

LA PUNCIÓN CON AGUJA FINA

MÉTODO DE ESTUDIO DIAGNÓSTICO EN NÓDULOS DE LA GLÁNDULA TIROIDES

CLAUDIO ARRECHEDERA PACHECO, NORMA OVIEDO DE AYALA, YRMA LINARES, ENRIQUE SANABRIA, LISBETH CANOZO

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. FACULTAD DE MEDICINA. INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ ANTONIO O'DALY". SECCIÓN DE CITOPATOLOGÍA "DRA. MARÍA RIVAS ROZ". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: La punción con aguja fina, es la prueba ideal de menor costo para evaluar nódulos tiroideos. Su sensibilidad oscila entre un 65 % a 98 %, la tasa de falsos negativos entre 1,3 % - 11,7 % la incidencia de nódulos tiroideos en la población general es de 4 % - 6 %.

MÉTODO: Se evaluaron 395 casos de punción con aguja fina de tiroides correspondientes al año 2004, 219 fueron realizadas en la sección de citopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly", 176 de otros centros.

RESULTADOS: Los síntomas registrados más frecuentes fueron: masa palpable y disfagia a sólidos; lesiones nodulares de patrón mixto según los estudios ultrasonográficos y en su mayoría pruebas de funcionalismo tiroideo normales. Predominó el género femenino (89,9 %), con edad promedio de 46 años. Las lesiones benignas representaron 62 % (245), con predominio de hiperplasias nodulares y las neoplasias malignas 15,4 % (61), con un total de 20 (5,1 %) carcinomas papilares del total de las muestras. Sólo fue posible la revisión de 38 tiroidectomías totales o parciales, estableciendo la correlación citología / biopsia en 30 casos, en la cual la punción resultó con 92,3 % de sensibilidad, 88,2 % de especificidad, valor predictivo positivo 85,7 % y una tasa de falsos negativos de 7,7 %.

CONCLUSIÓN: Se demuestra la eficacia de la prueba para evaluar nódulos únicos o dominantes de tiroides, con resultados citológicos satisfactorios que permiten establecer conducta terapéutica definitiva.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, tiroides, punción, aspiración, aguja fina, nódulos.

Recibido:10/11/2008 Revisado:18/12/2008

Aceptado para publicación:08/01/2009

Correspondencia: Dr. Claudio Arrechdera
Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly".
Oficina 209. Teléfono: 0212 6053495. E-mail:
claudioarpa@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: Fine needle aspiration is an ideal and the low cost method to study thyroid nodules. Reviewing the literature, the methods sensibility is already between 65 % and 98 %; and has a false negative rates range from 1.3 % to 11.7 % and the prevalence of thyroid nodules in the general population is of 4 % to 6 %.

METHOD: We reviewed and evaluated 395 cases of thyroid fine needle aspiration performed during the year 2004. Only 219 cases procedures were performed at the department of cytology of the Institute Anatomopathological "Dr. Jose Antonio O'Daly", and 176 cases of them were from other medical centers.

RESULTS: The most common symptoms available on the fine needle aspiration request were: Palpitations, palpable neck mass, dysphasia to solids, and complex ultrasound nodules. The female gender (89.9 %) was the most affected, with an average age of 46 years. Sixty-two percent (62 %) of 245 lesions were benign, with a predominantly hyperplastic nodules; the 15.4 % (61) were malignant lesions, and a total of 20 (5.1 %) were papillary carcinomas. We were able to review 38 total or partial thyroidectomies and correlated the fine needle aspiration biopsy results in 30 cases; of these fine needles aspiration reported 92.3 % sensibility, 88.2 % specificity with a positive predictive value of 85.7 % and 7.7 % false negatives.

CONCLUSION: We demonstrate that fine needle aspiration is another available and reliable method to evaluate thyroid nodules

KEY WORDS: Cancer, thyroid, puntion, aspiration, fine needle, nodules.

INTRODUCCIÓN

L

a punción con aguja fina (PAF) es un método ideal, de bajo costo y con una alta efectividad para el estudio de lesiones nodulares

únicas o dominantes en glándula tiroides ⁽¹⁾ en comparación con otros métodos de estudio como el ultrasonido permite discernir un diagnóstico de neoplasia o lesión benigna con mayor precisión ⁽²⁾.

Se menciona que posterior a la adopción de la PAF como método de rutina han disminuido las intervenciones quirúrgicas, debido a la selección de pacientes portadores de nódulos benignos que tienen otras opciones terapéuticas, mientras todos los nódulos confirmados como malignos por PAF van con un diagnóstico previo a la intervención ⁽³⁾.

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general ha sido estimada en un 4 % a 6 %, en su mayoría benignos ⁽⁴⁾.

Entre las 25 primeras causas de muerte para el año 2004 en Venezuela figura en segundo lugar las asociadas a cáncer, de las cuales el 0,45 % corresponde a neoplasias de glándula tiroides ⁽⁵⁾. Cifras muy semejantes (0,4 %) se han encontrado en EE.UU para el año 2003 ⁽⁶⁾.

En el presente estudio nos enfocamos a estudiar las PAF realizadas a nódulos de glándula tiroides, con la finalidad de conocer la naturaleza y frecuencia de las diversas patologías que afectan la glándula tiroides y la sensibilidad de la PAF en los pacientes seleccionados.

MÉTODOS

Durante el período comprendido entre enero y diciembre de 2004 se procesaron y evaluaron 395 PAF de glándula tiroides en la sección de citopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". En su mayoría las PAF están dirigidas al estudio de lesiones nodulares de la glándula tiroides.

Se revisaron en las solicitudes de estudio citológico los datos clínicos y paraclínicos, extendidos citológicos, así como las solicitudes de biopsia y los cortes histológicos de las mismas, estableciendo la correlación entre ambas.

Se revisaron las punciones realizadas por médicos procedentes de otras instituciones o servicios, fijados en alcohol o *spray*, y las efectuadas en la sección de citopatología por patólogos expertos en la técnica de punciones, utilizando agujas 23G y 25G en los procedimientos de acuerdo a la localización y características de la lesión, además de considerar las características anatómicas del cuello de los pacientes.

Las coloraciones realizadas fueron las tinciones de Papanicolaou para frotis fijados con *spray* o alcohol y Kiwk-Diffc® para los extendidos sin fijar, secados al aire. Para los casos realizados en la sección se evaluó la celularidad de los frotis de forma inmediata, coloreadas con Kiwk-Diff® realizando nueva punción en el momento si el caso lo ameritaba. Algunas de las punciones recibidas fueron realizadas guiadas por estudios ultrasonográficos.

Los casos estudiados se agruparon de acuerdo a los criterios diagnósticos cito histológicos utilizando las clasificaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Posteriormente fueron agrupados en lesiones benignas no neoplásicas, neoplásicas e insatisfactorias para diagnóstico, dado el interés en conocer los factores que puedan incidir en las diversas patologías y sus porcentajes.

Se consideró la variable determinante citológicas y biopsias satisfactorias para el análisis de la correlación citología / biopsia.

En la metodología estadística se calculó la media en las variables continuas y en el caso de las variables nominales su frecuencia y porcentaje; además de la sensibilidad y especificidad de la PAF.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se realizaron 395 PAF de glándula tiroides, de las cuales 219 se realizaron en la sección de citopatología y 176 se

recibieron de otros servicios o centros médicos. Los datos clínicos tomados de las solicitudes de estudio se agruparon en los siguientes grupos:

1. Información general incluidos síntomas más frecuentes disfagia a sólidos y presencia de masa palpable en la región anterior del cuello; tiempo de evolución el cual osciló entre 1 mes y 20 años.
2. Pruebas de funcionalismo tiroideo en su mayoría normales (74,5 %) del total estudiado y con menor frecuencia las hipofuncionantes e hiperfuncionantes.
3. Estudios ultrasonográficos en los cuales los hallazgos más frecuentes eran las lesiones ecomixtas, y en menor proporción las lesiones sólidas los cuales se correlacionaron en un 41,7 % con neoplasias malignas.
4. Datos demográficos: género femenino predominante con un 89,9 % (355 casos) y edad promedio de 46 años con rango que osciló entre 15 y 84 años.

La frecuencia por diagnóstico citológico de los casos evaluados en relación al género, se observó una mayor frecuencia de lesiones en mujeres 355 (89,9 %) sobre las apreciadas en los hombres 40 (10,1 %).

La patología benigna en nuestro grupo de estudio fue predominante (62,0 %) sobre las neoplasias (15,4 %) y las muestras insatisfactorias (22,6 %) en el total de las punciones. En el grupo de neoplasias malignas la más frecuentemente diagnosticada fue el carcinoma papilar con un predominio del género femenino (17/3) y el menor promedio de edad (40,6 años) de los pacientes en comparación a las restantes neoplasias. Se encontraron 38 casos a los cuales posterior a la PAF se realizaron las tiroidectomías parciales o totales y las piezas quirúrgicas fueron enviadas a nuestra institución para diagnóstico definitivo. Se realizó la correlación de citología (PAF)/biopsia subsiguiente en 30 casos incluidos: neoplasias (14) distribuidas en 8 carcinomas papilares, 1 linfoma no Hodgkin, 1 neoplasia folicular, 2 neoplasias oxifílicas, 1 carcinoma medular y una

citología con atipias. Las no neoplásicas fueron 16, representadas en su mayoría por hiperplasias adenomatosas (15) y una considerada lesión de células oxifílicas, excluyendo 8 casos por ser citológicamente insatisfactorios, procedentes de otros centros.

La sensibilidad de la PAF resultó en 92,3 %, la especificidad 88,2 % valor predictivo positivo 85,7 %, valor predictivo negativo 93,75 % y la tasa de falsos negativos en 7,7 %. Comparando varios de los resultados obtenidos con estudios publicados anteriormente por otros autores. El caso falso negativo, presentaba numerosas células oxifílicas y en el informe citológico se consideró como una lesión de células oxifílicas, resultando en la biopsia un carcinoma papilar variedad difuso esclerosante con componente oxifílico.

Un caso falso positivo descrito en la evaluación de los extendidos citológicos como neoplasia de células oxifílicas, resultó una tiroiditis de Hashimoto.

Los casos catalogados como insatisfactorios fueron 89 de los cuales solo cinco casos (5,6 %) corresponden al grupo de las PAF realizadas en la sección de citopatología.

En los últimos 10 años se ha observado una mayor tendencia por parte del endocrinólogo, al igual que del patólogo a realizar las punciones para diagnóstico de la patología tiroidea, anteriormente realizadas por cirujanos, debido a que les permite evaluar y considerar la factibilidad del procedimiento de acuerdo a las características de cada paciente, influyendo directamente en la disminución de casos inadecuados para diagnóstico.

Se recomienda la PAF de glándula tiroides para el estudio de todo nódulo solitario palpable o nódulo dominante, independientemente del tamaño, con historia de crecimiento rápido, edad del paciente < 20 o > 40 años, presencia de adenopatía regional, antecedente de terapia de irradiación de cabeza y cuello, historia familiar de carcinoma papilar o de neoplasia endocrina

múltiple ⁽¹⁰⁾.

Si bien algunos autores sugieren realizar la PAF independientemente del tamaño del nódulo, en nuestra experiencia las lesiones menores a 1 cm pueden ser difíciles de estudiar, sin utilizar métodos ultrasonográficos simultáneos⁽¹¹⁾, dependiendo siempre de su localización (superficial, anterior) y las características anatómicas del paciente (obesidad, cuello corto), factores que influyen en la obtención de material adecuado para estudio.

Los pacientes con nódulos tiroideos son usualmente eutiroideos⁽¹²⁾. En el presente trabajo las pruebas de funcionalismo tiroideo en su gran mayoría resultaron normales (74,5 % del total), si bien es ideal contar con este recurso previo a la realización de la PAF, con una información clínica y reporte ultrasonográfico adecuado, el procedimiento pudiera ser factible de realizar sin disponer de esta prueba, considerando el aspecto socioeconómico del paciente.

En series publicadas los valores de sensibilidad y especificidad de la PAF de tiroides varían entre 65 % a 98 % y de 73 % a 100 % respectivamente⁽¹³⁾, una comparación con otros estudios con un número similar de punciones evaluadas se presenta en el Cuadro 1 observando ciertas similitudes entre los hallazgos, una de las conclusiones aportadas en estos estudios es la consideración de que un mayor porcentaje de sensibilidad y una disminución del número de casos inadecuados para diagnóstico, se relacionan

con la experiencia del personal que realiza los procedimientos. Por tanto consideramos que uno de los puntos importantes que explica los altos porcentajes de la sensibilidad y especificidad en nuestro estudio se debe al mayor número de PAF realizadas por patólogos expertos en la realización de la técnica, con más de cinco años de experiencia y a la posibilidad de una repunción inmediata si el material obtenido inicialmente no es suficiente.

La tasa de insatisfactorios depende del número de punciones realizadas y de la experiencia del personal que las lleva a cabo^(8,14). En centros de docencia para personal médico siempre se mantiene un alto porcentaje de personal con poca experiencia iniciándose en la práctica de la técnica, factor que influye directamente en el número de estudios insatisfactorios o inadecuados para interpretación diagnóstica; situación que se refleja en nuestro estudio al contabilizar un mayor número de PAF con resultados insatisfactorios en el grupo de las recibidas de otros servicios o centros hospitalarios. En el presente estudio fue necesario excluir 8 pacientes cuyas biopsias nos fueron referidas, pero no tenían PAF previas satisfactorias.

En nuestra experiencia las lesiones benignas representadas por las hiperplasias adenomatosas fueron las más frecuentes, al igual que lo señalado en otros estudios de la literatura universal, sin embargo, se plantean dificultades diagnósticas diferenciales entre las diversas lesiones benignas

Cuadro 1. Comparación de los resultados de estudios publicados por otros autores y los obtenidos en el presente trabajo.

Series	Total punciones	Neoplasia %	Benigno %	Sospechoso %	Inadecuado %	Sensibilidad %	Especificidad %
Caraway y col. (7)	394	17	60	14	9	93	91
Burch y col. (8)	504	3	57	9	31	80	73
Baloch y col. (9)	662	16	69	4	11	92	84
Estudio actual	395	15,4	62	-	22,6	92,3	88,2

cuando estas presentan cambios quísticos o degenerativos, o características que conduzcan a la sospecha de neoplasia maligna o bien, que los grupos muestren patrones que plantean el diagnóstico de lesión vs. neoplasia folicular, así como la presencia de abundantes células oxifílicas, que conlleven a sugerir el diagnóstico de neoplasia oxifílica; otra consideración es la presencia de un componente linfocitario que puede asociarse a lesiones benignas como son las tiroiditis o algunas neoplasias como los linfomas o neoplasias con un componente linfocitario marcado ⁽⁴⁾.

En el grupo con diagnóstico de neoplasia se incluyeron además los ocho casos con interpretación diagnóstica de sospechosos, sugestivos para malignidad y las citologías atípicas, en los cuales se sugirió al médico realizar tratamiento quirúrgico, siendo realizado en tres casos de los cuales sólo en dos se confirmó el diagnóstico de malignidad sugerido (Carcinoma papilar), y el tercero resultó una hiperplasia adenomatosa (Caso falso negativo). La comparación con otros estudios publicados donde los neoplásicos y los sospechosos se unieron, encontraron un aumento en la sensibilidad pero una disminución importante de la especificidad ⁽⁷⁾, no así en nuestra experiencia donde obtuvimos un 88,2 %. El carcinoma papilar fue la patología maligna más frecuente, afectando principalmente al género femenino, en la tercera y cuarta década, al igual que lo reportado en la literatura nacional e internacional ^(15,16). Actualmente se buscan características citológicas que puedan sugerir o definir las diferentes variantes del carcinoma papilar, específicamente las de peor pronóstico, como son la variedad de células altas, células columnares y de células claras, en nuestro estudio encontramos dos casos de biopsia con diagnóstico de carcinoma papilar variedad células altas, interpretados sólo como carcinoma papilar y papilar intraquístico en las citologías. Las claves diagnósticas en la citología para esta variedad de carcinoma papilar descritas en la literatura son las siguientes, presencia de

células alargadas con un tamaño superior al doble de su ancho y citoplasma eosinófilo, las cuales deben ser más del 30 % de la población total de células neoplásicas, además de evidenciar figuras mitóticas, teniendo en cuenta que deben apreciarse los cambios nucleares característicos del carcinoma papilar clásico aunados o no a la formación de papilas ⁽¹⁷⁾ (Figura 1 y 2), en nuestros extendidos citológicos la población de células alargadas fue menor a 30 % razón por la cual no se colocó la variedad en la interpretación definitiva.

Otro tumor que afecta la glándula tiroides es el carcinoma medular, el cual representa el 1 % a 5 % de todas las neoplasias malignas y debe sospecharse en todo paciente con historia familiar de carcinoma medular o neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Las características citológicas en dicha entidad están dadas por la presencia de células morfológicamente variables, fusiformes, redondeadas, plasmocitoides con tendencia a núcleos excéntricos, pueden mostrar inclusiones intranucleares y sustancia amiloide de fondo ⁽¹⁸⁾, lo que plantea un margen amplio de diagnósticos diferenciales. Sólo un caso (1,6 %) del total

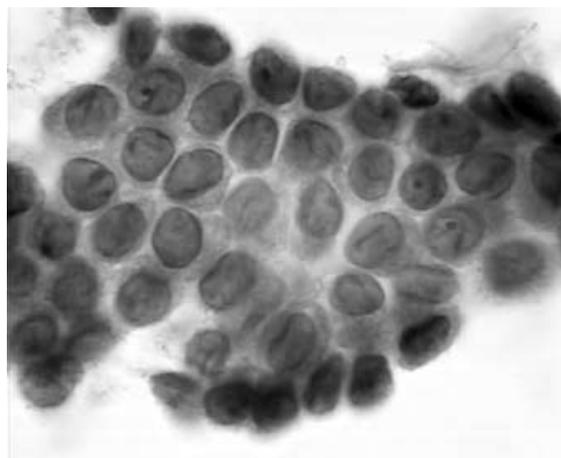


Figura 1. Masculino de 34 años con nódulo en lóbulo derecho de tiroides. Se observa placa de células foliculares neoplásicas, con barras cromatínicas, hendiduras nucleares y nucléolo evidente. Citología. Coloración Papanicolaou. 1 000 x.

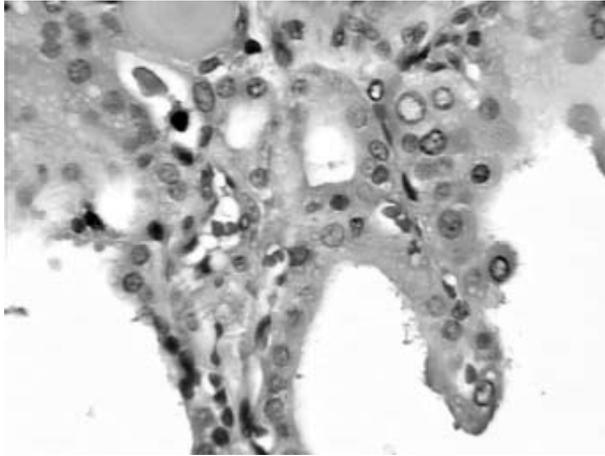


Figura 2. Masculino de 34 años con nódulo en lóbulo derecho de tiroides. Presencia de microfolículos constituidos por células foliculares neoplásicas, mostrando aclaramiento nuclear. Biopsia. Coloración Hematoxilina-eosina. 400 x.

de neoplasias malignas de nuestra revisión se interpretó como sugestivo de carcinoma medular, diagnosticándose en la biopsia definitiva como un carcinoma poco diferenciado, el cual mostraba diversos patrones histológicos.

Los linfomas en glándula tiroides son raros, pueden ser primarios o formar parte de una enfermedad generalizada, son sugeridos cuando se evidencia una masa de crecimiento rápido en un paciente de edad avanzada, con antecedente de tiroiditis de Hashimoto. El hallazgo citológico que sugiere dicha patología es la presencia de células linfoides atípicas de patrón monomórfico⁽¹⁸⁾. El diagnóstico diferencial debe plantearse con tiroiditis linfocíticas crónicas y especialmente con tiroiditis de Hashimoto, entidad en la cual se observa una proliferación de linfocitos de tamaños variables, agregados linfocitocitarios, histiocitos con cuerpos tingibles y grupos de células oxifílicas. Los casos interpretados como linfomas en extendidos citológicos, deben complementarse con estudios de inmunohistoquímica, citometría de flujo o métodos de diagnóstico molecular para confirmar la clonalidad⁽¹⁹⁾.

En nuestra casuística tenemos un caso diagnosticado en la citología como linfoma no Hodgkin, al cual se le realizaron estudios de biopsia y complementarios de inmunohistoquímica, resultando positivo para células neoplásicas de inmunofenotipo B.

De 30 casos en los cuales pudimos realizar correlación citología (PAF) / biopsia, mencionamos uno como neoplasia folicular, el cual resultó en la biopsia un adenoma folicular y un caso diagnosticado como neoplasia de células oxifílicas correspondió a un carcinoma folicular variedad oxifílica en la biopsia (Figura 3 y 4). Citológicamente las lesiones o neoplasias foliculares son de difícil discernimiento, sólo se hacen consideraciones cuantitativas y cualitativas no concluyentes para neoplasia por la carencia de elementos histológicos. Este grupo de lesiones tiroideas se diagnostica histológicamente en función de sus características arquitecturales, como pueden ser la invasión vascular y de la cápsula, más que por sus rasgos citológicos. Por eso, resulta imposible emplear criterios citológicos para distinguir estos procesos⁽²⁰⁾.

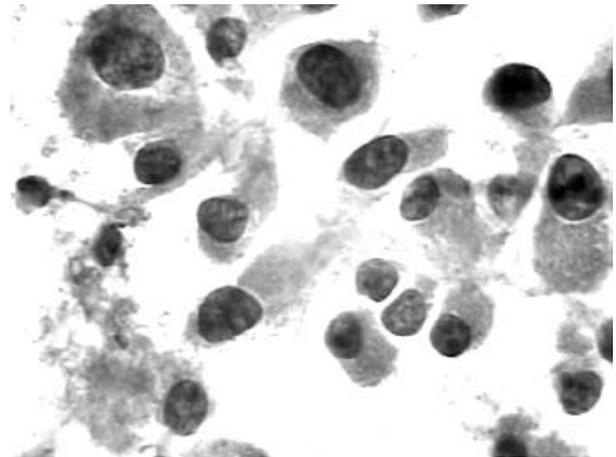


Figura 3. Masculino de 46 años con nódulo en lóbulo izquierdo de tiroides. Células foliculares con cambios oxifílicos, se aprecia irregularidad de membrana nuclear, anisonucleosis y presencia de nucleolo. Citología. Coloración Papanicolaou 1 000 x.

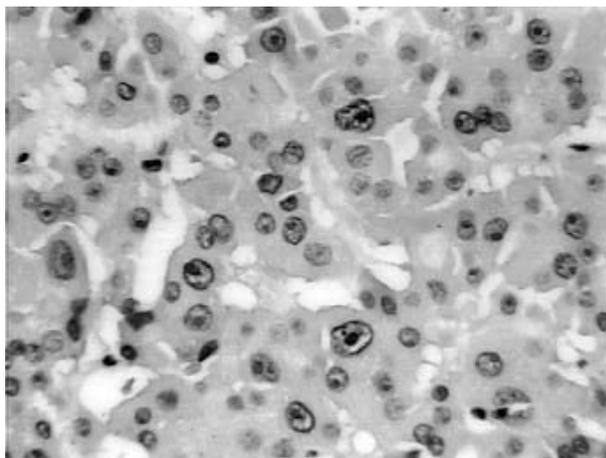


Figura 4. Masculino de 46 años con nódulo en lóbulo izquierdo de tiroides. Células foliculares con citoplasma abundante, se aprecia irregularidad de membrana nuclear, anisonucleosis y nucléolo evidente. Biopsia. Coloración Papanicolaou 400 x.

La mayoría de los tumores de células oxifílicas o de Hürthle (90 %-95 %) son de comportamiento benigno, sin embargo, diferenciar una lesión benigna de una maligna basados en los hallazgos citológicos aportados por punción con aguja fina es difícil. El aspecto morfológico puede ser variable, así como la cantidad de células oxifílicas presentes en las diversas patologías, tanto benignas como neoplásicas. Así podemos evidenciar su presencia en las tiroiditis de Hashimoto, hiperplasias adenomatosas, neoplasias oxifílicas de comportamiento benigno o maligno y otras neoplasias como carcinomas papilares pueden mostrar una cantidad de células oxifílicas generalmente escasas ⁽²¹⁾.

En nuestra experiencia de los tres casos catalogados como neoplasias de células oxifílicas, ninguno se correspondió con exactitud en sus biopsias. Llama la atención la alta incidencia de neoplasias de células oxifílicas diagnosticadas

por PAF. Será necesario en un futuro dilucidar tales hallazgos.

En la literatura universal se mencionan como falsos positivos casos de hiperplasia adenomatosa con formaciones papilares, tiroiditis de Hashimoto y adenomas foliculares interpretados en la citología como carcinomas papilares ^(22,23).

En nuestro estudio el único caso falso positivo fue diagnosticado en la citología como neoplasia de células oxifílicas, resultando en la biopsia definitiva tiroiditis de Hashimoto, y en el se apreciaban áreas con abundantes células oxifílicas, se debe tener en cuenta que dicha entidad muestra células con cambios oxifílicos, en cantidad variable en su contexto histológico.

Respecto al falso negativo se diagnóstico en el estudio citológico como lesión de células oxifílicas, los extendidos eran hipocelulares con un predominio de cambios oxifílicos, demostrándose en la biopsia definitiva un carcinoma papilar moderadamente diferenciado, variedad difusa esclerosante con un área de 10 % de aspecto oxifílico, este hallazgo podría relacionarse con el predominio de células oxifílicas apreciado en la PAF.

Esta dificultad diagnóstica nos lleva a analizar los criterios de suficiencia de material, para lo cual se requieren un mínimo de seis a siete grupos de células foliculares en al menos dos extendidos ⁽⁸⁾, y la conveniencia de dos o más punciones en diversas áreas de la lesión, como ha sido sugerido por otros autores, esta práctica contribuye a disminuir el número de falsos negativos, muestras inadecuadas y mejorar la precisión diagnóstica citológica ⁽²¹⁾.

Podrán ser determinantes en el éxito de la punción, el fenotipo del paciente, localización, tamaño de la lesión y la experiencia en la práctica e interpretación de la PAF.

REFERENCIAS

1. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-559.
2. Braga M, Calvancanti T, Collado L, Graf H. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4089-4091.
3. Hamberger B, Gharib H, Melton L, Goellner J, Zinsmeister A. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med.* 1982;73:381-384.
4. Supit E, Peiris A. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *South Med J.* 2002;95:514-519.
5. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2004. Disponible en: URL: <http://www.mps.gob.ve>.
6. SEER. Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. Disponible en: URL: <http://www.cancer.gov>.
7. Caraway N, Sneige N, Samaan N. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: A review of 394 cases. *Diagn Cytopathol.* 1993;9:345-350.
8. Burch H, Burman K, Reed L, Buckner L, Ownbey R. Fine needle aspiration of thyroid nodules. Determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol.* 1996;40:1176-1183.
9. Baloch Z, Sack M, Yu G, Livolsi V, Gupta P. Fine needle aspiration of thyroid: An institutional experience. *Thyroid.* 1998;8:565-569.
10. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Gender, clinical findings and serum thyrotropin measurements, in the prediction of thyroid neoplasia in 1 005 patients presenting with thyroid enlargement, and investigated by fine needle aspiration cytology. *Thyroid.* 1999;11:1105-1109.
11. Izquierdo R, Arekat M, Knudson P, Kartun K, Khurana K. A comparison of palpation guided versus ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an outpatient endocrinology clinical practice. Proceedings of the Program and abstracts of Endo 2001: 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society: Denver, Colorado. 2001. Abstract. P2-522.
12. McCaffrey T. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control.* 2000;7:223-228.
13. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler T. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. A review of 6226 cases and correlation with surgical or clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:484-488.
14. Antúñez SI, Mata J. Citología obtenida por punción con aguja fina. Factores que afectan su precisión como método diagnóstico. *Rev Venez Oncol.* 2002;14:138-150.
15. Hernández A, Bianchi G, Martín M, Caleiras E, Ayala N. Carcinoma papilar de la glándula tiroides. Estudio citomorfológico por biopsia-aspiración con aguja fina de 23 casos comprobados histológicamente. *Patología.* 1999;36:75-85.
16. Muro-Cacho C, Ni K. Tumors of the thyroid gland histological and cytological features. *Cancer Control.* 2000;7:276-287.
17. Cameselle J, Febles C, Cameselle J, Alfonsin N, Moldes J, Barreiro F. Cytologic clues distinguishing the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma. *Acta Cytol.* 1997;41:1310-1316.
18. Liebert M. Thyroid fine needle aspiration (FNA) and cytology. *Thyroid.* 2003;13:80-86.
19. Cibas E. Thyroid. En: Cibas E, Ducatman B, editores. *Cytology diagnostic principles and clinical correlatos.* 2ª edición. EE.UU: Saunders; 2003.p.251-268.
20. Faquin W. Punción aspiración del tiroides. En: Atkinson B, editor. *Atlas de diagnóstico citopatológico.* 2ª edición. Amsterdam: Elsevier; 2005.p.465-466.
21. Hamburger J, Husain M, Nishiyama R, Nunez C, Solomon D. Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:1035-1041.
22. Chu E, Hanson T, Goldman J, Robbins J. Study of cells in fine needle aspirations of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 1979;23:309-314.
23. Hall T, Layfield L, Rosenthal D. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer.* 1989;63:718-725.