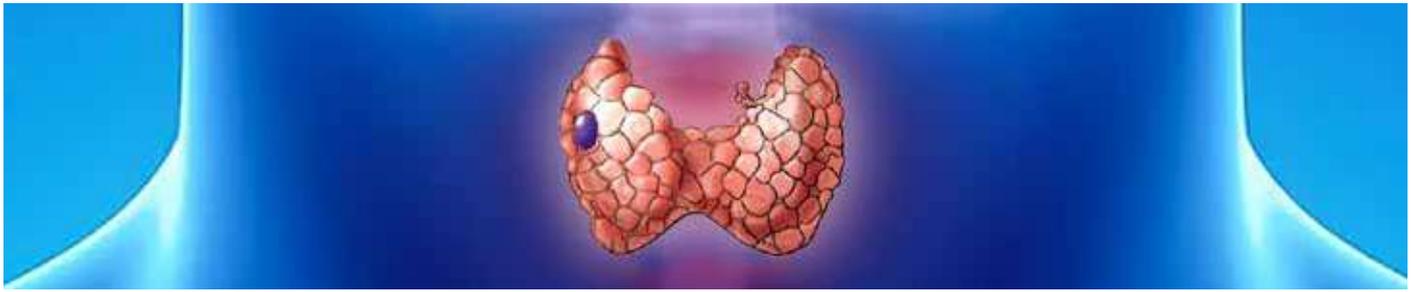


Revisión bibliográfica



Niveles de TSH y riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos categoría IV Bethesda

TSH levels and risk of malignancy in patients with category IV Bethesda thyroid nodules

Renata Lucía Aguirre Fierro¹; Paola Ximena Dalgo Aguilar¹;
Fernando Javier Serrano Tamay¹

1 Carrera de Bioquímica y Farmacia, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador

Fecha recepción: 25-05-2021

Fecha aceptación: 17-07-2021

Fecha publicación: 20-08-2021

Resumen

El presente trabajo constituye una amplia recopilación bibliográfica de estudios sobre el funcionamiento y regulación de la hormona estimulante de tiroides (TSH). El objetivo de esta investigación fue correlacionar los niveles de TSH y el riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos categoría IV Bethesda. El conocimiento de la concentración de TSH podría facilitar el descarte de cáncer de tiroides, al acompañarlo con un análisis citológico realizado por medio de punción por aspiración con aguja fina (PAAF). A partir de los artículos analizados, se considera que existe una tendencia en el aumento de la concentración de TSH, ante la presencia de un nódulo maligno, mas no es concluyente como un marcador predictivo, por lo que el acompañamiento de pruebas complementarias es necesario para una correcta catalogación de malignidad en el sistema Bethesda.

Abstract

The following thesis consists of a broad compilation of research on the operation and regulation of the thyroid stimulating hormone (TSH). The objective of this research is to correlate the levels of TSH and malignancy risk in patients with thyroid nodules category IV Bethesda. Knowledge of the concentration of TSH along with a cytologic analysis through the Fine Needle Aspiration process (FNA) could facilitate the dismiss of thyroid cancer. In the articles considered for this research, it was found that there is a tendency on the increase of TSH concentration in the presence of a tumor. However, this tendency is not accurate enough to solely use as a predictor. Therefore, additional testing is required in order to properly classify malignancy in the Bethesda System.

PALABRAS CLAVE:

Tiroides, TSH, Bethesda, cáncer de tiroides.

KEYWORDS:

Thyroid, TSH, Bethesda, Thyroid Cancer

E-mail: renataaguirref@gmail.com

ORCID iD: 0000-0001-8696-6890

INTRODUCCIÓN

Entre los sistemas más importantes del organismo humano se encuentra el sistema endócrino, el cual está implicado en el funcionamiento de varias glándulas y órganos, entre los principales se encuentran hipófisis, la tiroides y la paratiroides. Una de las funciones más importantes de la hipófisis es la producción de la hormona estimulante de tiroides (TSH), cuya secreción, a su vez, es controlada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Juntas se encargan de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas que se encuentran implicadas en acciones subsecuentes sobre los tejidos efectores como el crecimiento, conducta, desarrollo neuronal, reproducción, mantenimiento de la homeostasis e, incluso, el equilibrio de la presión arterial ⁽¹⁾.

La TSH es una glucoproteína que es encargada de la formación de hormonas tiroideas, ya que regula el transporte de yodo desde la sangre hacia las células y folículos tiroideos ⁽²⁾. Las hormonas tiroideas activas producidas son la triyodotironina (T3) y la tetrayodotironina o tiroxina (T4), además de una forma libre de la T4 conocida como TL4, las cuales circulan en el torrente sanguíneo. La concentración de TSH guarda una relación logarítmica/lineal con la concentración de tiroxina libre (TL4) y la función del tiroides puede ser valorada por la determinación de TSH o/y de T4L ⁽³⁾.

El conocimiento de la concentración de estas hormonas es esencial para el diagnóstico bioquímico de patologías asociadas al funcionamiento metabólico del paciente, ya que es el principal regulador de los estados fisiológicos y morfológicos de la tiroides (Santiago-Peña, 2019). Una secreción inadecuada de TSH puede darse cuando la función hipotálamo-hipofisiaria no es normal, ya sea por interferencias ocurridas o por distintas situaciones fisiopatológicas como, por ejemplo, cuando existe la presencia de un tumor precursor, el cual es responsable de la hipersecreción de T3 y T4 ⁽⁴⁾.

El cáncer de tiroides es la enfermedad endócrina más común y se asocia a un crecimiento excesivo o deformación de las células, ya sea por alguna mutación o por algún factor genético. Existen algunos tipos de cáncer tiroideo: papilar, folicular, medular y de células de Hürtle, los cuales, además, pueden ser identificados mediante análisis histológicos de tejidos realizados por punción por aspiración de aguja fina (PAAF) ⁽³⁾. Esta técnica no invasiva cuenta con una clasificación conocida como "Clasificación Bethesda", en la que se establecen seis categorías diagnósticas, indicando en cada una su riesgo de malignidad, además del manejo y tratamiento adecuado para el paciente ⁽²⁾.

En el grupo de riesgo intermedio de la clasificación Bethesda, se encuentra el nivel IV, en el que Cibas y Ali ⁽⁵⁾ explican que se presenta abundante celularidad folicular de patrón microfoliular y escaso coloide. Sus características citológicas pueden corresponder a un carcinoma folicular, destacando que solamente un 2% de las lesiones serán malignas. Junto con la PAAF y su clasificación, actualizada en el año 2017, y las pruebas bioquímicas acompañadas para poder corroborar o descartar esta patología, la TSH puede servir como un marcador de ayuda para correlacionar sus niveles con el riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos categoría IV Bethesda.

El cáncer de tiroides ha tenido un incremento significativo a nivel mundial, destacando una alta incidencia y una mortalidad muy baja. Según la Agencia Internacional de Registro de Cáncer (IARC), se reconoce que, a nivel global, existen aproximadamente 586 602 pacientes afectados. La situación de

América Latina y el Caribe destaca un total de 63 368 casos, siendo Brasil el país más afectado (48.3%), seguido de México (17.7%), Colombia (8.4%), Argentina (6.5%), Perú (4.2%) y Ecuador (2.7%) ⁽⁶⁾.

En Ecuador existe una institución de derecho privado denominada Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), que realiza el control en la comunidad y cuenta con un departamento de Registro de Tumores dividido por provincias que contribuye en el desarrollo de la investigación del cáncer ⁽⁷⁾. Esta se encarga de llevar los registros con el propósito de conocer su incidencia y las tendencias temporales que se presentan en diferentes localizaciones anatómicas ⁽⁸⁾.

Se habla del cáncer de tiroides por ser uno de los que más ha incrementado en los últimos años a nivel global, motivo por el cual los avances investigativos se han inclinado a encontrar alternativas que puedan ser útiles en el diagnóstico y en la detección temprana de esta patología.

DESARROLLO

1. Glándula tiroides

Alrededor de la tercera a quinta semana de gestación, ocurre la aparición de la glándula tiroides. Se origina a partir de las células epiteliales en la línea media del suelo de la faringe, sufre un engrosamiento y va dando lugar al tejido. Esta glándula está formada por dos lóbulos conectados por un istmo, y se encuentra rodeada de delgados músculos, mencionando el platismo como uno de los más importantes a tomar en cuenta al momento de cirugía. La irrigación de esta glándula está dada por múltiples arterias y venas que tienen una clasificación dependiendo de su número, función y profundidad. La arteria tiroidea superior es la más importante, ya que es la primera ramificación de la arteria carótida externa, y a partir de esta se derivan el resto, junto con las venas implicadas subsecuentemente. La vascularización tiroidea es una de las más irrigadas y mantiene una relación con los ganglios linfáticos dependientes del tiroides, ya que se originan en el interior de la glándula formando un plexo subangular y acompañan a las venas en el drenaje linfático ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

La glándula tiroides es encargada de sintetizar, almacenar y producir hormonas implicadas en el mantenimiento del equilibrio homeostático corporal del organismo y del funcionamiento metabólico. La hipófisis ejerce acción sobre todas las glándulas y en la tiroides se encarga de la secreción de la hormona estimulante de tiroides (TSH), que es la precursora de las hormonas principales de la glándula (triyodotironina T3 y tetrayodotironina T4). Esta síntesis, depende también de la capacidad de captación de yodo por medio de la glándula, por lo que existen requerimientos de ingesta diaria de este mineral, que se basan en 100-200 ug/día en un adulto sano y su concentración influye en múltiples procesos metabólicos ⁽²⁾.

2. Fisiología de la hormona estimulante de tiroides (TSH)

La hormona estimuladora de la tiroides (TSH) se encuentra implicada en procesos como regulación y organización de glucoproteínas, captación de yodo y metabolismo en la síntesis de producción de hormonas tiroideas. Su secreción es controlada a su vez por la hormona liberadora de la tirotrópina (TRH) y ambas son producidas por la hipófisis anterior, a través de sus células tirotrópicas en respuesta a factores hipotalámicos. La hormona estimulante de tiroides llega a los receptores del epitelio folicular tiroideo, hace que estos se activen y se une

a la proteína G, provocando un aumento en la concentración intracelular de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que actúa como mensajero biológico e impulsa el crecimiento tiroideo, junto con la síntesis y secreción de T3 y T4 ⁽²⁾.

Las células epiteliales foliculares tiroideas, convierten la tiroglobulina en T4 y en menor medida en T3. Ambas son secretadas hacia la circulación sistémica, donde se unen a proteínas plasmáticas circulantes como la globulina de unión a la tiroxina y la transtiretina para transportarlas a los tejidos periféricos. Estas proteínas de unión tienen como función mantener la concentración sérica libre de T3 y T4 en pequeños valores para asegurar que estén disponibles de inmediato en los tejidos. Cuando se encuentran en circulación, la mayor parte de la T4 sufre una desyodación a T3, siendo esta la que tiene mayor afinidad en los receptores, por su actividad. Ambas hormonas son biológicamente activas y están compuestas por dos anillos bencénicos, unidos por un puente de oxígeno, que se diferencian en que la T4 cuenta con una molécula más de yodo ⁽²⁾.

En los últimos años, a través de mecanismos de clonación, se han identificado dos tipos distintos de receptores que tienen contacto con las hormonas cuando estas ingresan a la célula, son conocidos como (TRa y TRb), y se encuentran codificados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente ⁽¹⁰⁾. Por medio de estos receptores, la TSH produce la activación de adenilciclasa-AMPc- proteína-kinasa A, que origina la captación yodo vía transcripción del cotransportador Na/I.

En la síntesis de hormonas forman parte varios sistemas, de los que destaca el simportador Na⁺/I, conocido como NIS, que transporta dos iones de sodio, junto con un ión de yodo, en el que se utiliza el gradiente de Na⁺ para la translocación ascendente de I⁻ en contra de su gradiente electroquímico ⁽¹¹⁾. La función de la TSH en este proceso es regular en cuanto a la transcripción y síntesis de NIS, además, su actividad se da mediante mecanismos transcripcionales.

Un desbalance en la captación de yodo puede originarse por la influencia de factores ambientales o genéticos, y, por ende, estos ciclos y sistemas normalizados no van a captar la cantidad necesaria para un funcionamiento adecuado, que puede desencadenar en una alteración en los niveles hormonales de la glándula que conducen a un funcionamiento erróneo, reflejado con síntomas de alteración a nivel endócrino.

En la tabla 1, se puede observar la concentración necesaria de hormonas en una persona sana y la relación entre ellas. En ocasiones, por algún factor, puede ocurrir un descenso de concentración de T3 y T4, que estimula la liberación de la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) y, por ende, de TSH. Como consecuencia del desbalance de esta hormona, la concentración de T3 y T4 aumenta y llega a producirse una inhibición retrograda de TRH y TSH, lo cual, a su vez, provoca un aumento de tamaño hiperplásico de la glándula, conocido como bocio, que en ocasiones puede ser confundido con una neoplasia ⁽⁹⁾.

Tabla 1.- Concentración de hormonas tiroideas

HORMONA	RANGO NORMAL
TSH	0.5- 4.5 mU/L
T4	60-120 ng/dL
T3	80-200 ng/dL

Nota: (Lieberman, 2013)

3. Fisiopatología de la tiroides

Las anomalías más comunes del sistema endócrino generalmente ocurren por trastornos en la secreción de hormonas tiroideas, como la concentración de TSH, que afectan al funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC). La acción de las hormonas es pleiotrópica, por lo que su disfunción puede tener repercusión multiorgánica ⁽¹²⁾. Entre las alteraciones más comunes están el hipo e hipertiroidismo, y ambos pueden reflejarse en el desarrollo de bocio a partir de la estimulación de la glándula.

Se define al hipotiroidismo como la destrucción autoinmunitaria de la glándula ⁽¹⁾. Esta situación se debe a que los anticuerpos pueden bloquear la síntesis de hormonas por causas como: falla hipotalámica o hipofisaria, deficiencia de yodo, o en consecuencia a la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea, provocada por hipertiroidismo. La patología, se caracteriza por la existencia de concentraciones de TSH por encima del límite superior del rango de referencia, en presencia de concentraciones normales de T4 libre. Además, sus niveles de T3 y T4 sufren una disminución en su concentración y provoca síntomas, como disminución del metabolismo basal, aumento de peso sin incremento de ingesta de alimentos, intolerancia al frío, entre otros. La etiología del hipotiroidismo subclínico puede darse por mutaciones en el gen receptor de TSH, mutaciones de DUOX2, síndromes genéticos como el de Down, exposición a radiación, entre otros ⁽¹⁻¹²⁾.

El hipertiroidismo, por el contrario, refleja una sintomatología relacionada con pérdida de peso acompañado de aumento en la ingesta de alimentos, frecuencia cardíaca elevada, temblor y debilidad muscular ⁽¹⁾. En el estudio “Hipertiroidismo y patogénesis”, Martínez Sánchez ⁽¹³⁾, presentan al hipertiroidismo como un exceso de hormonas tiroideas secretada por la glándula, y añaden que la concentración de TSH puede disminuir o aumentar, dependiendo de su origen. En el caso de que sea la enfermedad de Graves la causante, es decir, que el daño sea a nivel tiroideo, la concentración de TSH disminuye por las elevadas concentraciones de T3. Si el daño es a nivel hipotálamo-hipofisario, los niveles de TSH van a verse disminuidos. En este caso, la etiología común es la enfermedad de Graves, que se genera a causa de la pérdida de la inmunotolerancia con el desarrollo de autoanticuerpos que estimulan el receptor de TSH de las células foliculares ⁽¹³⁾.

Citando a la investigación de Hernández ⁽²⁾, es importante adicionar que, “en ocasiones, alteraciones en el mecanismo de descenso embriológico pueden originar quistes tiroglisos o tejido tiroideo aberrante de la glándula” lo que puede dar como resultado, irregularidades en la producción hormonal, desde que el feto se encuentra en gestación.

1.4. Cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es catalogado como la neoplasia maligna más común del sistema endócrino y se encuentra clasificada por etapas, estadios, lugar de procedencia, tamaño de propagación, malignidad, entre otros. Puede desencadenarse por factores asociados en el desarrollo embrionario de la glándula, herencia familiar, o por mutaciones de carácter epigenético, que alteran a las células y hacen que sigan creciendo y multiplicándose rápidamente ⁽²⁾.

Entre la clasificación del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), se incluyen el cáncer papilar de tiroides (CPT), que representa actualmente el 80% de los casos, seguido del cáncer folicu-

lar de tiroides (CFT), con un 10 al 20%, y un subtipo menos frecuente, el de células de Hürtle (14). Finalmente, el tipo de cáncer producido en las células C, conocido como cáncer medular de tiroides (CMT), que representa del 5 al 10% de los casos.

1.4.1. Etiología

La Sociedad Americana del Cáncer menciona que la procedencia del cáncer de tiroides se debe a genes heredados por sus antecesores, o por alteraciones que puedan tener estos debido a algún factor que modifique la constitución celular de la glándula a lo largo de la vida. Ciertos cambios ocurridos en el ADN, a causa de genes que contiene instrucciones para controlar a las células, pueden ser los causantes de que las células se conviertan en cancerosas.

1.4.1.1. Base molecular del cáncer

El ciclo celular es la coordinación de varios procesos encargados de la duplicación y activación metabólica del material genético y de la repartición de este a través de la segregación de cromosomas hacia las células hijas. Este conjunto de procesos es conocido como la regulación intra y extracelular, y su número de divisiones son controladas por el proceso de muerte celular, conocido como apoptosis ⁽¹⁵⁾.

Este proceso se lo menciona también como una muerte celular programada, ya sea porque las células se han producido por exceso o porque forman parte de estructuras transitorias durante el funcionamiento adecuado del organismo en el que participan. Debido a factores externos, pueden existir errores en la división celular, en la que se encuentran implicados pocos o demasiados cromosomas en las células hijas ⁽¹⁶⁾.

La apoptosis presenta características morfológicas y bioquímicas, mediante las cuales las células experimentan una cascada de destrucción y son fundamentales para mantener la homeostasis celular normal. Este mecanismo requiere de genes específicos para desencadenarse o activarse, que provocan mutaciones que alteran sus funciones. La acumulación de daños en genes, cuyos productos controlan funciones esenciales para la célula, hace que no se pueda completar un correcto ciclo en la muerte celular y conduce a desencadenar lo que comúnmente se denomina célula cancerígena. Este tipo de células que forman parte de los tumores malignos presentan dos características que las distinguen de las normales: se reproducen de manera descontrolada, y son capaces de invadir y colonizar tejidos y órganos distantes en lugares donde normalmente no pueden crecer ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

El término “ambiental” subyace de cualquier defecto adquirido, causado por agentes exógenos o productos endógenos del metabolismo celular, que pueden generar compuestos prooxidantes como especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales son moléculas altamente reactivas y de vida corta. Estas se han implicado en la activación de diversas vías de señalización celular, incluida la activación del supresor de tumores p53, que puede activar la supervivencia celular y el proceso de muerte como la apoptosis, además de generar el conocido estrés oxidativo, que cuando la variedad de defensas del organismo no lo pueden controlar, altera los mecanismos y las vías de señalización ⁽¹⁹⁾.

La formación de un tumor se debe a la expansión clonal de una célula precursora que ha sido afectada por una alteración genética. Existen cuatro tipos de genes reguladores: los

protooncogenes, inhibidores del crecimiento, genes implicados en la reparación del ADN y los promotores del crecimiento. Para un funcionamiento normal de un gen, es necesaria la presencia de ambos alelos, para que pueda comportarse correctamente. La discapacidad en los genes puede predisponer a las células a mutaciones extensas en el genoma y, por ende, a la transformación neoplásica. A nivel molecular, la progresión tumoral se la asocia a diversas mutaciones acumuladas en diferentes células, que tienen la capacidad de generar subclones que se caracterizan por su capacidad de invadir, crecer, metastatizar y resistir a tratamiento ⁽⁹⁾.

1.4.2. Antecedentes

1.4.2.1. Antecedentes de cáncer de tiroides familiar

El cáncer medular de tiroides (CMT) representa del 5 al 10 % de los tipos de cáncer y aproximadamente el 25% de estos se asocian a condiciones genéticas. Esta porción es clasificada como carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF), que según la Organización Mundial en Línea de Herencia Mendeliana (OMIM por sus siglas en inglés), es catalogada como autosómica dominante con una penetrancia del 80%. El CMTF es producido por mutaciones germinales en el gen RET (locus 10q11.2) y los pacientes que son portadores tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación a su descendencia ⁽¹⁸⁾.

Cuando un paciente ha sido sometido al respectivo protocolo referente al descarte de patologías tiroideas y los resultados reflejan características referentes a CMT, es muy importante por parte del personal médico indagar en antecedentes familiares, para descartar si son parte de la herencia de esta mutación. El diagnóstico de CMTF se establece cuando existen más de 4 personas afectadas en una familia, por lo que el asesoramiento y seguimiento genético en estos pacientes se convierte en una clave para la exploración de la patología, a través de la detección del gen RET por medio de exámenes moleculares.

1.4.2.2. Irradiación cervical en la infancia

Las radiaciones electromagnéticas, como rayos X, rayos gamma y partículas, pueden ser todas cancerígenas. En los humanos existe una jerarquía de sensibilidad de los tejidos ante agentes irradiantes, la cual tiene el siguiente orden: leucemia mieloi-de aguda y crónica, seguido del cáncer de tiroides, cáncer de mama, pulmones y glándulas salivales ⁽⁹⁾.

La glándula tiroides puede ser afectada por su exposición a la radiación en algún determinado periodo de vida. Entre los grupos más vulnerables, se encuentran pacientes infantiles que han sido sometidos a radiografías, por algún tipo de tratamiento médico, o accidentalmente (exposición de tipo nuclear), en edades tempranas y también aquellos pacientes que han recibido tratamiento de radioterapia en casos de cánceres de cabeza o cuello. Los niños tienen una mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de alteración ante esta clase de exposición, ya que la glándula es un órgano sensible a la radiación ⁽²¹⁾.

Los tipos de trastornos tiroideos que pueden presentarse en este grupo de personas son el hipo e hipertiroidismo y la presencia de nódulos, que tienen la probabilidad de desarrollarse en cáncer. El periodo para presentar alguna alteración tiroidea de tipo nodular puede variar dependiendo del caso del paciente y de la cantidad de veces que ha sido sometido a radiación, pero generalmente ocurre entre 8 a 50 años después a la exposición, por tal motivo, a estos pacientes se recomienda un seguimiento de por vida, ya que cualquier célula puede ser

transformada en cancerosa por una exposición ante energía radiante ⁽²¹⁾.

1.4.3. Estadísticas

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) reúne una de las más grandes bases de datos de referencia, que se centran en las estimaciones de una plataforma conocida como Global Cancer Observatory (GCO, por sus siglas en inglés), que presenta estadísticas mundiales en donde han sido evaluados 185 países o territorios, para 36 tipos de cáncer, con el objetivo de informar sobre el control y la investigación. En el año 2020, se destaca que el número estimado de casos nuevos en todo el mundo, incluyendo ambos sexos y en todas las edades, tiene un total de 19 292 789, y entre los más frecuentes destacan: cáncer de mama, próstata, colorrectal, tiroides, cérvix uterino, pulmón, estómago, entre otros.

Para el año 2021, según la Sociedad Americana del Cáncer, la cifra de personas afectadas por cáncer de tiroides en Estados Unidos es de alrededor de 44 280 nuevos casos y con una mortalidad de aproximadamente 2 200 personas, adicionando que la tasa de mortalidad de cáncer de tiroides, desde el año 2009 al 2018, ha aumentado un 0.6% por año, recalcando su mayor índice de incidencia en mujeres que en hombres ⁽²²⁾.

Al mencionar que el cáncer de tiroides ha presentado un crecimiento significativo en la actualidad y que, además, es considerada la neoplasia endócrina más común, se hace un enfoque referente a sus cifras a nivel mundial, nacional, regional y local, con el objetivo de analizar el comportamiento de esta patología, a través de estudios y comparaciones de investigaciones, con el fin de aportar con datos como incidencia y mortalidad a la problemática y de conocer la situación del cáncer de tiroides en nuestro medio.

Según la IARC, la frecuencia del cáncer de tiroides es de 586 602 casos a nivel global, y 63 368 casos en América Latina y el Caribe. A nivel local, el Registro de Tumores Loja (RTL), en su última actualización, menciona que existen 1 685 casos de cáncer de tiroides en todo el Ecuador, confirmando que en la ciudad de Loja se registran 111 casos, 86 en mujeres y 25 en hombres, representando un total de 4.7 y 2% de tumores malignos respectivamente, con una relación M:H de 3.44 ⁽²³⁾.

El cáncer de tiroides en la ciudad de Loja se encuentra en un 40% de los casos que se diagnostican en un estadio avanzado. Debido a la falta de cultura correspondiente a la enfermedad y a la ausencia de síntomas, su detección es tardía. Es importante mencionar que las tasas de incidencia pueden variar de manera amplia con causas potenciales, relacionadas con la raza, diferencias étnicas, geográficas y medioambientales, como el exceso o la deficiencia de yodo ⁽²³⁻²⁴⁾.

5. Relación nódulos tiroideos y TSH

El nódulo tiroideo es una tumefacción delimitada palpable dentro de la glándula tiroidea normal ⁽⁹⁾, se lo puede clasificar como maligno o benigno, debido a las características peculiares clínicas y biológicas de cada uno. Un adenoma folicular solitario se lo considera benigno y, desde la perspectiva clínica, no es precursor de carcinoma. Sin embargo, Kumar ⁽⁹⁾ sustenta que los carcinomas foliculares pueden originarse a partir de un adenoma folicular. La producción hormonal en los adenomas funcionales (adenomas tóxicos) es independiente de la estimulación de TSH. En este tipo de adenomas, se han detectado mutaciones somáticas de la vía de señalización

del receptor de TSH. Estas mutaciones potencian al receptor y permiten a la célula folicular secretar hormona tiroidea con independencia ⁽²⁵⁾.

Según la investigación “Una actualización de 2019 sobre los adenomas pituitarios que secretan TSH”, realizada por Santiago Peña ⁽¹⁹⁾, cuando se encuentra la TSH elevada, o en el límite superior de la normalidad, conlleva un alto riesgo de malignidad en el nódulo, por lo que todo nódulo debe ser evaluado con un análisis bioquímico de las hormonas tiroideas. En la presencia de un nódulo, si la TSH refleja niveles de concentraciones bajas, se puede indicar que un nódulo está produciendo en forma autónoma altos niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4).

La cuantificación de hormonas sirve como método clínico complementario en el análisis de nódulos tiroideos para definir la naturaleza de la lesión ocurrida, además, es acompañada del análisis citológico del tejido afectado, junto con radiografías, ultrasonidos, etc. Recientes estudios citados por Turcios ⁽²¹⁾, sugieren que un valor elevado de TSH puede ser predictor de malignidad en un nódulo de tiroides, ya que orientará la funcionalidad del nódulo.

6. Diagnóstico y valoración clínica

Para poder otorgar un diagnóstico acertado, es necesario pasar por algunos procedimientos que permitan realizar el análisis de todas las funciones y características morfológicas de la glándula, que incluyen inspección física y semiológica, análisis químicos sanguíneos, ecografías, radiografías y, uno de los más importantes, el análisis histológico realizado a partir de una biopsia o punción, que se describe a continuación.

6.1. Punción por aspiración con aguja fina (PAAF)

Técnica en la que se extrae una pequeña porción del nódulo localizado mediante una punción, que, posteriormente, se la tiñe con hematoxilina para su diferenciación celular. Dicha técnica ha tenido una evolución en la interpretación, por lo que en la actualidad se considera de criterio fundamental el Sistema Bethesda, en donde se establecen seis categorías que definen su riesgo de malignidad y el debido procedimiento y tratamiento ⁽³⁻¹⁹⁾.

1.6.1.1. Introducción del Sistema Bethesda

Después de tener una serie de informes de PAAF, los cuales no eran descriptivos ni comparables con el resto de los casos, en el año 2007, en la ciudad de Bethesda (Estados Unidos), después de la reunión multidisciplinaria de expertos en patología tiroidea, se elabora el manual de Nomenclatura y sistemática de elaboración de informes de PAAF de tiroides ⁽¹⁹⁾. Este tiene como objetivo utilizar una terminología uniforme de la neoplasia y en él se establecen seis categorías diagnósticas, indicando en cada una su riesgo de malignidad, además del manejo y tratamiento adecuado para el paciente. Se menciona también que en el año 2018, después de que el sistema tuvo cuestionamientos y existieron algunas controversias con respecto a su clasificación junto con su nivel de malignidad y tratamiento especificado, se realiza una actualización del sistema con base en análisis moleculares y citológicos ⁽⁵⁾.

En los últimos años, esta técnica ha demostrado ser uno de los métodos más útiles para el estudio de nódulos tiroideos, pues no es invasiva, es de bajo costo, no compromete la estabilidad del paciente y, además, se ha disminuido el número de

intervenciones por lesiones benignas ⁽¹⁹⁾. Se ha seleccionado el Sistema Bethesda como estándar de referencia preoperatoria en la caracterización de nódulos tiroideos a nivel mundial y cuenta con la aceptación y respaldo de la Sociedad Americana de Tiroides.

1.6.1.2. Clasificación

1.6.1.2.1. Categoría I, no diagnóstica o insatisfactoria

En esta categoría se clasifican aquellas muestras que no se pueden identificar pues poseen una mala calidad y un número disminuido de células, ya sea porque existe una cantidad de sangre oculta en las placas o porque el frotis tiene un grosor por el que no se pueda realizar la observación. Para poder conferir una clasificación, se necesita que la muestra posea más de seis grupos con diez células foliculares como mínimo. En la categoría I, no diagnóstica insatisfactoria, se pueden observar muestras que contienen material hemático, músculo, células cilíndricas de tipo respiratorio y células foliculares típicas en monocapa. Su riesgo de malignidad es del 5 al 10%, por lo que el sistema recomienda en esta clasificación volver a realizar el examen junto con una ecografía ⁽²⁵⁾.

1.6.1.2.2. Categoría II, Benigna

Es una de las más frecuentes, generalmente entre el 60 y el 70% son casos de nódulos foliculares, tiroiditis linfocítica, granulomatosa, aguda y de Riedel. Según Fernández-Trujillo ⁽²⁵⁾, estos son extendidos con abundante coloide y folículos grandes distendidos, revestidos por células epiteliales cuboideas en monocapa. Generalmente, se encuentra un nódulo folicular benigno, que consiste en células foliculares benignas que pueden generarse tras un bocio multinodular o un adenoma folicular. Este tipo de estructuras pueden ser inespecíficas, por lo que se recomienda de la misma forma que en la clasificación anterior, el acompañamiento de ecografía ⁽²⁶⁾.

1.6.1.2.3. Categoría III, atipia de significado indeterminado

Las células linfoides o epiteliales de nódulos mixtos macro y microfoliculares presentan atipia citológica, y se las clasifica de carácter indeterminado debido a la dificultad de su identificación citológica, razón por la cual no es posible catalogarlas como benignas, sospechosas o malignas. Habitualmente, en el estudio microscópico, se observan microfoliculos con escaso coloide, y células histiocitoides con núcleos grandes y nucleolo prominente. Con frecuencia, estos casos pueden ocurrir en pacientes que han sido tratados con yodo radiactivo, carbimazol u otros agentes farmacológicos, debido a un hipotiroidismo. Dicha categoría puede recibir también el nombre de lesión folicular de resultado indeterminado y corresponde del 3 al 6% de los casos de punciones realizadas. Esta categoría es considerada como el último recurso de clasificación, y se recomienda una subclasificación de la atipia, como atipia citológica, atipia arquitecturales, es decir, microfoliculos, o abundantes células de Hürthle, para precisar el diagnóstico y también se lo acompaña de ecografía ⁽¹⁹⁾.

1.6.1.2.4. Categoría IV, neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular

Esta fue la categoría que más controversia tuvo referente al diagnóstico y manejo terapéutico del paciente, por lo que, en la última actualización del año 2018, se incluyeron ciertos

criterios citológicos referentes a la constitución y morfología celular. Se presentan nódulos que reflejan células formadas por macrofoliculos y que poseen poco o nulo material coloide, aquí las células foliculares contienen núcleos uniformes con escaso citoplasma. En este nivel se incluyen también neoplasias de células oncocíticas y los tumores producidos por las células de Hürthle. Con la PAAF no se puede llegar a distinguir las vascularizaciones del carcinoma y la carencia de estas se reflejaría en un adenoma. Por tal motivo, en este tipo de pacientes se recomienda realizar una lobectomía junto con ecografía ⁽²⁵⁾.

1.6.1.2.5. Categoría V, sospechosa de malignidad

En la categoría V, se incluyen las lesiones sospechosas de carcinoma papilar, medular, de linfoma y sospechosas de malignidad no especificada. En tinción Giemsa, a estas células se las observa con núcleos pálidos, vacíos en vidrio esmerilado, con hendiduras y pseudoinclusiones nucleares ⁽¹⁹⁾. La PAAF muestra mínimas variantes de carcinoma papilar de tiroides y un nódulo folicular benigno, por lo que el sistema de clasificación Bethesda en estos pacientes, recomienda la lobectomía o tiroidectomía junto con exámenes de ecografía para diferenciar estructuras ⁽²⁶⁾.

1.6.1.2.6. Categoría VI, maligno

La predicción de malignidad en esta categoría se basa en los nódulos que presentan características, como agrandamiento nuclear, irregularidad, pseudoinclusiones, alargamiento, entre otros. Incluye casos de carcinoma papilar y medular, con sus variantes: carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma indiferenciado, es decir, anaplásico, linfoma y metástasis. El tumor maligno más frecuente, en un 85%, es el carcinoma papilar, en donde se observan células con núcleos grandes, superposición nuclear con aclaramiento de la cromatina y acentuación de la membrana nuclear ⁽¹⁹⁾.

6.2. Ecografías y exámenes complementarios

La evaluación ecográfica es una valoración simple y segura que no significa riesgo al paciente, puede detectar la presencia de nódulos superiores a 3 mm y quistes de 2mm. Se la utiliza como complemento a la PAAF del nódulo tiroideo y sirve para el análisis de características, tales como tamaño, forma, ecogenicidad, composición, ya sea quística, sólida o mixta. También indica la presencia de calcificaciones en el nódulo, vascularización interna desorganizada, bordes e irregularidades, entre otros, que pueden asociarse con algún tipo de malignidad. La PAAF se la utiliza junto con la ecografía para establecer una relación y un valor predictivo de características que no se pueden observar a simple vista en un eco ⁽⁸⁻²⁶⁾.

6.3. Marcadores moleculares

Fenómenos genéticos específicos participan en la patogenia de las cuatro variantes histológicas principales del cáncer tiroideo. El conocimiento molecular del componente genético del proceso neoplásico sirve para efectuar estrategias de detección oportuna de mutaciones en genes específicos. La metodología de análisis masivo de genes, como los que se mencionan en la tabla 2, y la implementación de la bioinformática para su interpretación, tienen la finalidad de alcanzar un análisis certero en una enfermedad de carácter hereditario ⁽¹⁹⁾.

Tabla 2. Mutaciones puntuales

Clasificación	Gen	Localización	Alteración
Carcinomas papilares	RET NTRK1 BRAF	(10q11) (1q21) (7q34)	Receptor de tirosina cinasa, no se expresa normalmente Inversiones o translocaciones paracéntricas Cambio de valina por glutamato en el codón 600
Carcinomas foliculares	RAS y PIK3CA	(12p12.1)	Traslocación exclusiva (2;3) (q13; p25)
Carcinomas anaplásicos (indiferenciados)	RAS y PIK3CA	(12p12.1)	Inactivación de p53 Activación de β-catenina
Carcinomas medulares	RET	(10q11)	Mutación en la línea germinal del protegen RET

Fuente: (Kumar, 2010)

Estas nuevas herramientas sirven para la prevención, diagnóstico, el correcto manejo del paciente, para una adecuada prescripción del tratamiento, a manera de poder intervenir incluso antes de desarrollar algún tipo de síntoma, llegando así a la medicina de precisión, la cual se entiende como el diseño de intervenciones preventivas, adaptadas a cada paciente y al perfil molecular de determinada enfermedad ⁽²⁷⁾.

7. Pacientes con nódulos categoría IV Bethesda

La intención de esta categoría es identificar el origen neoplásico, ya que sus características citológicas no son del todo claras y se podría tratar de un carcinoma folicular. Por lo común, en estos casos, se realiza una lobectomía, pues se considera que existe un riesgo de malignidad del 15 al 30%, y se la hace con la finalidad de descartar todo tipo de célula que pueda tener la probabilidad de ser cancerosa ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

La clasificación mencionada es conocida por dos nombres alternativos: neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular, y depende del laboratorio en el que se encuentre el nombre a reportar. Estos son sinónimos y no deberían ser utilizados para denotar dos interpretaciones distintas. Por lo general, algunos laboratorios prefieren nombrarla como neoplasia folicular sospechosa, puesto que una proporción significativa de casos (35%) demuestran no ser neoplasias, sino más bien proliferaciones hiperplásicas de células foliculares, comúnmente las de bocio multinodular ⁽⁵⁾.

8. Niveles de TSH y clasificación Bethesda

Al ser esta clasificación una de las más complicadas de detectar y catalogar, se vale de diversas pruebas complementarias para asegurar las características y diferencias del nódulo. Como se ha mencionado anteriormente, la TSH es una de las principales hormonas en el funcionamiento de la glándula y en la regulación de hormonas subsecuentes. Por tal motivo, se plantea que, al haber una alteración en el funcionamiento de la glándula, y exista un nódulo cancerígeno, esta hormona no se encuentra en sus niveles normales y puede servir como marcador e indicador ante la presencia de un nódulo de este tipo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología propuesta para la elaboración del presente trabajo constituye una revisión bibliográfica basada en la búsqueda

de información más relevante, relacionada al cáncer de tiroides, con especial énfasis en los niveles de TSH y el riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos categoría IV Bethesda. Es muy necesario realizar la investigación fundamentada en artículos científicos, que brinden un verdadero aporte para lograr el análisis esperado, razón por la cual la diferenciación de estos constituye una etapa trascendental en el proyecto de investigación. Este proceso se basa en tres fases: determinación de la problemática, búsqueda bibliográfica y, finalmente, organización de la información y redacción; cada una de ellas lo suficientemente clara para obtener el objetivo final.

DISCUSIÓN

A lo largo de la historia se han implementado criterios en la clasificación de la PAAF (método utilizado usualmente para el análisis de las estructuras de un nódulo), debido a las falencias en la estandarización de criterios morfológicos. La implementación del sistema Bethesda ha permitido que exista una terminología adecuada para la comunicación entre el personal médico al momento de la toma de decisiones terapéuticas, motivo por el cual es necesario usarlo como referencia diagnóstica.

La crítica tarea del sistema de citología en la evaluación prequirúrgica de nódulos tiroideos ha fomentado la aplicación del Sistema Bethesda para la determinación de malignidad. Razón por la cual se ha incrementado el estudio y la actualización de las características de cada categoría, con el fin de evaluar la regulación y el funcionamiento de la glándula cuando hay un diagnóstico de lesiones tiroideas sospechosas.

En la actualidad se considera el análisis de las hormonas tiroideas como un método de rutina para controlar las funciones metabólicas y endócrinas del organismo. Esta cuantificación (concentraciones generalmente bajas) se la realiza por distintas técnicas que se encuentran disponibles hoy en día; las más utilizadas son los inmunoensayos y la espectrometría de masas que miden la concentración de proteínas y anticuerpos, respectivamente. En el control habitual de una persona, no puede pasar por desapercibido cuando existe una discordancia de valores en las hormonas tiroideas, ya que éstas sirven de herramienta para un diagnóstico apropiado ⁽²⁹⁾.

Las pruebas en sangre, para la cuantificación de hormonas, no se utilizan para detectar cáncer de tiroides como tal, sin

embargo, pueden servir como complemento. Se trata de correlacionar las irregularidades de estas hormonas para conocer si, a partir de sus niveles, existe la posibilidad de corroborar si se trata de un tipo maligno o no.

Como se ha mencionado anteriormente, el origen neoplásico de la clasificación Bethesda IV trae dificultades en su interpretación. Algunos autores consideran dicha clasificación como una zona gris de la citopatología tiroidea, porque puede llegar a ser un reto diagnóstico para el médico tratante. Al ser un estado de sospecha de neoplasia folicular, surge la necesidad de buscar nuevos parámetros predictores de malignidad, por lo que relacionar la hormona principal en el metabolismo de la glándula (TSH) resulta interesante por la utilidad que podría llegar a tener en la identificación de la clasificación Bethesda. Por esta razón, existen ciertas investigaciones que se han centrado en esta idea y han logrado tener resultados a partir de esta relación ⁽³⁰⁾.

En el artículo "Utilidad clínica de las pruebas hormonales e inmunológicas en la evaluación de enfermedades del tiroides", realizada por Marreño ⁽³¹⁾, se explica cómo el desarrollo de inmunoensayos ha mejorado y ha tenido un gran impacto en el diagnóstico, debido a que existe una mayor sensibilidad y especificidad en los métodos bioquímicos. De esta forma se explica cómo la determinación sérica de T3, T4 y TSH se cataloga como el mejor indicador, para comprobar la actividad hipotálamo-hipofisaria y de la acción de sus hormonas circulantes para evaluar las funciones tiroideas.

La misma investigación relata un análisis en la población cubana, donde se han evaluado pacientes afectados con cáncer de tiroides, y se han tomado en cuenta los valores de TSH como marcador tumoral para determinar la capacidad secretora por el tumor y, de esta forma, conocer qué ocurre con los receptores de la TSH ante la presencia de una neoplasia. La conclusión de este estudio relata que el estado de hipersecreción de la TSH se refleja en concentraciones elevadas, ya que en ocasiones pueden existir tumores hipofisarios secretores de TSH.

Otro aporte que se suma es el artículo "La concentración sérica de tirotrópina como un nuevo predictor de malignidad en nódulos tiroideos, investigación por aspiración con aguja fina", realizada por Boelaert ⁽³²⁾, en donde se realiza un estudio en mil quinientos pacientes sin disfunción tiroidea, para evaluar si los parámetros clínicos y bioquímicos pueden predecir malignidad y se concluyó que el riesgo de malignidad en un nódulo tiroideo aumenta con las concentraciones séricas de TSH dentro del rango normal; añadiendo también que la concentración de TSH se la puede considerar como un parámetro independiente, que puede servir como complemento con la PAAF, para predecir el riesgo de malignidad, y que es necesario el estudio completo de exámenes bioquímicos y clínicos para llegar a una concreta clasificación.

A las investigaciones mencionadas, se suma el artículo "Niveles de TSH y riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos categoría IV Bethesda", realizado por Fernández-Trujillo ⁽²⁵⁾, en el cual se menciona un análisis experimental del tema que se está revisando bibliográficamente en el presente artículo, y ya que ciertos informes han sugerido una asociación entre el aumento de los niveles séricos de TSH y el cáncer de tiroi-

des, se busca una respuesta a lo mencionado a pesar de que existan pocos aportes que brinden información significativa.

En la última década se ha demostrado a través de estudios la asociación entre los niveles de TSH y el riesgo de cáncer en pacientes con nódulos, tomando en cuenta que este valor difiere por las características clínicas de cada paciente. Por este motivo, se ha tomado un grupo de 127 personas clasificadas en esta categoría, con el fin de hacer un análisis retrospectivo después de proceder a cirugía. La cuantificación de TSH se ha determinado usando el ensayo inmunoenzimático de dos sitios (Sandwich), mencionando un valor de referencia de 0,38-5,33 mIU/L, en una persona sana. Por consiguiente, se realiza la valoración estadística por medio del análisis ROC (característica operativa del receptor), el cual es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad, para un sistema clasificador binario. Este análisis refleja el valor de 2.1 mIU/L, como el punto de corte para la diferenciación entre benignidad y malignidad, donde Fernández-Trujillo ⁽²⁵⁾ concluye que la proporción de pacientes con valores de TSH mayores a este punto es mayor en personas con cáncer que aquellas con enfermedades benignas.

Basándose en las referencias citadas con respecto a la relación que pueda presentarse, y a pesar de que existen pocos estudios que lo comprueben en su totalidad, se considera que podría existir una tendencia a malignidad cuando se cuantifican niveles de TSH por encima de los valores normales. De esta manera, no se puede tomar en cuenta los niveles de esta hormona como un único valor predictivo, mas sí como una referencia e indicador a una alteración en la secreción de la TSH, pues necesita de la ayuda de pruebas complementarias para descartar malignidad.

CONCLUSIONES

El Sistema Bethesda sirve para la catalogación adecuada de una neoplasia y cuenta con un completo protocolo para su inspección diagnóstica, facilitando al médico una referencia de tratamiento.

La clasificación Bethesda IV es una de las más complejas de determinar, debido a las características oncológicas que se deben tomar en cuenta para su catalogación, por lo que se requiere de múltiples alternativas de estudio para lograr una acertada clasificación.

La cuantificación de la TSH, hormona principal en el metabolismo de la glándula, no sirve como un método de diagnóstico de malignidad. Se la considera sí como una herramienta, más no como un examen concluyente determinativo.

Los niveles de TSH pueden presentar un incremento en la cuantificación ante la presencia de un nódulo maligno, que representa el mal funcionamiento del canal hipotálamo-hipofisario.

La malignidad de un nódulo puede ser determinativa, por el conjunto de análisis retrospectivos que garanticen un diagnóstico otorgado al paciente. Una sola prueba no es suficiente para catalogarla en el Sistema Bethesda. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costanzo, L. (2003). Fisiología: Litográfica Ingramex
2. Hernández, M., Rendón, M. & Mesa, M. (2015). Fisiología de las Glándulas Tiroideas y Paratiroides. En Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Libro Virtual de formación en Otorrinolaringología. (1-18). SEORL <https://bit.ly/3pPuDs4>
3. Turkdogan S, Pusztaszeri M, Forest V-I, Hier MP, Payne RJ. Are Bethesda III thyroid nodules more aggressive than Bethesda IV thyroid nodules when found to be malignant? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020;12(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12092563>
4. Hawkins, F, Guadalix, S, Martínez, G, López, B. & De Mingo Domínguez, M. (2017). Hormonas tiroideas, TSH, cáncer de tiroideas y hueso en mujeres pre y postmenopáusicas. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 9(2), 89-101. <http://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2017000200006>
5. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
6. Arias-Ortiz NE, Guzmán-Gallego EA. Características clínicas del cáncer de tiroideas en Manizales, Colombia, 2008-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):287-91.
7. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (s.f.). Registro de tumores. Consultado el 10 de enero de 2021. <https://bit.ly/37E1A4b>
8. Hidalgo, A. (2010). Identificación de los factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroideas y su correlación clínica. [Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid]. Repositorio Institucional-Universidad Complutense de Madrid. <http://bit.ly/2ZHE0zj>
9. Kummar, V. A. (2010). Neoplasias del tiroideas. En *Patología estructural y funcional*. Elsevier.
10. López-Tinoco, C., Villarejo, I., Sánchez, C. & Curiel, A. (2012). Protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento del cáncer diferenciado de tiroideas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(14), 854-858. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70396-7](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70396-7)
11. Brandan, N., Llanos, I., Horak, F., Tannuri, H. & Rodríguez, A. (2014). Hormonas Tiroideas. Cátedra en Bioquímica. Consultado el 10 de enero de 2021. <https://bit.ly/3siZgYs>
12. Ibáñez, L. & Marcos, M. (2017). Actualización en patología tiroidea. En *AEPap (Ed.)*. Curso de Actualización Pediatría. (3 ed., pp. 161-74). Lúa Ediciones. <https://bit.ly/2ZL8Uqh>
13. Martínez, L., Velásquez, P., Osorio, F., Ramírez, S., Jaramillo, L., Molina, J. & Rodríguez, M. (2017). Perfil clínico y epidemiológico de pacientes atendidos por hipertiroidismo e hipotiroidismo en el servicio de endocrinología de una institución hospitalaria de Medellín (Colombia) entre 2013 y 2015. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 17(2). <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.1920.2017>
14. Galofré, J., Chacón, A., & Latif, R. (2013). Targeting thyroid diseases with TSH receptor analogs. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 60(10), 590-598. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.01.001>
15. Mugica, J. R. (2019). *Ciclo Celular*. Universidad Autónoma de México. <https://bit.ly/3qFpT9s>
16. Jiménez, L & Merchant, H (2003). *Biología Celular y Molecular*. Pearson Education.
17. Beck-Peccoz, P., Giavoli, C., & Lania, A. (2019). A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *Journal of endocrinological investigation*, 42(12), 1401-1406. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x>
18. Lasko TA, Bhagwat JG, Zou KH, Ohno-Machado L. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *J Biomed Inform*. 38(5). <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.02.008>
19. Santiago-Peña, L. (2019). Fisiología de la glándula tiroideas. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroideas. *Revista ORL*, 11(3). <https://doi.org/10.14201/orl.21514>
20. Kummar, V. A. (2010). Neoplasias del tiroideas. En *Patología estructural y funcional*. Elsevier.
21. American Thyroid Association (2014). Radiación de cabeza y cuello en la infancia. *American Thyroid Association*. Consultado el 10 de enero de 2021. <https://bit.ly/3tVeTpT>
22. American Cancer Society (s.f.) Acerca del cáncer de tiroideas. Consultado el 10 de enero de 2021. <https://bit.ly/3dCo4q0>
23. Garrido, H. & Yunga, J. (2010). Incidencia del cáncer en Loja. Estudio de una década. *Sociedad de Lucha Contra el Cáncer - SOLCA*.
24. Mugica, J. R. (2019). *Ciclo Celular*. Universidad Autónoma de México. <https://bit.ly/3qFpT9s>

25. Fernández-Trujillo, C., Pérez-Zaballos, J., Rodríguez-Pérez, C. A., López-Plasencia, Y., Marrero-Arencibia, D., Cabrera-Galván, J. J., & Boronat, M. (2020). TSH Level and Risk of Malignancy in Patients with Bethesda Category IV Thyroid Nodules. *Hormones and Cancer*, 11(3-4). <https://doi.org/10.1007/s12672-020-00384-4>
26. Heller, M., Gilbert, C., Otori, N., & Tublin, M. E. (2013). Correlation of ultrasound findings with the Bethesda cytopathology classification for thyroid nodule fine-needle aspiration: A primer for radiologists. *American Journal of Roentgenology*, 201(3), 487-494. <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.12.9071>
27. Gil, B. & Valero, D. (2017). Nuevas tecnologías para el diagnóstico genético. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(4), 538-545. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.06.002>
28. Sauter, J., Lehrke, H., Zhang, X., Al Badri, O., Rodríguez-Gutierrez, R., Delivanis, D. A., ... & Henry, M. R. (2019). Assessment of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Surgical and Long-Term Clinical Follow-up of 2,893 Thyroid Fine-Needle Aspirations. *American journal of clinical pathology*, 152(4), 502-511. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz076>
29. Abud 2017
30. Castañeda, Á., Castro, A., Rufin, A., Ríos, M., & González, D. (2014). Aplicación del sistema de Bethesda en la BAAF de tiroides. *Revista Médica Electrónica*, 36(6), 823-834. <https://bit.ly/3kdKr5>
31. Marrero Rodríguez, María Teresa. (2012). Utilidad clínica de las pruebas hormonales e inmunológicas en la evaluación de las enfermedades del tiroides. *Revista Cubana de Endocrinología*, 23(3), 248-255. <http://bit.ly/3eC1A9d>
32. Boelaert, K., Horacek, J., Holder, R., Watkinson, J., Sheppard, M., & Franklyn, J. (2006). Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4295-4301. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>

Como citar el presente artículo:

Aguirre R, Dalgo P, Serrano F. Niveles de TSH y riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos categoría IV Bethesda. Revisión bibliográfica. *Indexia*. Agosto 2021.