

Diagnóstico diferencial de adenoma folicular y carcinoma papilar de tiroides mediante variables cariométricas. Matanzas 2013-2016

Differential diagnosis of thyroidal follicular adenoma and papillary carcinoma by means of karyometric variables. Matanzas 2013-2016

Dra. Mayelín Bárbara Milián Castresana^{1*,**}  <http://orcid.org/0000-0001-5251-1919>

Dra. Maritza Alonso González^{1,***}  <https://orcid.org/0000-0002-6236-354x>

Dra. Myrna del Puerto Horta^{1,****}  <https://orcid.org/0000-0003-4172-9757>

Dra. Dianelis Inda Pichardo^{1,*****}  <https://orcid.org/0000-0003-3786-3080>

MSc. Silvio Faustino Soler Cárdenas^{1,*****}  <https://orcid.org/0000-0003-4299-4472>

MSc. Lisbet Soler Pons^{2,*****}  <http://orcid.org/0000-0002-3108-5401>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

² Universidad de Matanzas. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: mmilian.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: los carcinomas diferenciados de tiroides se originan en el epitelio folicular. De ellos el carcinoma papilar muestra una mayor incidencia. Una variante del mismo es la folicular, que en ocasiones muestra un patrón arquitectural que imita a un adenoma folicular.



Objetivo: contribuir al diagnóstico diferencial entre el carcinoma papilar variante folicular y el adenoma folicular de tiroides, utilizando variables cariométricas de las células foliculares.

Materiales y métodos: se aplicaron técnicas morfométricas a muestras de biopsias de tiroides con carcinoma papilar variante folicular y adenoma folicular, así como a muestras sin patología, en el período comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2016, obtenidas en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández, de Matanzas. Las técnicas aplicadas se basaron en las variables cuantitativas: área, perímetro y factor de forma nuclear de las células foliculares. Los resultados se expresaron en porcentajes; la media aritmética como medida de tendencia central; desviación típica, incluyéndose el cálculo de los valores máximo, mínimo y recorrido para cada variable comprendida en el estudio, reflejados en tablas y gráficos realizados a través del *software* Microsoft Office Excel.

Resultados: se obtuvieron valores elevados de área y perímetro nuclear de las células foliculares del carcinoma papilar variante folicular con relación al adenoma folicular, mientras que el factor de forma no arrojó resultados significativos para la diferenciación de dichas enfermedades tiroideas.

Conclusiones: la aplicación de técnicas morfométricas a variables cariométricas en el tiroides, para el diagnóstico diferencial entre el carcinoma papilar variante folicular y el adenoma folicular, ofrece resultados aplicables en estudios histopatológicos

Palabras clave: tiroides; carcinoma; adenoma; morfometría; biopsia.

ABSTRACT

Introduction: differentiated thyroid carcinomas are originated in the follicular epithelium. Of them, the papillary carcinoma shows higher incidence. Follicular carcinoma, one of its variants, occasionally shows an architectural pattern imitating a follicular adenoma.

Objective: to contribute to the differential diagnosis between the papillary carcinoma, follicular variant, and thyroid follicular adenoma, using karyometric variables of follicular cells.

Materials and methods: morphometric techniques were applied to samples of biopsies of thyroids with papillary carcinoma, follicular variant, and follicular adenoma, and also to samples without any pathology, in the period from January 2013 to December 2016, gathered in the University Hospital Comandante Faustino Perez, of Matanzas. The applied techniques were based on quantitative variables: area, perimeter and nuclear form factor. Results were expressed in percentages; the arithmetic median as measure of central tendency; typical deviation, including the



calculation of maximal, minimal values and the course for each variable included in the study, were drawn in tables and graphics using Microsoft Office Excel software.

Results: highs values of area and nuclear perimeter of the follicular cells of the papillary carcinoma, follicular variant, were obtained, while the shape factor did not show significant results for those thyroidal diseases differentiation.

Conclusions: the application of morphometric techniques to karyometric variables in the thyroids, for the differential diagnosis between the papillary carcinoma, follicular variant, in follicular carcinoma, offers results that can be applied in histopathological studies.

Key words: thyroids; carcinoma; adenoma; morphometry; biopsy.

Recibido: 02/03/2020.

Aceptado: 16/03/2021.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de tiroides está en aumento. En Estados Unidos existe probabilidad de encontrarlo entre el 6 y el 8 % de las tiroidectomías. De la Unión Europea, Italia y Finlandia son los países con mayor incidencia, mientras que España ocupa una posición intermedia y Austria es el país con mayor mortalidad. En Asia, países como Japón muestran una probabilidad de encontrarlo en el 40 % de las tiroidectomías.

Otros estudios informan mayor mortalidad en África (0,4 por cada 10 000 habitantes) y menor en Oceanía (0,2 por cada 10 000 habitantes). En Latinoamérica, Colombia reporta esta neoplasia como la octava más frecuente, con una incidencia de 5,1 por cada 10 000 habitantes, y una probabilidad de encontrarlo en el 30 % de cada tiroidectomía. México reportó este cáncer como el 2,5 % del total de neoplasias malignas, y Argentina estimó su incidencia en 6,51 por cada 10 000 habitantes en el período 2003-2011. La incidencia en Chile, en el año 2011, fue mayor de 7,86 por cada 100 000, mientras que Cuba reportó, en 2013, 421 casos, y en 2015, 458.⁽¹⁻³⁾

El adenoma folicular (AF) es la neoplasia benigna que más frecuentemente requiere tratamiento quirúrgico; sin embargo, el cáncer de tiroides está presente entre el 4 y el 24 % de los nódulos tiroideos. Histológicamente, el cáncer de tiroides se puede



clasificar en medular (CM), representando el 3 % de incidencia; anaplásico (CA) en el 2 %, y diferenciados para el 95 %, de los cuales el 15 % son carcinomas foliculares (CF) y el más frecuente de todos, con 80 %, el carcinoma papilar (CP).^(4,5)

El CP y sus variantes se identifican mayormente por las características nucleares que presentan, y en menor escala por apreciaciones hechas de su arquitectura papilar. La variante folicular del carcinoma papilar (FVPTC) es la más frecuente (24 %); presenta características histológicas que la hacen diferir de la variedad convencional, por lo que es necesario establecer el diagnóstico diferencial con el CF y el AF a través de las modificaciones nucleares características del CP presentes en la FVPTC. En la mayoría de los casos, se informa esperar biopsia por parafina, mostrando que del 30 al 40 % de los casos diagnosticados como "nódulos foliculares sospechosos" mediante la biopsia por aspiración con agua fina (BAAF), son confirmados como malignos: de ellos, del 50 al 75 % son CF, mientras que los otros son confirmados como FVPTC. Se sugieren, ante casos dudosos, estudios inmunohistoquímicos al material tumoral obtenido mediante la BAAF, así como la utilización de marcadores moleculares, teniendo estos una especificidad de 71 a 100 %, y permitiendo no solo el diagnóstico, sino también el tratamiento del cáncer de tiroides. Pero estos estudios constituyen métodos muy costosos y de difícil adquisición, en especial a países del Tercer Mundo como Cuba, bloqueada económica y financieramente.^(6,7)

Este trabajo pretende contribuir al diagnóstico diferencial del CP en su FVPTC y del AF con técnicas morfométricas computarizadas, aplicadas a variables cariométricas de las células foliculares tiroideas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en el universo de pacientes con diagnóstico de FVPTC y de AF en la provincia Matanzas, el cual fue de 30, durante el período de enero de 2013 a diciembre de 2016 en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Para la selección de la muestra se excluyeron aquellos pacientes cuyas láminas histológicas contaban con el diagnóstico solicitado, pero concomitaban con otras patologías tiroideas. La muestra de estudio quedó integrada por 28 pacientes, agrupados en aquellos con diagnóstico de FVPTC⁽¹⁰⁾ y de AF⁽¹⁸⁾. Con el propósito de que los dos diagnósticos estuviesen igualmente representados, se incluyó en la muestra a los 10 casos de FVPTC y se seleccionaron de forma simple aleatoria 10 pacientes con diagnóstico de AF. Todas las muestras de FVPTC obtenidas correspondieron a la variedad encapsulada (NIFTP).⁽⁸⁾

Adicionalmente, se tomó una muestra de 10 pacientes con tiroides normal con la finalidad de hacer comparaciones con los diagnósticos anteriores, que fueron recogidas mediante necropsias realizadas a pacientes en este hospital y cuya causa de muerte no



estaba relacionada con patologías tiroideas. Se realizó por un patólogo un análisis para su diagnóstico como tiroides normal; estas muestras se emplearon como patrón referencial normal en este estudio.

La evaluación cuantitativa del estudio se basó en la realización de técnicas morfométricas indirectas con las siguientes mensuraciones: área nuclear, perímetro nuclear y factor de forma nuclear.

Las láminas histológicas (método de tinción empleado hematoxilina/eosina) fueron separadas por entidades objeto de estudio. Estas fueron observadas en un microscopio binocular Motic modelo BA 210, con una lente objetiva de magnificación 100x de inmersión en aceite y una lente ocular 10x, y se realizó la captación de las imágenes enfocadas por el observador, con una cámara profesional Canon EOS 1100D acoplada al microscopio. Las imágenes digitalizadas se transfirieron a un computador marca HP, al que se instaló el sistema morfométrico IMAGEN J 1,44 p, de los Institutos Nacionales de Salud, de los Estados Unidos, que permitió aplicar la morfometría.⁽⁹⁾ Fueron seleccionados los núcleos de las células foliculares que permitieron aplicar la técnica.

En cada lámina histológica se midieron 50 núcleos para determinar cada variable morfométrica. Se realizó a cada núcleo nueve mediciones: tres por cada parámetro, para un total de 450 mensuraciones por lámina y un número final de 13 500 mensuraciones, 1 500 por cada entidad. Se empleó la media aritmética como medida de tendencia central; también la desviación típica, y se incluyó, además, el cálculo de los valores máximo, mínimo, y el recorrido para cada variable comprendida en el estudio.

Con el propósito de hacer comparaciones entre los diferentes diagnósticos se calcularon intervalos de confianza con una confiabilidad prefijada del 95 %. Se incluyó en el estudio el coeficiente de correlación de Pearson (r) para estudiar la existencia de asociación entre las variables estudiadas. Se confeccionaron tablas estadísticas y gráficos para presentar los resultados. Las técnicas estadísticas utilizadas se encuentran implementadas en el paquete de programas estadísticos SPSS versión 20 de Windows. Los datos presentados en tablas y gráficos fueron elaborados con el programa Excel 2010 de Windows 10.

RESULTADOS

La [tabla 1](#) muestra los resultados del análisis estadístico con relación al área nuclear para ambas patologías y para el tejido tiroideo normal. La media en el adenoma folicular fue de $3,35 \pm 0,32$ (media \pm desviación estándar), mayor que la media obtenida para el tejido tiroideo normal ($2,18 \pm 0,65$), y que a su vez, en la FVPTC, mostró valores elevados de $4,35 \pm 0,58$ respecto al adenoma folicular.

Tabla 1. Distribución del área nuclear según medidas estadísticas para el adenoma folicular y el carcinoma papilar variante folicular

Diagnóstico	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Intervalo de confianza 95 %
Tiroides normal	2,18	0,65	1,50	3,18	1,69	1,72-2,65
Adenoma folicular	3,35	0,32	2,99	3,91	0,92	3,12-3,58
FVPTC	4,35	0,58	3,25	5,28	2,03	3,93-4,76

En la [tabla 2](#) se analizan los valores obtenidos mediante el análisis estadístico del perímetro nuclear, el cual, en relación con la media \pm desviación estándar, reflejó valores de $6,76 \pm 0,34$ para el adenoma, con un intervalo de confianza de 6,52-7,00 —valores superiores al tejido tiroideo normal, pero inferiores a la FVPTC, que muestra $7,67 \pm 0,54$ (media \pm desviación estándar) y un intervalo de confianza de 7,22-8,06.

Tabla 2. Distribución de los valores de perímetro nuclear según medidas estadísticas para el adenoma folicular y el carcinoma papilar variante folicular

Diagnóstico	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Intervalo de confianza 95 %
Tiroides normal	5,34	0,83	4,45	6,55	2,10	4,74-5,93
Adenoma folicular	6,76	0,34	6,41	7,32	0,91	6,52-7,00
FVPTC	7,67	0,54	6,62	8,52	1,90	7,22-8,06

En el [gráfico 1](#) se muestran las regiones de indiferencia presentes entre los intervalos de confianza establecidos, pero con un margen más estrecho en relación a los intervalos de confianza para el perímetro entre la FVPTC (7,28-8,06) y el adenoma folicular (de un 6,52-7,00), solo de 0,28; mientras que el rango de indiferencia existente entre el adenoma y el tejido tiroideo normal es de 0,59.



Gráf. 1. Distribución de las regiones de indiferencia según intervalos de confianza del 95 % para el perímetro nuclear del adenoma folicular y la FVPTC, con relación al tejido tiroideo normal

En la [tabla 3](#) se muestra el comportamiento del factor de forma según el análisis estadístico realizado. El adenoma folicular mostró valores de media de $0,91 \pm 0,09$, mientras que la FVPTC de $0,92 \pm 0,01$, discretamente mayor en relación al adenoma, pero igual al tejido tiroideo normal. El intervalo de confianza se mantuvo en un rango similar para las muestras analizadas.

Tabla 3. Distribución del factor de forma nuclear según medidas estadísticas para el adenoma folicular y la FVPTC

Diagnóstico	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Intervalo de confianza 95 %
Tiroides normal	0,92	0,13	0,90	0,94	0,03	0,91-0,93
Adenoma folicular	0,91	0,09	0,90	0,92	0,03	0,91-0,92
FVPTC	0,92	0,01	0,90	0,93	0,03	0,91-0,92

En la [tabla 4](#) se muestran los resultados de la aplicación del coeficiente de correlación de Pearson a las variables morfométricas analizadas, apreciándose como correlación altamente significativa la existente entre el área y el perímetro respectivamente, así como la correlación negativa del factor de forma en relación a las mismas.

Tabla 4. Correlación entre área, perímetro y factor de forma nuclear de las patologías tiroideas analizadas

Variables morfométricas	Área	Perímetro
Área	1	992**
Perímetro	992**	1
Factor de forma	-405*	-431*

**p < 0.01 *p < 0.05.

DISCUSIÓN

Los valores obtenidos de área nuclear de la media poblacional, con un intervalo de confianza del 95 % en el análisis de las diferencias morfométricas, es mayor en la FVPTC con respecto al AF, que permite establecer el diagnóstico diferencial entre ambas patologías. Dichas entidades muestran valores elevados en relación con el tejido tiroideo normal, coincidiendo esto con la bibliografía consultada, que refiere que el área nuclear es una variable morfométrica que permite diferenciar las entidades malignas de las benignas.⁽⁹⁻¹²⁾

Ciobanu et al.,⁽¹³⁾ en su estudio comparativo entre el AF y el CF, empleando el test de student, revelaron que hay una diferencia significativa entre la patología tumoral (CF) y otras categorías nodulares tiroideas; además, que el área nuclear y el diámetro en los casos de CF son significativamente elevados en relación con otras enfermedades nodulares benignas tiroideas. En el mismo estudio, asociaron la morfometría y la citoquímica para establecer un diagnóstico significativo preoperatorio citológico de las lesiones foliculares sospechosas de malignidad, demostrando la eficacia de esta asociación.

Rivera-Meza et al.,⁽¹⁴⁾ en estudios previos de área y perímetro nuclear, han contribuido a la diferenciación de lesiones benignas y malignas obtenidas mediante la BAAF. Describen que la mayoría de los parámetros referentes al tamaño y la forma nuclear son significativamente más altos en la FVPTC que en las neoplasias foliculares (benignas como el adenoma folicular, y malignas como el carcinoma folicular). Por eso, tanto el área como el diámetro del núcleo son señalados como el parámetro más confiable para diferenciar la FVPTC del adenoma folicular. También hacen referencia a Ozolec et al.,⁽¹²⁾ quienes en su estudio encontraron diferencias significativas entre las áreas y los perímetros de bocios multinodulares, neoplasias foliculares y papilares, así

como entre el AF, la FVPTC y el CF —hallazgos que sugieren la capacidad de diferenciación de lesiones benignas y malignas a través de la morfometría.

López et al.⁽¹¹⁾ realizaron la caracterización estadística del área nuclear en las variantes hísticas clásicas y no clásicas del CP. Las formas no clásicas como la FVPTC presentaron un valor promedio de área nuclear mayor al encontrado en las variantes hísticas clásicas. Además, en su estudio hacen referencia a otros análisis comparativos de áreas nucleares en carcinomas tiroideos y otras lesiones benignas (Kirillov y Yuschenko; Tseleni–Belafouta), en los que se obtuvieron resultados que expresan mayor valor de esta mensuración en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides. Esto indica la posibilidad de utilizar el área nuclear como parámetro importante en el diagnóstico del cáncer tiroideo y sus variantes histológicas. Otros autores plantean que el área nuclear aumenta su valor relacionado con la actividad celular propia de las células cancerosas en la duplicación del ADN y en la producción de proteínas.⁽¹⁵⁾

En el análisis realizado, son notables las regiones de indiferencia encontradas entre la FVPTC y el adenoma folicular (con valores de 0,35), así como entre el adenoma y el tejido tiroideo normal (con un rango de 0,47), por lo que, al encontrar valores de área que correspondan con estas regiones de indiferencia, se estaría ante la disyuntiva en la diferenciación de ambas patologías entre sí, así como entre el adenoma y el tejido tiroideo normal. Ante resultados de área nuclear que correspondan a regiones de indiferencia, se puede recurrir al análisis de las características histológicas presentes en cada entidad, y a criterios diagnósticos establecidos para ambas patologías. Debe tenerse en cuenta la posibilidad que brinda el sistema Image J de combinar el estudio morfométrico, en estos casos dudosos, con parámetros texturales que han sido empleados en otros estudios, pudiendo contribuir al diagnóstico diferencial —tales como las variables densitométricas que valoran las variaciones de distribución de la cromatina nuclear.^(14,16,17)

A pesar de encontrar criterios no uniformes en relación a esta variable morfométrica en la literatura analizada, algunos estudios realizados no arrojan resultados satisfactorios en cuanto al uso del perímetro nuclear. Otros hacen referencia a estudios realizados con el propósito de demostrar una posible relación de indicadores cuantitativos con el grado de malignidad tumoral. En dichos estudios fueron analizadas variables como el perímetro y el radio nuclear en carcinomas papilares con infiltración capsular, demostrándose la existencia de valores diferentes a los encontrados en carcinomas que no infiltran la cápsula. Sin embargo, la estadística final reflejó que no había diferencias significativas entre ellos, que pudieran marcar pautas cuantitativas útiles en el diagnóstico diferencial morfológico de estas neoplasias malignas de tiroides.⁽¹²⁾

Toledo-Hidalgo et al.⁽¹⁷⁾ estudiaron el perímetro y el área nuclear en tres subtipos específicos de carcinomas papilares pobremente diferenciados, sin aportar resultados significativos que avalen la utilidad de estos indicadores morfométricos, desde el punto de vista cuantitativo, para diferenciar los subtipos neoplásicos del cáncer tiroideo.⁽¹³⁾ Autores refieren en su estudio que, en las neoplasias foliculares tiroideas, los parámetros morfométricos nucleares como área, perímetro, radio, diámetro mayor y

menor, coeficiente de variación del área nuclear y factor de forma, contribuyen a diferenciar el adenoma folicular del carcinoma.

En otro estudio, realizado por Arias-Ortiz et al.,⁽¹⁵⁾ se plantea que el perímetro fue el parámetro más significativo para diferenciar una neoplasia benigna de una maligna, seguido por el área, diámetro máximo y diámetro nuclear. También, que el parámetro más confiable para diferenciar un adenoma folicular de una FVPTC es el área y el diámetro nuclear. Ganly et al.⁽¹⁰⁾ emplearon la morfometría para distinguir neoplasias malignas de benignas en la BAAF, tomando muestras en las que fueron empleados diferentes métodos de tinción; encontraron diferencias significativas entre el área, perímetro, y diámetro entre lesiones malignas y benignas.

Por su parte, Deka et al.⁽¹⁶⁾ evaluaron parámetros morfométricos y texturales en varias lesiones tiroideas obtenidas mediante la BAAF. Combinaron parámetros morfométricos y texturales para establecer el diagnóstico diferencial en muestras obtenidas de la BAAF, donde el 84,5 % de las células de las neoplasias foliculares y el 72,5 % de carcinoma papilar fueron correctamente clasificados, demostrando una efectividad del 72 %. Este estudio indica que la morfometría que incluya análisis textural puede ser herramienta en el diagnóstico citológico de lesiones tiroideas, aunque considera que no influye para el diagnóstico certero de una entidad, pero sí para contribuir a la eficacia del mismo. El propio estudio muestra que mediante la morfometría se observa que el carcinoma papilar tiene núcleos largos e irregulares con un alto contraste de cromatina, mientras que el carcinoma folicular tiene núcleos alargados, pero una distribución característica y simple de cromatina.⁽¹⁵⁾

Dentro de las regiones de indiferencia encontradas en el estudio, se encuentran valores de perímetro que pudieran constituir una dificultad diagnóstica, por lo que, ante valores de perímetro que coincidan con los rangos de indiferencia, se estaría ante una dificultad diagnóstica que conllevaría a recurrir al análisis de otros parámetros morfológicos, cariométricos y texturales para diferenciar ambas lesiones tiroideas, contando con la referencia bibliografía acerca de la utilización de los parámetros densitométricos en estudios referidos anteriormente.^(16,17)

Los valores obtenidos del comportamiento del factor de forma, según el análisis estadístico realizado, no arrojaron resultados significativos en el estudio, lo que se infiere esté relacionado con las variaciones de la forma de las células foliculares epiteliales normales en relación con el grado de actividad glandular.

Bhatia et al.,⁽¹⁸⁾ en su investigación morfométrico-nuclear de las variantes hísticas del CP clásicas y no clásicas, hacen referencia a la importancia del pleomorfismo nuclear como indicador del grado de diferenciación de una neoplasia, encontrando solamente diferencias discretas que no mostraron resultados significativos. También aluden a otros estudios realizados con el grado de diferenciación tumoral, que se basan en el análisis del pleomorfismo nuclear a partir de la valoración del comportamiento del factor de forma y en los que se muestran diversos resultados, aplicados junto al estudio hístico en el carcinoma ductal de mama —en los que se han obtenido valores que indican mayor grado de pleomorfismo nuclear en aquellos tumores que cualitativamente fueron diagnosticados como formas neoplásicas muy indiferenciadas.

Sin embargo, ocurre lo contrario en cánceres bien diferenciados desde el punto de vista de las técnicas convencionales de diagnóstico histológico.

Al obtenerse un valor de factor de forma que se aproxime a 1, las células presentan mayor grado de circularidad nuclear, lo que está plenamente justificado mediante el estudio histológico cualitativo convencional. Otro análisis de variables morfométricas realizado en tumores tiroideos por Tala,⁽¹⁹⁾ refleja un incremento del tamaño nuclear desde los adenomas foliculares a los carcinomas foliculares, y desde estos a los carcinomas papilares, donde se muestran altos niveles de diferenciación. Asimismo, los carcinomas papilares muestran núcleos más irregulares, y usando dos variables (el volumen medio nuclear y el factor forma de circularidad) se alcanza un 71 % de clasificaciones correctas, especialmente para los carcinomas papilares en un 85 % de los casos.

Se obtuvieron valores mayores de área y perímetro nuclear para la FVPTC en relación con el AF, y ambos parámetros se modifican considerablemente respecto a las muestras de tejido normal. Estas variables cariométricas permiten la diferenciación entre ambas patologías tiroideas; no obstante, se encontraron rangos de indiferencia para dichos parámetros morfométricos entre las lesiones tiroideas y el tejido normal, que pueden constituir una dificultad diagnóstica.

El factor de forma nuclear no mostró resultados significativos para diferenciar el adenoma folicular del carcinoma papilar variante folicular.

Existe una correlación positiva entre el área y el perímetro nuclear, y negativa en el factor de forma con respecto a estas, indicando que, a mayor área y perímetro, existe un mayor grado de pleomorfismo nuclear. Teniendo en cuenta lo anterior, se concluye que la aplicación de técnicas morfométricas computarizadas, mediante variables cariométricas de las células foliculares tiroideas, permiten el diagnóstico diferencial entre el carcinoma papilar variante folicular y el adenoma folicular, ofreciendo resultados aplicables en estudios histopatológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortega Peñate JA, Díaz Alonso O, Cora Abraham J, et al. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de tiroides. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 Dic [citado 22/04/2020]; 42(6): 2598-608. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000602598&lng=es.
2. Hernández V, Jiménez-López M, Serrano S, et al. Factores de riesgo asociados a recidiva de carcinoma papilar de tiroides. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [Internet]. 2019 [citado 02/01/2020]; 79(1). Disponible en:



https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162019000100067.

3. Romero Rojas A, Cuervo Martínez J, Osorio Arango K, et al. Histological variants and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma at the Colombian Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2012. Rev Biomédica [Internet]. 2015 [citado 11/05/2015]; 35(3): 429-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i3.2598>.
4. Navarro DA, Santiago MT, Vázquez JC. Publicaciones de artículos originales de autores cubanos sobre algunas afecciones endocrinas en la mujer de edad mediana. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2016 [citado 02/06/2016]; 27(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69173>.
5. Sosa Martín G, Ernand Rizo S, Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. Rev Cubana Cir [Internet]. 2016 [citado 02/06/2016]; 55(1): 54-66. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932016000100006.
6. Rojo Quintero N, Suárez Sori BG, Rondón Martínez E, et al. Enfermedad nodular de tiroides, incidencia y correlación citohistológica. AMC [Internet]. 2016 [citado 13/05/2016]; 20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000300010.
7. Sierra Fonseca RM, Escalona Veloz R, Galano Estivens E, et al. Comparación entre los resultados citológicos e histológicos de pacientes con afecciones tiroideas. Medisan [Internet] 2014 [citado 23/03/2016]; 18(6): 843. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_6_14/san13614.htm.
8. Pinto Blázquez J, Del Valle Manteca A, Solera Arroyo JC, et al. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. Rev Soc Otorrinolaringol [Internet]. 2014 Abr [citado 23/03/2016]; 5(8): 66-74. Disponible en: <http://www.revistaorl.com/53>.
9. Saco P, Voogd A, Valdez P, et al. El cáncer diferenciado de tiroides: experiencia clínica frente a un panorama cambiante. Rev Argent Cir [Internet]. 2019 [citado 02/01/2020]; 111(1): 5-1. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1003254>.
10. Ganly I, Wang L, Tuttle RM, et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. Hum Pathol. 2015; 46(5): 657-64. Citado en PubMed; PMID: 25721865.
11. López Pérez R, García Gutiérrez M, Pérez Pérez de Prado N, et al. Estudio histomorfométrico del núcleo celular del carcinoma papilar de tiroides. Mediacentro Electrónica [Internet]. 2013 [citado 23/03/2016]; 17(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432013000100003.



12. Ozolek JA, Burak Tosun A, Wang W, et al. Accurate diagnosis of thyroid follicular lesions from nuclear morphology using supervised learning. *Med Image Anal.* 2014. 18(5): 772-80. Citado en PubMed; PMID: 24835183.
13. Ciobanu D, Draga Caruntu I, Vulpoi C, et al. Morphometric parameters and silver stain used in diagnosis of thyroid follicular diseases. *Rom J Morphol Embryol.* 2006; 47(4): 323-30. Citado en PubMed; PMID: 17392977.
14. Rivera Meza R, Evans Meza R, Bonilla Carrión, R, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer de tiroides en Costa Rica 1990-2014. *Acta Méd Costarric [Internet].* 2018 [citado 02/01/2019]; 60(3). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022018000300121&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
15. Arias-Ortiz NE, Guzmán-Gallego EA. Características clínicas del cáncer de tiroides en Manizales, Colombia, 2008-2015. *Rev Perú Med Exp Salud Pública [Internet].* 2020 [citado 02/01/2019]; 37(2): 287-91. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n2/287-291/es/>.
16. Deka L, Gupta S, Gupta R, et al. Nuclear morphometry and texture analysis on cytological smears of thyroid neoplasms: a study of 50 cases. *Malays J Pathol.* 2017; 39(1): 33-7. Citado en PubMed; PMID: 28413203.
17. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA. Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides diagnosticado por biopsia escisional. *AMC [Internet].* 2020 [citado 23/04/2021]; 24(4). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7366>.
18. Bhatia JK, Boruah D, Manglem R. Study of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Lesions by Morphometry. *Sch J App Med Sci [Internet].* 2019 [citado 23/03/2019]; 6(7): 2712-6. Disponible en: <http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2018/07/SJAMS-67-2712-2716-c.pdf>.
19. Tala H, Díaz R, Domínguez JM. Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED. *Rev Med Chile [Internet].* 2017 [citado 11/01/2018]; 145: 1028-37. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/148725>.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.



** Elaboró el diseño de la investigación, obtuvo los datos primarios y redactó el 70 % del informe final.

*** Participó en el diseño del proyecto, el análisis de los resultados y la revisión del informe final.

**** Participó en la revisión del diseño teórico, la recopilación de bibliografía y la revisión del informe final.

***** Participó en el análisis de los resultados y en la aplicación de los métodos morfométricos.

***** Participó en el diseño metodológico y aplicación de métodos estadísticos.

