



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Rendimiento diagnóstico de la ecografía para la detección de malignidad en nódulo tiroideo

Diego Armando Guerrero Gómez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2022

Rendimiento diagnóstico de la ecografía para la detección de malignidad en nódulo tiroideo

Diego Armando Guerrero Gómez

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Director:

Dr. Alejandro Vega Molina

Médico Radiólogo, Universidad Nacional de Colombia. Docente Departamento de Imágenes Diagnósticas, Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Imágenes de cabeza y cuello

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Radiología e Imágenes Diagnósticas (GRID)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2022

A mi madre, familiares y amigos por su apoyo permanente.

Somos lo que hacemos día a día. De modo que la excelencia no es un acto sino un hábito.
Aristóteles.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Diego Armando Guerrero Gómez

Fecha 01/08/2022

Agradecimientos

A mis familiares y amigos por su apoyo y cariño permanentes.

Al Dr. Alfonso Javier Lozano Castillo, por su apoyo en la elaboración del protocolo del presente trabajo de investigación.

Al Dr. Dubán David Zuluaga Maldonado, por su apoyo epidemiológico y respaldo académico.

Al Hospital Universitario Nacional de Colombia, la Universidad Nacional de Colombia y al Departamento de Imágenes Diagnósticas de la Universidad Nacional de Colombia por hacer posible el desarrollo del presente trabajo.

Resumen

Rendimiento diagnóstico de la ecografía para la detección de malignidad en nódulo tiroideo

El nódulo tiroideo (NT) es una entidad altamente frecuente que tiene en la ecografía el principal método diagnóstico. Se plantea la importancia de establecer el rendimiento diagnóstico comparativo de las principales escalas de clasificación ecográficas de NT (ACR TI-RADS 2017 y ATA 2015) en nuestro medio, estableciendo correlación diferencial con resultados citológicos y patológicos.

El presente trabajo corresponde a un estudio de validez diagnóstica de la ecografía para la detección de malignidad en nódulo tiroideo, de carácter retrospectivo realizado en un centro de referencia en Bogotá - Colombia en el que se incluyeron 667 pacientes sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina -BACAF- con resultados citológicos (Bethesda). Algunos pacientes tenían múltiples nódulos para estudio, por lo que se incluyeron datos independientes para 998 NT. 151 pacientes fueron sometidos a manejo quirúrgico en la institución donde fue desarrollado el estudio en un seguimiento de 18 meses. Se utilizaron los resultados de citología y de patología de forma independiente como estándar de oro.

Se analizó el rendimiento diagnóstico de TI-RADS y ATA demostrando alta sensibilidad y valor predictivo negativo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas clasificaciones al comparar con citología Bethesda ni con el resultado patológico.

De igual manera, se identificó alta especificidad de las categorías TI-RADS 5 y ATA de alta sospecha, comparable a la del sistema Bethesda, hallazgo que puede contribuir al enfoque terapéutico de los pacientes con discordancia radio-citológica, (alta sospecha ecográfica con citología negativa), en quienes podría plantearse indicación quirúrgica.

Adicionalmente se demostró que no existe relación entre el número de punciones en la BACAF y obtener muestra insatisfactoria -Bethesda I-, sin embargo, dicho desenlace si se

correlaciona de manera estadísticamente significativa con el tamaño del NT, siendo más frecuente obtener muestra insatisfactoria en NT de menor tamaño.

Palabras clave (DeCS): Ultrasonografía; Nódulo tiroideo; Biopsia con aguja fina; Neoplasias de la Tiroides.

Abstract

Diagnostic validity of ultrasonography in thyroid nodules

Thyroid nodule (TN) is a frequent entity that has in ultrasonography as its main diagnostic method, therefore it's understood the importance of identifying the comparative diagnostic validity of main malignancy risk classification (ACR TI-RADS 2017 and ATA 2015) in our population.

This is a retrospective validity test performed in a reference center in Bogotá - Colombia with 667 patients (998 TN) in whom fine-needle aspiration biopsy (FNAB) was performed. 151 patients underwent surgical management at the Hospital where the study was developed in 18-months surveillance.

TI-RADS and ATA's diagnostic validity was determined, finding high sensitivity and negative predictive value, with no statistically significant differences between them when compared with Bethesda system cytology classification or pathological outcome.

Similarly, it was determined high specificity for TI-RADS 5 and ATA's high suspicion category, comparable to Bethesda's one, a clinically useful finding that may contribute to decision-making in patients with radio-cytological discordance (high ultrasonographic suspicion with negative FNAB), in whom surgical indication could be considered.

Additionally, the relationship between the number of punctures in FNAB and unsatisfactory cytology -Bethesda I- was ruled-out, however, it was demonstrated that Bethesda I is related to lesser sizes of TN, being a more frequent outcome when no threshold size criteria according to TI-RADS's indications is accomplished to indicate FNAB.

Keywords (MeSH): Ultrasonography; Thyroid nodule; Biopsy, Fine-Needle; Thyroid Neoplasms

Contenido

| | Pág. |
|---|-----------|
| Resumen | IX |
| Lista de ilustraciones..... | XIV |
| Lista de tablas | XV |
| Introducción | 1 |
| 1. Marco teórico..... | 3 |
| 2. Métodos y análisis estadístico | 7 |
| 2.1 Diseño del estudio y aspectos éticos..... | 7 |
| 2.2 Control de sesgos | 7 |
| 2.3 Consideraciones estadísticas..... | 8 |
| 3. Resultados..... | 11 |
| 3.1 Características generales..... | 11 |
| 3.2 Rendimiento diagnóstico | 12 |
| 3.3 Análisis de causalidad de muestra insatisfactoria (Citología Bethesda I)..... | 19 |
| 4. Discusión | 21 |
| 5. Conclusiones..... | 25 |
| Bibliografía | 27 |

Lista de ilustraciones

Pág.

| | |
|---|----|
| Ilustración 1: Flujograma de pacientes incluidos. NT= Caso de nódulo tiroideo. HUN= Hospital Universitario Nacional de Colombia..... | 12 |
| Ilustración 2: Gráfica de curva ROC para TI-RADS y ATA, con respecto a citología Bethesda como estándar de oro. | 18 |
| Ilustración 3: Gráfica de curva ROC para TI-RADS, ATA y BETHESDA, con respecto a la patología como estándar de oro. | 18 |

Lista de tablas

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1: Distribución de casos de NT según TI-RADS y ATA, teniendo como comparador sistema citológico Bethesda y reporte de patología. | 13 |
| Tabla 2: Caracterización ecográfica de pacientes operados. | 16 |
| Tabla 3: Resultados de patología..... | 16 |
| Tabla 4: Rendimiento diagnóstico de TI-RADS, ATA y Bethesda..... | 17 |
| Tabla 5: Rendimiento diagnóstico de categorías de alto riesgo TI-RADS 5 y ATA de alta sospecha (ATA 5)..... | 17 |
| Tabla 6: Valor p en análisis comparativo del para área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para TI-RADS, ATA y Bethesda. | 19 |
| Tabla 7: Análisis de subgrupo: Causalidad de muestra insatisfactoria. | 20 |

Introducción

El nódulo tiroideo (NT) es una entidad altamente frecuente en nuestro medio, que tiene en el abordaje ecográfico el principal método diagnóstico de tamizaje, que además resulta ser el punto de partida en el camino para identificar el riesgo de malignidad asociado.

Existen diferentes estrategias de categorización del NT establecidas por asociaciones médicas, siendo la clasificación TI-RADS del Colegio Americano de Radiología el más utilizado por Médicos Radiólogos y la escala ATA de la Asociación Americana del Tiroides la más ampliamente difundida en los médicos Endocrinólogos y cirujanos de cabeza y cuello.

Se plantea la importancia de establecer el rendimiento diagnóstico de las diferentes escalas de clasificación ecográficas de NT en pacientes adultos del Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), estableciendo correlación diferencial con resultados citológicos y/o patológicos.

1. Marco teórico

El término de nódulo tiroideo (NT) hace referencia a una lesión intratiroidea radiológicamente distinta del parénquima que la rodea (1).

Los NT pueden ser detectados por el paciente, en examen físico médico o durante imagen radiológica, más frecuentemente en ecografía.

Se reconoce que el 4-7% de la población general tienen NT palpable, el 30% NT detectable por ultrasonido y en el 50% de los casos NT detectable en estudios post mortem (2-4).

La importancia de evaluar y diagnosticar el NT radica en la posibilidad de detectar de manera temprana el cáncer de tiroides, que corresponde con cerca del 6.5% de casos de NT (5). El porcentaje restante de casos de NT obedecen a causas benignas como bocio multinodular, tiroiditis de Hashimoto, quistes coloideos o simples, adenomas foliculares o adenomas de células de Hurthle.

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar NT se encuentran el pertenecer al sexo femenino, tener historia de tabaquismo y edad avanzada (6). Por su parte, se considera que la prevalencia de cáncer tiroideo se ve aumentada cuando el NT se presenta en niños, menores de 30 años, pacientes con historia de radiación en cabeza y cuello o con historia familiar de cáncer de tiroides, así como pacientes mayores 60 años (7).

La ecografía de tiroides debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de NT con el objetivo de confirmar la presencia de NT, caracterizar el riesgo de malignidad mediante las escalas de clasificación ecográfica e indicar la realización de biopsia.

Dentro del protocolo ecográfico de la glándula tiroides se recomienda emplear ecógrafos con transductores lineales de alta frecuencia, mayor a 10MHz, que brinden mejor resolución anatómica al momento de caracterizar el NT.

Se han identificado diferentes características ecográficas que aumentan la sospecha de cáncer de tiroides y permiten seleccionar los pacientes que sean candidatos a realización de BACAF, los cuáles se encuentran contemplados en las diferentes estrategias de

categorización ecográfica del NT establecidas por agremiaciones médicas, siendo el sistema TI-RADS del Colegio Americano de Radiología y la estrategia ATA de la Asociación Americana de Tiroides los métodos más utilizados en la actualidad.

El American College of Radiology (ACR), desarrolló el sistema de clasificación TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) en el año 2009, con modificaciones posteriores en 2012, 2015 y 2017. La clasificación TI-RADS actual (2017) tiene como categorías a analizar la composición, ecogenicidad, forma, márgenes y presencia de focos ecogénicos en el NT y asigna puntaje a diferentes opciones en cada una de las categorías imagenológicas descritas, cuya sumatoria otorga una clasificación TI-RADS que va del 1 -benigno- al 5 -altamente sospechoso-.

De igual manera, dentro de la clasificación TI-RADS se recomienda un umbral de tamaño de NT para realización de biopsia según la clasificación ecográfica obtenida (8).

Por su parte, la Asociación Americana del Tiroides (American Thyroid Association) en sus guías de manejo del paciente adulto con nódulo tiroideo del 2015 propone un sistema de clasificación ecográfico basado en patrones con referencias imagenológicas y textuales que sugieren analizar al momento de clasificar el NT que se identifique por ecografía.

La clasificación ATA tiene como principal limitante la presencia de nódulos sin representación en las escalas establecidas y considerados como no clasificables (9).

Con base en las características ecográficas del nódulo y los aspectos clínicos del paciente, se establece la indicación de realización de biopsia. La mayoría de biopsias de tiroides son realizadas mediante aspiración con aguja fina (BACAF), procedimiento realizado con guía ecográfica en el que se obtiene aspirado celular del contenido del NT que es extendido en láminas de vidrio para posteriormente ser sometido a análisis citológico.

Existen diferentes técnicas de realización de BACAF, tales como biopsia con aguja fina por capilaridad o por aspiración, usándose frecuentemente técnica mixta. La ATA recomienda de elección la técnica por aspiración (10), sin embargo la presión negativa empleada en la aspiración puede resultar en mayor daño tisular y sangrado que en la técnica de capilaridad (11).

Se indica la realización de BACAF en todos los NT con características ecográficas sospechosas, considerando diferentes umbrales de tamaño según el sistema de clasificación ecográfico seleccionado.

Actualmente, se reconoce que existen ciertas características ecográficas que indican BACAF de NT sin importar el tamaño del nódulo e incluyen la presencia de signos de

extensión extratiroidea y co-existencia de ganglios cervicales anormales considerados sospechosos de compromiso metastásico.

En términos generales, se reconoce que el rendimiento diagnóstico global de la BACAF supera el 95%. (12).

El análisis citológico del extendido obtenido con la BACAF se realiza mediante el sistema Bethesda que incluye 6 categorías con implicaciones diferentes en el manejo de los pacientes (13).

2. Métodos y análisis estadístico

2.1 Diseño del estudio y aspectos éticos

El presente trabajo corresponde a un estudio de validez de prueba diagnóstica de carácter retrospectivo, con población de estudio que incluye adultos con NT sometidos a BACAF en un centro de referencia de Bogotá, Colombia entre Abril de 2019 y Abril de 2020. Fueron excluidos los casos de NT sin reporte citológico institucional. Se calculó una muestra de 242 pacientes con NT para detectar el rendimiento diagnóstico, dado un error máximo admisible del 5%.

El protocolo elaborado contó con aval por el comité de ética del Hospital Universitario Nacional de Colombia, tal como consigna el acta de dicho comité de Abril 2020.

2.2 Control de sesgos

Al incluir la totalidad de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se impacta en el control del sesgo de selección.

Los potenciales sesgos de medición se consideran controlados al emplear igual método diagnóstico (ecografía), de registro citológico (sistema Bethesda) y de patología, lo que posibilita la comparabilidad de los grupos; el no disponer de los datos relacionados con estándar de oro (citología y patología según el caso) al momento de la realización de la ecografía ni del registro de la información imagenológica contribuye adicionalmente al control de los sesgos de medición. De igual manera, y teniendo en cuenta que la ecografía es una prueba operador-dependiente, con potencial alta variabilidad inter-observador, se acudió al uso de reportes estandarizados y con inclusión de escalas de clasificación (ACR TI-RADS 2017 y ATA 2015) realizados por médicos Radiólogos con más de cinco años de experiencia en el análisis de imágenes de la glándula tiroides.

2.3 Consideraciones estadísticas

Dentro de las variables a analizar se plantearon como variables dependientes y principales del estudio la presencia de diagnóstico ecográfico de nódulo tiroideo con riesgo de malignidad (TI-RADS 4 y 5; ATA alta sospecha y sospecha intermedia) y reporte citológico sugestivo de etiología neoplásica (Bethesda IV, V y VI) y reporte patológico confirmatorio de malignidad.

Por otra parte, como variables independientes se reconocieron las encaminadas a caracterizar la población como edad y género, así como las relacionadas con las características ecográficas del NT, el tamaño del NT y el número de punciones realizadas durante la BACAF.

Se tomó como fuente primaria de información el sistema de comunicación y archivado de imágenes institucional (Synapse), cuya información fue consignada en el software REDCap con posterior análisis en el paquete estadístico SPSS versión 21.

Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y relativo en forma de porcentaje. Las variables cuantitativas se presentan como media y valores extremos.

Se consideró diferencia estadísticamente significativa aquella con p menor o igual a 0.05. Para identificar diferencias en las variables continuas se utilizó la prueba t de student para varianzas iguales y se empleó la prueba de Levene para confirmar la igualdad de varianzas. Para determinar diferencias en las variables cualitativas o categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y para las variables cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba de Fisher.

Para la evaluación del rendimiento diagnóstico de las las escalas ecográficas TIRADS y ATA, se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), así como razón de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-), teniendo como estándar de oro el análisis de forma independiente con la clasificación citológica Bethesda ($n=723$) y la confirmación patológica de malignidad en los pacientes intervenidos quirúrgicamente ($n= 151$).

Para fines de los cálculos correspondientes con el rendimiento diagnóstico, se consideró ecografía positiva -sospechoso de malignidad- el obtener un resultado ecográfico TI-RADS 4 y 5 así como ATA de sospecha intermedia y de alta sospecha (ATA 4 y 5, respectivamente).

Adicionalmente, se analizó de manera aislada, el rendimiento diagnóstico específico para las categorías ecográficas que representan alto riesgo de malignidad de forma independiente (TI-RADS 4 y 5, ATA 4 –sospecha intermedia- y ATA 5 –alta sospecha-).

De igual manera, y en relación con el estándar de oro, se consideró citología sospechosa de malignidad -positiva- a Bethesda IV, V y VI, en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica se consideró positivo todo reporte de patología maligna y pre-maligna.

Se calcularon adicionalmente los valores del área bajo la curva y se realizaron las gráficas de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic, por sus siglas en inglés). Para identificar la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre las curvas ROC se utilizó el test de DeLong's.

Se realizó seguimiento a 18 meses de los pacientes incluidos y que fueron llevados a intervención quirúrgica, con el objetivo de caracterizar en este subgrupo el rendimiento diagnóstico de la ecografía en función de la patología -verdadero estándar de oro-.

De igual manera y teniendo como subgrupo adicional los pacientes con resultado insatisfactorio en el BACAF -Bethesda I-, se analizó la probabilidad de presentar una muestra insatisfactoria acorde con el tamaño del NT y el número de punciones realizadas en la BACAF.

3.Resultados

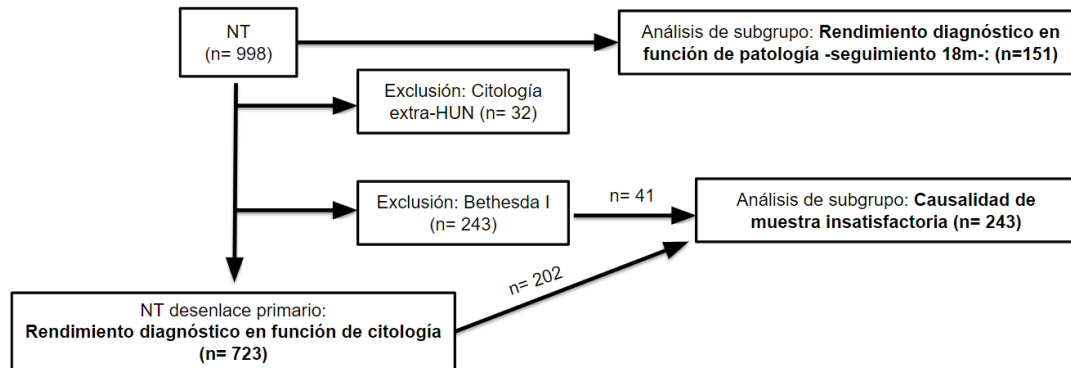
3.1 Características generales

Se incluyeron 667 pacientes con información de 998 NT sometidos a BACAF. El resultado de la citología de 32 NT no fue procesado en el Hospital Universitario Nacional, por lo que fueron excluidos del estudio. Para el análisis del rendimiento diagnóstico de la ecografía - desenlace primario-, se excluyeron 243 NT por tener muestra insatisfactoria (Bethesda I), sin embargo este subgrupo fue incluido en el análisis de causalidad de muestra insatisfactoria que corresponde a objetivo secundario del estudio.

Para el desenlace primario se incluyeron 723 NT con citología, procedentes de 608 pacientes, con una media de edad de 51.34 años (Desviación estándar 13.8 años) y una proporción de mujeres 88% y 12% hombres. El 49% de las punciones se realizaron en el lóbulo tiroideo derecho, el 5% en el istmo tiroideo, el 45% en el lóbulo izquierdo y el 1% en lóbulo piramidal.

En seguimiento hasta Octubre de 2021 -18 meses posterior a finalizado periodo de inclusión de pacientes-, se operaron en el Hospital Universitario Nacional de Colombia 151 pacientes, de los cuales 84 tuvieron patología maligna (Ilustración 1).

Ilustración 1: Flujograma de pacientes incluidos. NT= Caso de nódulo tiroideo. HUN= Hospital Universitario Nacional de Colombia.



3.2 Rendimiento diagnóstico

Los casos de NT fueron analizados acorde a su clasificación ecográfica TI-RADS y ATA (se asignó con fines de registro de información el número 1 a los casos ATA benigno, 2 a los ATA de muy baja sospecha, 3 a los casos de baja sospecha, 4 a la sospecha intermedia y 5 a la categoría ATA de alta sospecha), encontrando la distribución según citología y patología -en el subgrupo de pacientes operados- que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Distribución de casos de NT según TI-RADS y ATA, teniendo como comparador sistema citológico Bethesda y reporte de patología.

| DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE NT SEGÚN TI-RADS Y ATA COMPARADO CON CITOLOGÍA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------|---------|---------------|---------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----|-------|------------------|------|-----|-----|-----|-----|------------------|------|-----|-----|------|-----|------------------|-----|-----|-----|------|------|----|-------|
| TI-RADS | 1 (n=22, 2.2%) | | | | | | 2 (n=55, 6%) | | | | | | 3 (n=262, 27%) | | | | | | 4 (n=436, 45%) | | | | | | 5 (n=191, 20%) | | | | | | NC | Total |
| Bethesda | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | | |
| n | 7 | 14 | 0 | 0 | 0 | 1 | 14 | 38 | 2 | 0 | 1 | 0 | 60 | 163 | 21 | 9 | 8 | 1 | 117 | 202 | 30 | 21 | 46 | 20 | 45 | 19 | 19 | 8 | 42 | 58 | 0 | 966 |
| %/categoría | 31.8 | 63.6 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 4.5 | 25.5 | 69.1 | 3.6 | 0.0 | 1.8 | 0.0 | 22.9 | 62.2 | 8.0 | 3.4 | 3.1 | 0.4 | 26.8 | 46.3 | 6.9 | 4.8 | 10.6 | 4.6 | 23.6 | 9.9 | 9.9 | 4.2 | 22.0 | 30.4 | 0 | |
| ATA | 1 (n=9, 0.9%) | | | | | | 2 (n=60, 6.3%) | | | | | | 3 (n=289, 30.2%) | | | | | | 4 (n=408, 42.7%) | | | | | | 5 (n=190, 19.9%) | | | | | | NC | Total |
| Bethesda | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | I | II | III | IV | V | VI | | |
| n | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 47 | 2 | 0 | 2 | 1 | 72 | 173 | 26 | 9 | 8 | 1 | 108 | 186 | 24 | 20 | 47 | 23 | 46 | 21 | 20 | 8 | 40 | 55 | 10 | 966 |
| %/categoría | 31.8 | 63.6 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 4.5 | 25.5 | 69.1 | 3.6 | 0.0 | 0.0 | 1.8 | 22.9 | 62.2 | 8.0 | 3.4 | 3.1 | 0.4 | 26.8 | 46.3 | 6.9 | 4.8 | 10.6 | 4.6 | 23.6 | 9.9 | 9.9 | 4.2 | 22.0 | 30.4 | 10 | |
| DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE NT SEGÚN TI-RADS Y ATA COMPARADO CON PATOLOGÍA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TI-RADS | 1 (n=0, 0.0%) | | 2 (n=2, 1.3%) | | 3 (n=30, 19.8%) | | 4 (n=61, 40.4%) | | 5 (n=58, 38.4%) | | NC | Total | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PATOLOGÍA | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| n | 0 | 0 | 2 | 0 | 28 | 2 | 35 | 26 | 2 | 56 | | 151 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| %/categoría | 0 | 0 | 100 | 0 | 93 | 7 | 57 | 43 | 3 | 97 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ATA | 1 (n=0, 0.0%) | | 2 (n=2, 1.3%) | | 3 (n=35, 23.2%) | | 4 (n=60, 39.7%) | | 5 (n=49, 32.5%) | | NC | Total | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PATOLOGÍA | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | BENIGNO | MALIGNO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| n | 0 | 0 | 2 | 0 | 30 | 5 | 29 | 31 | 5 | 44 | | 151 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| %/categoría | 0 | 0 | 100 | 0 | 86 | 14 | 48 | 52 | 10 | 90 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

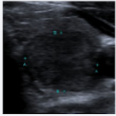
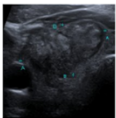
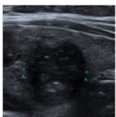
La mayoría de los pacientes fueron clasificados como TI-RADS 4 (45%) y ATA de sospecha intermedia (42.7%). Es de resaltar que 10 de los casos de NT (1%) se consideraron no clasificables según ATA, 9 de los cuales fueron catalogados como TI-RADS 4 y 1 como TI-RADS 3, todos con reporte citológico benigno.

En 181 pacientes, se documentaron 215 nódulos (29% de los NT incluidos en análisis de desenlace primario) con resultado citológico positivo (Bethesda IV, V o VI).

Por otra parte, en seguimiento a 18 meses, fueron operados en el Hospital Universitario Nacional de Colombia un total de 151 pacientes, de los cuales 84 tenían patología maligna y 67 patología benigna.

Se analizó la caracterización ecográfica de dichos pacientes identificando diferencia estadísticamente significativa sugestiva de malignidad cuando el NT es hipoecoico, más alto que ancho, de márgenes no lisos (con extensión extra-tiroidea, lobulados o pobremente definidos) y con presencia de focos ecogénicos puntiformes; por su parte, se demostró diferencia estadísticamente significativa y sugestiva de benignidad cuando el NT es hiper-isoecoico, más ancho que alto y sin calcificaciones asociadas. No se identificó diferencia estadísticamente significativa al analizar de manera comparativa la composición ecográfica del NT -sólido vs mixto- en pacientes con patología benigna y maligna (Tabla 2).

Tabla 2: Caracterización ecográfica de pacientes operados.

| Características ecográficas en pacientes operados (n= 151) | | PATOLOGÍA | | | | Valor p | Ejemplo categoría riesgo |
|---|------------------------------|-----------|----------|---------|--------|---------|--|
| | | BENIGNO | % | MALIGNO | % | | |
| | | n = 67 | % = 100% | 84 | 100% | | |
| Composición | Mixto | 3 | 4.48% | 1 | 1% | 0.21 |  |
| | Sólido | 64 | 95.52% | 83 | 99% | | |
| Ecogenicidad | Hiper / Isoecoico | 44 | 65.67% | 13 | 15.48% | <0.001 | |
| | Hipoecoico | 22 | 32.84% | 69 | 82.14% | | |
| | Muy hipoecoico | 1 | 1.49% | 2 | 2.38% | | |
| Forma | Más alto que ancho | 1 | 1% | 17 | 20% | < 0.001 | |
| | Más ancho que alto | 66 | 99% | 67 | 80% | | |
| Márgenes | Extensión extra-tiroidea | 0 | 0% | 10 | 11.90% | < 0.001 |  |
| | Liso | 67 | 100.00% | 54 | 64.29% | | |
| | Lobulado / irregular | 0 | 0% | 11 | 13.10% | | |
| | Pobremente definido | 0 | 0% | 9 | 10.71% | | |
| Calcificaciones | Calcificaciones en anillo | 4 | 6% | 5 | 6% | < 0.001 |  |
| | Focos ecogénicos puntiformes | 11 | 16% | 51 | 61% | | |
| | Macrocalcificaciones | 4 | 6% | 7 | 8% | | |
| | Ninguno | 48 | 72% | 21 | 25% | | |

En los pacientes operados, el carcinoma más frecuente fue el papilar (96%) y la lesión benigna más frecuente fue el adenoma tiroideo (51%) (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de patología.

| Patología | n | % |
|---|----|-----|
| Benigno | | |
| Adenoma (Hurthle, folicular, oncocítico) | 34 | 51 |
| Bocio (coloide, multinodular) | 23 | 34 |
| Tiroitidis linfocítica crónica | 10 | 15 |
| Total | 67 | 100 |
| Maligno y Pre-maligno | | |
| Carcinoma medular | 1 | 1 |
| Carcinoma oncocítico | 1 | 1 |
| Carcinoma papilar | 81 | 96 |
| NIFTP (pre-maligno) | 1 | 1 |
| Total | 84 | 100 |

Se calculó el rendimiento diagnóstico de TI-RADS y ATA teniendo como estándar de oro la clasificación citológica Bethesda y la confirmación patológica de malignidad en los pacientes intervenidos quirúrgicamente (Tablas 4 y 5). El rendimiento diagnóstico de ambas escalas ecográficas es muy similar y los valores de AUC son prácticamente idénticos. Las gráficas del área bajo la curva para TI-RADS, ATA y Bethesda se muestran en las ilustraciones 2 y 3.

Tabla 4: Rendimiento diagnóstico de TI-RADS, ATA y Bethesda.

| Estándar de oro: CITOLOGÍA (Bethesda): n=723 | | | | | | | |
|--|--------------|---------------|------|------|------|------|------|
| Test Comparador | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | LR+ | LR- | AUC |
| TI-RADS | 0.91 | 0.47 | 0.42 | 0.92 | 1.71 | 0.20 | 0.63 |
| ATA | 0.90 | 0.51 | 0.43 | 0.92 | 1.82 | 0.20 | 0.64 |
| Estándar de oro: PATOLOGÍA: n=151 | | | | | | | |
| Test Comparador | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | LR+ | LR- | AUC |
| TI-RADS | 0.98 | 0.45 | 0.69 | 0.94 | 1.77 | 0.05 | 0.71 |
| ATA | 0.89 | 0.49 | 0.69 | 0.79 | 1.76 | 0.22 | 0.71 |
| Bethesda | 0.82 | 0.85 | 0.87 | 0.79 | 5.50 | 0.21 | 0.83 |

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; LR: Likelihood ratio (razón de verosimilitud); AUC: Área bajo la curva.

Tabla 5: Rendimiento diagnóstico de categorías de alto riesgo TI-RADS 5 y ATA de alta sospecha (ATA 5).

| CITOLOGÍA (Bethesda) | | | | | | |
|-----------------------|--------------|---------------|------|------|-------|------|
| Comparador | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | LR+ | LR- |
| TI-RADS 5 | 0.50 | 0.93 | 0.74 | 0.81 | 6.72 | 0.54 |
| ATA 5 (alta sospecha) | 0.48 | 0.92 | 0.72 | 0.81 | 5.94 | 0.57 |
| PATOLOGÍA | | | | | | |
| Comparador | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN | LR+ | LR- |
| TI-RADS 5 | 0.67 | 0.97 | 0.97 | 0.70 | 22.33 | 0.34 |
| ATA 5 (alta sospecha) | 0.52 | 0.93 | 0.90 | 0.58 | 7.02 | 0.51 |

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; LR: Likelihood ratio (razón de verosimilitud).

Ilustración 2: Gráfica de curva ROC para TI-RADS y ATA, con respecto a citología Bethesda como estándar de oro.

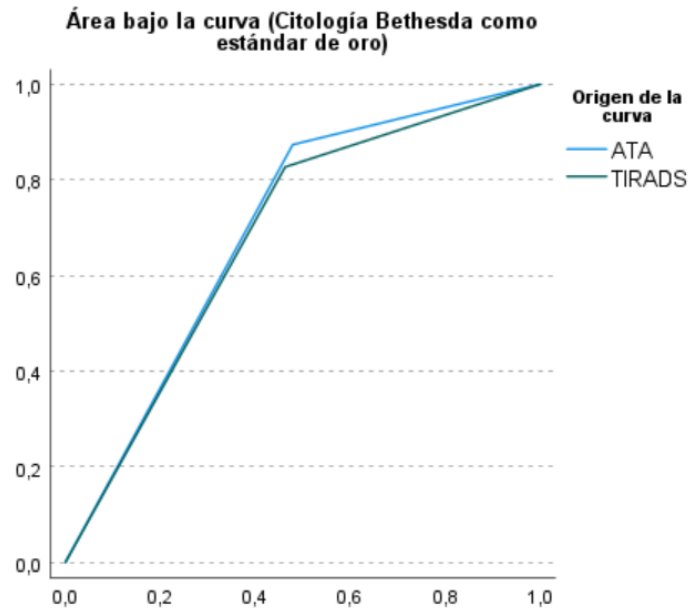
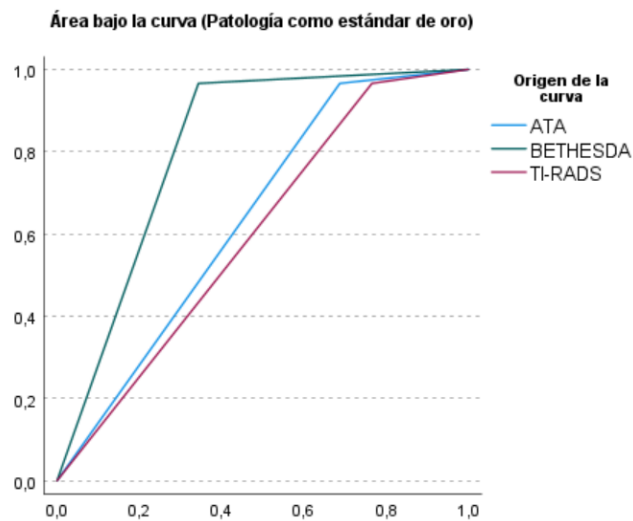


Ilustración 3: Gráfica de curva ROC para TI-RADS, ATA y BETHESDA, con respecto a la patología como estándar de oro.



Cuando se comparan las escalas ecográficas, TIRADS y ATA, y la citología con respecto al estudio de patología del espécimen posquirúrgico como estándar de oro, el rendimiento diagnóstico de la citología parece ser superior al de las escalas ecográficas de TIRADAS y ATA, sin embargo, los valores de p obtenidos del análisis comparativo de TI-RADS, ATA y Bethesda, mediante sus áreas bajo la curva, no demuestran diferencias estadísticamente significativas, lo que puede explicarse por el tamaño de muestra (Tabla 6).

Tabla 6: Valor p en análisis comparativo del para área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para TI-RADS, ATA y Bethesda.

| Análisis comparativo | Valor p | |
|----------------------|-----------|-----------|
| | Citología | Patología |
| TI-RADS vs ATA | 0.47 | 0.49 |
| TI-RADS vs Bethesda | - | 0.22 |
| ATA vs Bethesda | - | 0.22 |

3.3 Análisis de causalidad de muestra insatisfactoria (Citología Bethesda I)

De igual manera, en el subgrupo de pacientes de causalidad de muestra insatisfactoria como desenlace secundario, se identificó que la mayoría de los casos Bethesda I, no tenía indicación de realización de BACAF (80.5% según criterios TI-RADS y 57% según criterios ATA).

No se identificó relación estadísticamente significativa entre el número de punciones realizadas en la BACAF y el obtener un resultado insatisfactorio en la citología.

Por su parte, se determinó que existe una diferencia estadísticamente significativa al momento de comparar el tamaño del NT en los casos Bethesda I (14.33mm -4.3 a 77mm) con respecto a los casos con resultado diferente a Bethesda I (23.46mm -5 a 95mm-), con valor de $p < 0.001$. Dicha diferencia se hace no significativa al analizar el subgrupo de casos de NT con indicación de biopsia según TI-RADS y desenlace Bethesda I vs desenlace diferente a Bethesda I, con valor de p de 0.3686 (Tabla 7).

Tabla 7: Análisis de subgrupo: Causalidad de muestra insatisfactoria.

| Criterio | Bethesda I (n= 41) | Diferente a Bethesda I (n= 202) | p |
|----------|-----------------------------------|---------------------------------|--------|
| | # Punciones (%) | | |
| 1 | 24.40% | 23.79% | 0.458 |
| 2 | 73.20% | 74.27% | |
| 3 o + | 2.40% | 1.94% | |
| Criterio | Tamaño (media en mm con extremos) | | p |
| Total | 14.33 (4.3 - 77) | 23.46 (5 - 95) | <0.001 |

4. Discusión

El presente estudio incluyó 998 casos de NT, de los cuales 723 fueron analizados en función del desenlace primario (rendimiento diagnóstico de la ecografía para la detección de malignidad en NT con respecto a clasificación citológica Bethesda), determinando sensibilidad y especificidad para TI-RADS de 91% y 47% respectivamente, y para ATA de 90% y 51% respectivamente, sin identificar diferencias estadísticamente significativas al analizar el área bajo la curva del rendimiento diagnóstico de ambas clasificaciones ecográficas (valor p de 0.47).

De los 723 NT incluidos en el desenlace primario, en seguimiento a 18 meses, el 21% fue sometido a manejo quirúrgico en el Hospital Universitario Nacional de Colombia. En dicho subgrupo se analizó el rendimiento diagnóstico de TI-RADS y ATA en función de la patología como estándar de oro, determinando sensibilidad y especificidad para TI-RADS de 98% y 45% respectivamente, y para ATA de 89 % y 49% respectivamente, sin identificar diferencias estadísticamente significativas al analizar el área bajo la curva del rendimiento diagnóstico de ambas clasificaciones ecográficas (valor p de 0.49).

Al respecto, es variable la información disponible en la literatura, planteándose que el rendimiento diagnóstico de cada clasificación ecográfica puede variar en función del grupo poblacional analizado; por citar algunos ejemplos, en el 2019, Gao et.al identificaron que en población China la clasificación TI-RADS ofrece mejor especificidad que ATA y KWAK-TIRADS, sin embargo por su mayor sensibilidad, plantean que ATA presenta mejor rendimiento diagnóstico global y mayor área bajo la curva (14).

Por su parte, Murat et.al, analizaron de manera comparativa diferentes escalas ecográficas en población de Turquía, identificando tasa de detección de 59.93% para TI-RADS, 55.20% para ATA y 51.25% para EU-TIRADS, sin aparentes diferencias significativas (15).

En Población Colombiana pocos estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico ecográfico para detectar malignidad en nódulos tiroideos. El estudio más representativo fue realizado en 2018 en la ciudad de Bogotá por Gutiérrez et.al, quienes incluyeron 271

pacientes con NT sometidos BACAF, en quienes se analizó el rendimiento diagnóstico de cada criterio ecográfico (p.ej microcalcificaciones, composición, etc), sin reportar el rendimiento diagnóstico global de la ecografía ni de las clasificaciones predictivas de malignidad existentes (16).

A nuestro conocimiento, el presente es el primer estudio realizado en Colombia que evalúa de manera comparativa el rendimiento diagnóstico de las escalas ecográficas TI-RADS y ATA para la detección de malignidad en nódulo tiroideo teniendo como estándar de oro la citología y la patología.

En nuestro estudio el 1% de los NT no fue clasificable mediante ATA, aspecto que debe ser considerado al momento de seleccionar la escala ecográfica a utilizar en cada institución. Con el objetivo de reducir esta incertidumbre diagnóstica se sugiere preferir la utilización de TIRADS.

Adicionalmente, según como se describió en la Tabla 5, se analizó de manera aislada, el rendimiento diagnóstico de las categorías ecográficas que representan alto riesgo de malignidad, identificando alta especificidad para TI-RADS 5 y ATA de alta sospecha (ATA 5), comparable a la de la clasificación citológica Bethesda -con respecto a la patología-, sin diferencia estadísticamente significativa, hallazgo no previamente descrito en la literatura y que representa una gran importancia clínica al analizar casos de pacientes con NT de alta sospecha ecográfica (TI-RADS o ATA de alta sospecha), con resultado citológico Bethesda sugestivo de benignidad o no diagnóstico (categorías 1, 2 y 3), escenario de potencial discordancia radio-citológica, en el que puede darse mayor peso a la especificidad de la alta sospecha ecográfica al momento de definir la conducta terapéutica y el eventual manejo quirúrgico a realizar.

Se reconoce como una de las limitantes del presente estudio el tener una alta proporción (25%) de casos Bethesda I –muestra citológica insatisfactoria fruto del BACAF-, que en parte obedece a la realización de la totalidad de las biopsias solicitadas al servicio de Radiología, incluyendo lesiones quísticas y de pequeño tamaño, por lo que se decidió realizar análisis de subgrupo de dichos casos, con el objetivo de identificar los factores relacionados con la BACAF que pueden asociarse con el tener una citología insatisfactoria. De manera llamativa se identificó asociación entre el no cumplir umbral de tamaño para indicación de realización de BACAF según TI-RADS y el presentar desenlace Bethesda I. Al respecto se encontró diferencia estadísticamente significativa al momento de comparar el tamaño del NT en los casos Bethesda I (14.33mm -4.3 a 77mm-) con respecto a los casos con resultado diferente a Bethesda I (23.46mm -5 a 95mm-), con valor de p de

<0.001; diferencia que se hace no significativa al excluir los casos Bethesda I que no tienen indicación de biopsia según TI-RADS y comparar con respecto a los casos con desenlace diferente a Bethesda I.

De igual manera se demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el número de punciones y el obtener un desenlace Bethesda I.

En la literatura, diferentes autores han intentado establecer las potenciales causas o asociaciones que explican el tener una muestra indeterminada (Bethesda I), sin determinar en la mayoría de los casos con claridad una potencial justificación. Uno de los artículos más relevantes al respecto fue publicado recientemente por Borges et. al, quienes encontraron relación estadísticamente significativa entre los nódulos menores a 1 cm y el desenlace citológico de Bethesda no diagnóstico (Bethesda I). Sin embargo, en dicha publicación, encontraron también relación entre tener nódulo menor de 1 cm y presentar categoría Bethesda sospechosa para malignidad (Bethesda V), hallazgo que atribuyen a la probable indicación de realización de biopsia en nódulos pequeños cuando las características ecográficas y/o clínicas son consideradas de alta sospecha (17).

5. Conclusiones

- La estratificación ecográfica del riesgo de malignidad mediante clasificaciones ACR TI-RADS 2017 y ATA-2015 tiene buen rendimiento diagnóstico con respecto a la citología mediante sistema Bethesda (sensibilidad y especificidad para TI-RADS de 91% y 47%, y para ATA de 90% y 51% respectivamente), y con respecto a la patología en los pacientes operados (sensibilidad y especificidad para TI-RADS de 98% y 45%, y para ATA de 89 % y 49% respectivamente), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas clasificaciones ecográficas.

- En el presente estudio, el 1% de los NT se consideraron no clasificables mediante ATA, aspecto que puede ayudar a seleccionar la clasificación TI-RADS sobre ATA, según las consideraciones de cada institución.

- La alta especificidad de las categorías TI-RADS 5 y ATA de alta sospecha, comparable a la del sistema Bethesda, hallazgo no previamente descrito en la literatura, contribuye al enfoque terapéutico de los pacientes con discordancia radio-citológica, (alta sospecha ecográfica con citología negativa), en quienes podría plantearse indicación quirúrgica. Este hallazgo amerita caracterización en estudios diseñados para tal fin y en otros grupos poblacionales.

- El desenlace citológico Bethesda I -insatisfactorio- se relaciona de manera estadísticamente significativa con el tamaño del NT, siendo más frecuente cuando no se cumplen las categorías de umbral de indicación de BACAF según TI-RADS.

No hay relación entre el desenlace citológico Bethesda I -insatisfactorio- y el número de punciones realizadas durante la BACAF.

Bibliografía

1. Román-González A, Restrepo Giraldo L, Alzate Monsalve C, Vélez A, Gutiérrez Restrepo J. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 18 de febrero de 2013 [citado 20 de septiembre de 2021];26(2):Pág. 197-206. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/14371>
2. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955 Oct;15(10):1270–80.
3. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994 Aug 22;154(16):1838–40.
4. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;22(6):901–11.
5. Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ, et al. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med* 1984; 144:474.
6. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):879–88.
7. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121:197.
8. Tessler F, Middleton W, Grant E, Hoang J, Berland L, Teefey S et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology.* 2017;14(5):587-595.
9. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y et al. 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;26(1):1-133.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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; 26:1.

11. Mair S, Dunbar F, Becker PJ, Du Plessis W. Fine needle cytology--is aspiration suction necessary? A study of 100 masses in various sites. *Acta Cytol* 1989; 33:809.

12. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159.

13. Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346.

14. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*. 2019;64(1):90-96.

15. Koc A, Adıbelli Z, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *European Journal of Radiology*. 2020;133:109390.

16. Gutiérrez C, Gutiérrez M. Rendimiento de la ecografía para el diagnóstico final de malignidad del nódulo tiroideo, en una IPS de Bogotá, Colombia. Repositorio institucional Universidad del Rosario [Internet]. 2018 [cited 13 January 2022]; Available from: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/18374/Gutie%CC%81rrezBustamante-Catalina-2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

17. Borges F, Camilo-Júnior D, Xavier-Júnior J. Thyroid nodules 1 cm or less are related to Bethesda System nondiagnostic and suspicious for malignancy categories. *Cytopathology*. 2020;32(1):45-49.