

VALOR DEL ESTUDIO PATOLÓGICO INTRAOPERATORIO DE TIROIDES. COMPARACIÓN CON LA PUNCIÓN ASPIRACIÓN PREOPERATORIA Y LA PATOLOGÍA DIFERIDA

MANUEL R. MONTESINOS, MARÍA FERNANDA MONTESINOS, ALEJANDRO IOTTI

Sanatorio Otamendi, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Sanatorio Agote, Buenos Aires, Argentina

Resumen Para evaluar la utilidad diagnóstica del estudio patológico intraoperatorio (EPI) en cirugía tiroidea se realizó una revisión retrospectiva de sus resultados en 350 pacientes en comparación con la biopsia preoperatoria por punción con aguja fina (PAAF) y el estudio patológico diferido (EPD). Los resultados de la PAAF se clasificaron según el sistema de Bethesda en categoría II (91 casos, 26.0%), III (21 casos, 6.0%), IV (73 casos, 21.9%), V (54 casos, 15.4%) y VI (111 casos, 31.7%). El EPI mostró lesiones benignas en 137 casos (39.1%), malignas en 169 (48.2%), y resultados no definitivos en 44 (12.6 %). El EPD informó patología benigna en 161 casos (46%) y carcinoma en 189 (54%); se encontró carcinoma en 8 pacientes (5.8%) en quienes el EPI había informado lesión benigna y en 12 (27.2%) en quienes había informado no definitivo; 13 de estos 20 casos fueron microcarcinomas incidentales. El EPI no informó ningún falso positivo (especificidad 100%, sensibilidad 89.4%, valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 90.0%, exactitud 94.2%). Los resultados de malignidad con EPI y EPD, según categorías de Bethesda fueron respectivamente: II 3 (3.3%) y 7 (7.7%); III 8 (38.1%) y 10 (47.6%); IV 3 (4.1%) y 10 (13.7%); V 47 (87.0%) y 52 (96.3%); VI 108 (97.3%) y 110 (99.1%). El EPI no dio información adicional a la biopsia por PAAF en la mayoría de los casos ni detectó microcarcinomas en otros, por lo que no parece justificado indicarlo rutinariamente.

Palabras clave: estudio patológico intraoperatorio, tiroidectomía, cáncer de tiroides

Abstract *Value of the intraoperative pathology in thyroid surgery: comparison with preoperative aspiration puncture and deferred pathology.* To evaluate the usefulness of intraoperative pathology (IP) in thyroid surgery, a retrospective review of its results in 350 patients was performed in comparison with the results of the preoperative fine-needle biopsy (FNB) and the surgical pathology report (SPR). The FNB was reported according to the Bethesda system as type II in 91 cases (26.0%), type III in 21 (6.0%), type IV in 73 (21.9%), type V in 54 (15.4%), and type VI in 111 (31.7%). The IP showed benign lesions in 137 cases (39.1%), malignancy in 169 (48.2%), and inconclusive results in 44 (12.6%). The SPR results were benign pathology in 161 cases (46%) and carcinoma in 189 (54%); carcinoma was found in 8 patients (5.8%) in whom the IP had reported benignity, and in 12 (27.2%) with IP inconclusive results; 13 of those 20 cases were incidental microcarcinomas. The IP did not report any false positive result (specificity 100%, sensitivity 89.4%, positive predictive value 100%, negative predictive value 90.0%, and accuracy 94.2%). When discriminated by Bethesda types, the malignant lesions detected by IP and SPR were, respectively: II 3 (3.3%) and 7 (7.70%); III 8 (38.1%) and 10 (47.6%); IV 3 (4.1%) and 10 (13.7%); V 47 (87.0%) and 52 (96.3%); VI 108 (97.3%) and 110 (99.1%). In most cases, the IP did not provide additional information to the FNB report nor did it detect microcarcinomas in others, so it does not seem justified to perform it routinely.

Keywords: intraoperative pathological examination, thyroidectomy, thyroid cancer

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El estudio patológico intraoperatorio ha sido una práctica habitual durante muchos años en la cirugía tiroidea. Sin embargo, la biopsia preoperatoria por punción con aguja fina ha alcanzado un valor diagnóstico alto y permitiría prescindir de estudio intraoperatorio.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La biopsia preoperatoria tuvo altos valores de exactitud diagnóstica en categorías II, V y VI. Los falsos negativos, en su mayoría por microcarcinomas incidentales, no alteraron el pronóstico, y los casos con categorías III y IV tampoco pudieron ser definidos con el estudio intraoperatorio, el que debería ser indicado selectivamente, con el conocimiento de sus limitaciones.

Existe consenso en que el resultado de la biopsia por punción con aguja fina (PAAF) generalmente define la indicación quirúrgica en la enfermedad nodular tiroidea^{1, 2}. Sin embargo, este procedimiento tiene limitaciones determinadas por factores tales como el porcentaje de carcinoma en la población a la cual se le aplica, el cuadro clínico del caso y detalles técnicos tales como el proceso de toma de la muestra, la lectura y la interpretación³. El Sistema de Bethesda, publicado en 2009 y actualizado en 2016, permitió estandarizar la comunicación de los resultados en seis categorías, I a VI^{4, 5}.

Durante mucho tiempo se consideró que el estudio patológico intraoperatorio (EPI) era definitorio para la decisión de realizar una tiroidectomía total y aún de llevar a cabo una exploración ganglionar en caso de confirmar la existencia de un carcinoma en la lesión sospechosa o de descubrir lesiones malignas incidentales⁶. En la actualidad, el EPI se realiza frecuentemente mediante una impronta del material, en parte debido a la ausencia de criostato en la mayoría de los quirófanos, y también para preservar el material para el estudio patológico diferido (EPD) en las lesiones menores a un centímetro. Algunos investigadores demostraron la alta sensibilidad y especificidad de la citología de la impronta en comparación con el estudio por congelación^{7, 8}. Aun así, el EPI consiste en un estudio citológico con las mismas limitaciones que la biopsia por PAAF para definir la malignidad de algunas lesiones, por lo que su uso rutinario está siendo cuestionado^{9, 10, 11}.

Con el fin de evaluar la utilidad del empleo sistemático del EPI en cirugía tiroidea en nuestro medio, nuestro objetivo fue comparar los resultados de la biopsia preoperatoria por PAAF, del EPI y del EPD en una serie de pacientes operados consecutivamente por enfermedad tiroidea.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de diseño retrospectivo observacional transversal. Se revisaron las historias clínicas, los protocolos quirúrgicos y los informes de anatomía patológica de 420 pacientes operados en forma primaria por patología tiroidea entre 2011 y 2019 en la práctica privada. Fueron excluidos del estudio 36 pacientes diagnosticados por otro equipo de anatomopatólogos, 5 con biopsias por PAAF preoperatorias con categoría Bethesda I (material insuficiente), y 29 a quienes no se la realizó por las características anatómicas (bocio multinodular bilateral con crecimiento progresivo = 14) o funcionales (bocio difuso hipertiroideo = 15). Los 350 pacientes restantes constituyen la población del presente estudio.

En una ficha *ad hoc* fueron consignadas las características demográficas y clínicas, los tipos de cirugía y los resultados de la biopsia por PAAF, EPI y EPD. Los datos fueron registrados en una base de datos y analizados con el paquete estadístico SPSS16. Se determinaron estadísticas descriptivas adecuadas para cada variable según su escala de medición y distribución, y los índices de utilidad diagnóstica del EPI.

El promedio de edad fue 48.5 años (DS 14), con rango entre 18 y 85 años. Doscientos setenta y dos (77.7%) fueron mujeres.

La indicación quirúrgica fue: sospecha de carcinoma en 255, crecimiento progresivo en 83, hipertiroidismo en 9, esteóica en 2 e hiperparatiroidismo en 1, en este último se aprovechó la operación para tratar un bocio pre-existente.

En todas las intervenciones se realizó el EPI del espécimen quirúrgico, y sus resultados fueron clasificados en benignos, malignos y no definitivos (proliferaciones foliculares, de células de Hürthle y cuando el patólogo no pudo expedirse concluyentemente y prefirió diferir el resultado).

Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron: tiroidectomía total en 260 oportunidades, tiroidectomía total y vaciamiento central en 11, tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral en 15, y hemitiroidectomía en 64.

Se tomaron los recaudos éticos según las recomendaciones de Helsinki y sus modificaciones posteriores¹². Los datos clínicos fueron protegidos de modo que no se pueda identificar a quien pertenecen y no sean accesibles a personas no comprometidas con el secreto profesional.

Resultados

El resultado del EPI fue: lesión benigna en 137 casos, maligna en 169, y no definitivo en 44. Los mayores porcentajes de diagnóstico no definitivo se registraron en casos categoría Bethesda III y IV (Tabla 1). El EPD informó lesión benigna en 161 (46%) casos y maligna en 189 (54%). Se consideró el EPD como test de referencia (*gold standard*) por lo cual la prevalencia de malignidad en la población en estudio fue 54%.

Los diagnósticos de malignidad correspondieron a carcinoma papilar en 184 pacientes (variante clásica 140, variante folicular 41, células altas 2, variante oncocítica 1), carcinoma folicular en 1 (variante oncocítica), carcinoma medular en 2, y carcinoma indiferenciado en 2. Los diagnósticos de patología benigna fueron: adenoma folicular en 85 casos, bocio coloide en 46, adenoma de células de Hürthle en 22, tiroiditis de Hashimoto en 5, NIFTP (por su

nombre en inglés *non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*) en 2, tumor trabecular hialinizante en 1.

En 8 (5.8%) de los 137 pacientes con diagnóstico de lesión benigna por EPI se encontró carcinoma en el

EPD. Todos ellos fueron microcarcinomas incidentales o hallazgos (de 1 a 7 mm de tamaño) no vinculados con la patología que indicó la cirugía. El EPD también encontró carcinoma en 12 (27.3%) de los 44 casos diagnosticados en el EPI como no definitivos; 5 de ellos eran microcarcinomas incidentales o hallazgos (entre 2 y 6 mm); de los 7 restantes (con tamaños entre 15 y 48 mm), 6 correspondieron a variantes foliculares de carcinoma papilar y 1 a carcinoma folicular variante oncocítica. Ninguno de estos 20 pacientes con lesiones malignas no identificadas por EPI requirió otra operación ya que todos fueron sometidos a tiroidectomía total por patología asociada bilateral.

El EPI no informó ningún falso positivo por lo que su especificidad y valor predictivo positivo fueron 100%; la sensibilidad fue 89.4%, el valor predictivo negativo 90.0% y la exactitud 94.2%.

Al comparar los resultados del EPI y del EPD en función de la clasificación de Bethesda según los resultados de la biopsia por PAAF, se observó que el mayor número de falsos negativos ocurrieron en la categoría IV (Tabla 2). Las Tablas 3 a 5 muestran las características de los casos clasificados en las categorías II, III y IV de

TABLA 1.— Distribución de los resultados no definitivos del estudio patológico intraoperatorio según resultados de la biopsia preoperatoria por punción con aguja fina clasificados de acuerdo al Sistema de Bethesda^{4, 5}

Categoría de Bethesda	Total n (%)	EPI no definitivo n (%)
II	91 (26.0)	3 (3.3)
III	21 (6.0)	3 (14.3)
IV	73 (20.9)	32 (43.8)
V	54 (15.4)	4 (7.4)
VI	111 (31.7)	2 (1.8)
Total	350 (100)	44 (12.6)

EPI: estudio patológico intraoperatorio

TABLA 2.— Distribución de los diagnósticos de malignidad con el estudio patológico intraoperatorio y el estudio patológico diferido de tiroides según los resultados de la biopsia preoperatoria por punción con aguja fina clasificados de acuerdo al Sistema de Bethesda^{4, 5}

Categoría de Bethesda	n	Malignidad según EPI n (%)	Malignidad según EPD n (%)	Falsos negativos del EPI n
II	91	3 (3.3)	7 (7.7)	4
III	21	8 (38.1)	10 (47.6)	2
IV	73	3 (4.1)	10 (13.7)	7
V	54	47 (87.0)	52 (96.3)	5
VI	111	108 (97.3)	110 (99.1)	2
Total	350	169 (48.3)	189 (54.0)	20

EPI: estudio patológico intraoperatorio; EPD: estudio patológico diferido

TABLA 3.— Casos de carcinoma de tiroides en pacientes con biopsia preoperatoria por punción con aguja fina clasificada como categoría II del Sistema de Bethesda^{4, 5}

Caso	Sexo/edad	Clínica	EPI	EPD	Tamaño
1	F/54	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	8 mm (H)
2	M/64	BN Eu	No definitivo	Carcinoma papilar	48 mm
3	M/53	BMN Eu	Benigno	Carcinoma papilar	2 mm (H)
4	M/25	BN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	50 mm
5	F/60	BMN Eu	Benigno	Carcinoma papilar	4 mm (H)
6	F/41	BN Eu	Benigno	Carcinoma papilar	7 mm (H)
7	F/70	BN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	3 mm (H)

EPI: estudio patológico intraoperatorio; EPD: estudio patológico diferido; F: femenino; M: masculino; BMN Eu: bocio multinodular eutiroideo; BN Eu: bocio nodular eutiroideo; H: hallazgo incidental

Bethesda que resultaron con tumores malignos según el EPD. La Tabla 6 muestra las características de los casos clasificados en las categorías V y VI que resultaron tener tumores benignos.

Los 44 pacientes sometidos a hemitiroidectomía tuvieron diagnóstico de lesión benigna o resultado no definitivo por EPI y resultaron con lesión benigna según el EPD.

TABLA 4.– Casos de carcinoma de tiroides en pacientes con biopsia preoperatoria por punción con aguja fina clasificada como categoría III del Sistema de Bethesda^{4, 5}

Caso	Sexo/edad	Clínica	EPI	EPD	Tamaño
1	F/51	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	12 mm
2	F/31	BN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	7 mm
3	M/46	BMN Eu	Maligno	Carcinoma medular	16 mm
4	F/57	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	15 mm
5	F/44	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	7 mm
6	F/64	BN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	3 mm (H)
7	F/60	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	9 mm
8	F/54	BMN Eu	Benigno	Carcinoma papilar	3 mm (H)
9	F/64	BN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	8 mm (H)
10	F/44	BN Eu	No definitivo	Carcinoma papilar	20 mm

EPI: estudio patológico intraoperatorio; EPD: estudio patológico diferido; F: femenino; M: masculino; BMN Eu: bocio multinodular eutiroideo; BN Eu: bocio nodular eutiroideo; H: hallazgo incidental.

TABLA 5.– Casos de carcinoma de tiroides en pacientes con biopsia preoperatoria por punción con aguja fina clasificada como categoría IV del Sistema de Bethesda^{4, 5}

Caso	Sexo/edad	Clínica	EPI	EPD	Tamaño
1	M/51	BN Eu	Benigno	Carcinoma papilar	7 mm
2	M/47	BN Eu	No definitivo	Carcinoma papilar	2 mm (H)
3	F/54	BMN Eu	No definitivo	Carcinoma folicular	22 mm
4	F/58	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	15 mm
5	M/35	BMN Eu	Benigno	Carcinoma papilar	7 mm
6	F/73	BMN Eu	No definitivo	Carcinoma papilar	25 mm
7	F/49	BMN Eu	No definitivo	Carcinoma papilar	2 mm (H)
8	F/32	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	11 mm
9	F/50	BMN Eu	Maligno	Carcinoma papilar	4 mm (H)
10	F/52	BMN Eu	No definitivo	Carcinoma papilar	6 mm

EPI: estudio patológico intraoperatorio; EPD: estudio patológico diferido; F: femenino; M: masculino; BMN Eu: bocio multinodular eutiroideo; BN Eu: bocio nodular eutiroideo; H: hallazgo incidental.

TABLA 6.– Casos de patología benigna en pacientes con biopsia preoperatoria por punción con aguja fina clasificada como categoría V (casos 1 y 2) y categoría VI (caso 3) del Sistema de Bethesda^{4, 5}

Caso	Sexo/edad	Clínica	EPI	EPD	Tamaño
1	F/64	BN Eu	No definitivo	Tumor trabecular hialinizante	25 mm
2	F/42	BN Eu	No definitivo	Adenoma folicular	15 mm
3	M/50	BN Eu	Benigno	Tiroiditis de Hashimoto	5 mm

EPI: estudio patológico intraoperatorio; EPD: estudio patológico diferido; F: femenino; M: masculino; BN Eu: bocio nodular eutiroideo

En la presente serie el EPI no contribuyó a cambiar la estrategia quirúrgica sobre la tiroides. De los 33 (11.2%) pacientes que tuvieron metástasis ganglionares, 17 (5.8%) tenían biopsia por PAAF preoperatoria positiva de uno o más ganglios, en 10 (3.4%) la metástasis ganglionar fue un hallazgo incidental en el EPD, y 6 (2.0%) fueron diagnosticados en el EPI. De estos últimos, 4 tenían biopsia por PAAF de categoría VI y 2 categoría V.

Discusión

En respuesta al objetivo propuesto, nuestros resultados permiten realizar las siguientes afirmaciones: (i) los porcentajes de malignidad encontrados en el EPI correspondieron con los esperados según las categorías II, V y VI de la biopsia preoperatoria por PAAF, y fueron inusualmente altos en la categoría III y bajos en la IV; (ii) la mayoría de los falsos negativos (13/20) correspondieron a hallazgos incidentales no vinculados con la patología que había motivado la intervención y en ninguno de esos casos se requirió nueva operación; (iii) los resultados no definitivos fueron más frecuentes en pacientes con categoría IV; (iv) el diagnóstico de metástasis ganglionar en algunos casos con Bethesda V y VI permitió el vaciamiento central en el mismo acto quirúrgico, y constituyó la mayor utilidad del EPI en la serie aquí descrita.

Los autores reconocen las limitaciones del presente estudio debido a su diseño retrospectivo, con una población con diferentes indicaciones quirúrgicas y portadora de estudios citológicos preoperatorios de origen diverso. El estudio, sin embargo, refleja la realidad de la práctica privada independiente. Tiene el valor de haber abordado un tema poco analizado en nuestro medio en una población de pacientes tratados en forma consecutiva con un mismo criterio quirúrgico y un mismo equipo de patólogos.

El alto porcentaje de malignidad (50%) en casos con resultado Bethesda III en la biopsia por PAAF puede ser atribuida a un sesgo de selección. En efecto, la muestra no incluyó todos los casos con ese resultado en la PAAF sino solo los sometidos a cirugía, que generalmente tienen características clínicas y/o ecográficas sospechosas. Con respecto al bajo porcentaje de malignidad encontrado en aquellos con resultado Bethesda IV (10.4%) podría estar relacionado con una sobrecalificación en la biopsia por PAAF por parte del patólogo. En cambio, resultó esperable el mayor porcentaje de resultados no definitivos y falsos negativos, que contribuyeron a su baja sensibilidad.

El empleo del EPI no está mencionado específicamente en las recomendaciones de la ATA (*American Thyroid Association*) de 2015 ni en el Consenso Intersocietario sobre el tratamiento y seguimiento de pacientes con car-

cinoma diferenciado de tiroides de Argentina^{1,2}. Sus limitaciones han sido señaladas por LiVolsi y Baloch en 2005, quienes recomiendan su empleo en casos con sospecha de carcinoma papilar y no en aquellos con diagnóstico por punción de neoplasia folicular o de células de Hürthle³. Los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado realizado por Udelsman y col. en pacientes con patología nodular y neoplasia folicular según punción preoperatoria refuerzan la idea de que en la mayoría de los casos el EPI no es determinante de la conducta quirúrgica¹³.

Un meta-análisis sobre 52 estudios que compararon los resultados de la biopsia preoperatoria por PAAF con los del EPI encontró resultados variables según las investigaciones fueran efectuadas sobre pacientes con lesiones foliculares, tumores no foliculares o tumores sin especificar¹⁴. Otro meta-análisis de 46 trabajos sobre EPI en pacientes con PAAF categoría IV de Bethesda mostró una especificidad del 100% y una sensibilidad del 43%¹⁵. Este último valor es similar al hallado en la presente serie y confirma la dificultad del método en estos pacientes, por lo que su uso es desestimado¹⁶. Zanocco et al. presentaron un estudio económico sobre el empleo del EPI en las hemitiroidectomías diagnósticas por neoplasias foliculares de tiroides y concluyeron que su empleo no resulta costo efectivo¹⁷. Una revisión de 20 trabajos sobre la utilidad del EPI publicados entre 2000 y 2012 encontró una sensibilidad de 67.5% y una tercera parte de los autores aconsejaban su uso sistemático¹⁸. Otros trabajos recientes, por el contrario, desaconsejan el empleo rutinario del EPI, y recomiendan hacerlo eventualmente en forma selectiva^{11, 16, 19-22}.

En la evaluación inicial del nódulo tiroideo, la determinación de calcitonina en el material de la biopsia por PAAF confirma el diagnóstico de carcinoma medular en los pacientes que presentan calcitonina sérica elevada. Si bien el carcinoma medular es muy poco frecuente, en estos casos la determinación de calcitonina en suero y biopsia permite prescindir de la EPI²³.

Actualmente, la biopsia por PAAF con categorías II, V y VI permite establecer, junto con el cuadro clínico, la naturaleza de los nódulos con suficiente precisión. Es en los casos de categorías III y IV con diagnóstico incierto en los que el EPI presta menor utilidad y estos casos requieren el EPD para su caracterización definitiva. Por otra parte, dada la tendencia creciente hacia el manejo conservador del carcinoma diferenciado de tiroides^{1,2} y ante la irrelevancia de los eventuales hallazgos incidentales que no cambian la conducta ni el pronóstico, no parece justificarse el uso sistemático del EPI, sino con un criterio selectivo e individual.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Pitoia F, Califano I, Vazquez A, et al. Consenso Intersocietario sobre el tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2014; 5: 85-116.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 26: 1-133.
3. LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocr Pathol* 2005; 16: 285-93.
4. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-65.
5. Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytologica* 2016; 60: 399-405.
6. Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID et al. Follicular and Hürthle cell thyroid neoplasms. Is frozen-section evaluation worthwhile? *Arch Surg* 1997; 132: 674-80.
7. Tworek JA, Giordano TJ, Michael CW. Comparison of intraoperative cytology with frozen sections in the diagnosis of thyroid lesions. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 456-61.
8. Basolo F, Baloch ZW, Baldanzi A, Miccoli P, LiVolsi VA. Usefulness of ultrafast Papanicolaou-stained scrape preparations in intraoperative management of thyroid lesions. *Mod Pathol* 1999; 12: 653-7.
9. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu C, et al. Frozen section in thyroid surgery: is it a necessity? *Can J Surg* 2004; 47: 29-33.
10. Huber GF, Dziegielewski P, Matthews TW, et al. Intraoperative frozen-section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 874-81.
11. Mallick R, Stevens TM, Winokur TS, et al. Is frozen section analysis during thyroid operation useful in the era of molecular testing? *J Am Coll Surg* 2019; 228: 474-9.
12. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 2017. En: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>; consultado abril 2021.
13. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001; 233: 716-22.
14. Peng Y, Wang HH. A meta-analysis of comparing fine-needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 916-20.
15. Grisales J, Sanabria A. Utility of routine frozen section of thyroid nodules classified as follicular neoplasm. *Am J Pathol* 2020; 153: 210-20.
16. Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg* 2019; 8 (Suppl 2): S112-S117.
17. Zanicco K, Heller M, Elaraj D, Sturgeon C. Cost-effectiveness of intraoperative pathology examination during diagnostic hemithyroidectomy for unilateral follicular thyroid neoplasms. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 702-10.
18. Stanciu-Pop C, Pop FC, Thiry A, et al. Controversies regarding the accuracy and limitations of frozen section in thyroid pathology: an evidence-based assessment. *Rev Med Liege* 2015; 70: 638-43.
19. Bolling CA, Lesko D, Gilley D, Dooley LM. The futility of intraoperative frozen section in the evaluation of follicular thyroid lesions. *Laryngoscope* 2018; 128: 1501-5.
20. Estebe S, Montecat C, Tremoureux A, Rousseau C, Bouiloud F, Jegoux F. Limitation of intraoperative frozen section during thyroid surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1671-6.
21. Mayooraan N, Waters PS, Kaim Khani TY, Kerin MJ, Quill D. FNAC and frozen section correlations with definitive histology in thyroid diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2181-4.
22. Falco JE, Verna S, Dip F, y col. Estudio patológico intraoperatorio en la cirugía tiroidea: ¿en cuánto contribuye a la estrategia quirúrgica? *Rev Argent Cir* 2018; 110: 73-80.
23. Storani ME, Bostico ST, Subies FA, Musich M, Oneto A. Medición rutinaria de calcitonina sérica en nódulos tiroideos. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 271-5.