8. Díaz-Soto G, Torres B, López JJ, de Luis D. Diagnostic and functional structure of a high-resolution thyroid nodule clinic: an efficiency model. *Endocrinol Nutr*. 2014 Dec; 61(10): 552-3
9. Castells I, Pardo N, Videla S, Gimenez G, Llargues E, Simo O, Recasens MA, Guirao X, Mira X, Serrano A, Sanmarti A: Impacto asistencial tras la introducción de la ecografía tiroidea en una unidad monográfica de atención al nódulo tiroideo.

10. Sebastián Ochoa N, Fernandez García JC, Mancha Doblas I, Sebastián Ochoa A, Fernandez García D, Ortega Jimenez MV, Gallego Dominguez E, Tinahones Madueño F; Experiencia clínica en una consulta de alta resolución de nódulo tiroideo. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58 (8): 409-415
11. Min Jung Eun-Kyung Kim. Surg Il Park et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, technique, results. *Radiographics* 2008; 68:1869-89.
12. Ananthakrishman N, Rao KM, Narasimhan R, Veliath AJ. Problems and limitations with fine-needle aspiration cytology of solitary thyroid nodules. *Aust N Z J Surg.* 1990;60(1):35-9
13. Syed Z. Ali and Edmund Cibas Es. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes.* 2010
14. Pinto-Blázquez J, Del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo JA, Cuesta-Martínez L, Ursúa-Sarmiento I, Baizán-García MJ. Bethesda cytopathologic diagnosis system in the pathology of thyroid. *Rev. Soc. Otorrinolaringol. Castilla Leon Cantab. La Rioja.* 2014 Abr. 5 (8): 66-74
15. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* New York, NY: Springer.
16. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18; 375(7): 614-7. doi: 10.1056/NEJMp1604412. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. Vaccarella S¹, Franceschi S¹, Bray F¹, Wild CP¹, Plummer M¹, Dal Maso
17. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb; 99 (2): 510-6. Doi: 10.1210/jc.2013-3160. Epub 2013 Nov 25. Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. Nou E¹, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK.