

Actitud ante los nódulos tiroideos

J.M^a Garagorri

Profesor Titular. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Cátedra de Pediatría y Puericultura. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 62-67)

INTRODUCCIÓN

Conceptualmente, el nódulo tiroideo es una lesión en forma de masa localizada en el tiroides y cuya consistencia (generalmente firme) es diferente del resto del parénquima glandular. Por otra parte, con las técnicas de imagen, lo que clínicamente se palpa e interpreta como un nódulo aislado puede visualizarse y corresponderse con nódulos múltiples. Además, estos nódulos pueden estar dentro de un tiroides normal, si bien es más frecuente que estén incluidos en una glándula tiroidea hiperplásica (bocio nodular).

La enfermedad nodular tiroidea es una entidad relativamente escasa en la infancia (en comparación con los adultos) y, por ello, su descripción en la literatura pediátrica ha sido limitada, originando diversas dudas respecto a sus procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Su incidencia en la infancia y adolescencia varía entre un 0,05 y un 1,8%. Dicha variabilidad puede relacionarse con diversos hechos: *a*) el sexo, siendo más frecuente en el femenino (3 a 6/1, según las series); *b*) la edad, aumentando linealmente con la misma, y *c*) los antecedentes familiares de ciertas patologías tiroideas^{1,2}. No obstante, hay que recordar que el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en niños que en adultos. A diferencia de los bocios difusos, la presencia de nódulos tiroideos (solitarios o múltiples) requiere un estudio ordenado o secuencial, donde concurrirán datos clínicos, analíticos y de imagen, que siempre necesitarán la confirmación de un examen histológico para excluir o no su malignidad. Todo ello constituye la fase previa a la indicación terapéutica, la cual es a su vez la decisión clínica más importante.

En la actualidad, la posibilidad de realización de las diversas pruebas complementarias en un mismo centro hospitalario, permite hacer el diagnóstico correcto de los nódulos tiroideos en un breve espacio de tiempo. Ello favorece no sólo al paciente y familia, sino al equipo médico-pediátrico, que deberá ir programando su decisión terapéutica según se reciban los resultados. Para ello, el recorrido diagnóstico debe progresar ordenadamente a través de una serie de pruebas.

FACTORES ETIOLÓGICOS

En relación con los nódulos tiroideos existen una serie de factores causales, unos bien conocidos y otros que empiezan a conocerse, que han justificado la ampliación de

algunos datos diagnósticos y que vamos a recordar de forma resumida. Su conocimiento formará parte de la encuesta anamnésica.

Uno de los factores mejor conocidos es que la aplicación de radioterapia externa en cabeza, cuello o parte superior de tórax durante la infancia-adolescencia se asociaba, con cierta frecuencia, de un aumento en la aparición ulterior de nódulos tiroideos benignos y en menor frecuencia malignos. La disminución del empleo de dicha radioterapia (especialmente empleada en EE.UU.) se acompañó de una reducción de la incidencia de nódulos tiroideos malignos, pero no así de los benignos³. También en este sentido, parece especularse sobre un aumento de riesgo de carcinoma papilar tiroideo en ciertas regiones tras la posible exposición a la radiación del accidente de Chernobil⁴.

Entre los factores hormonales, parece ser que la TSH puede inducir la hiperplasia focal tiroidea, seguida de diversos fenómenos de hemorragia y necrosis, que generan la aparición de nuevas áreas de hiperplasia y nódulos. Por ello, la elevación de TSH en situaciones de bocio con dishormonogénesis, deficiencia de yodo o tiroiditis linfocitaria, podrían interpretarse como factores generadores de nódulos intratiroideos.

Finalmente, parece existir una predisposición genética para cierta patología tiroidea. Así, hay formas hereditarias de carcinoma medular de tiroides que se transmiten de forma autosómica dominante. Además, para el bocio multinodular existen formas familiares y no-familiares. Para las formas familiares, hay evidencia de un *locus* de susceptibilidad, que ha sido mapeado en el cromosoma 14 y en el 19. El riesgo de malignidad en adultos con formas no-familiares de bocio multinodular varía del 1 al 13%, siendo mayor para las formas familiares. La enfermedad neoplásica endocrina múltiple, tipo 2 A o 2 B, que asocian carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, entre otros datos clínicos, y que se transmiten con carácter autosómico dominante y penetrancia y expresividad variable, puede presentarse inicialmente (en la infancia) como un nódulo tiroideo⁵.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS NÓDULOS TIROIDES

La importancia de su diagnóstico está principalmente vinculada a la posibilidad de su riesgo de malignidad.

Para todos los casos, la evaluación inicial conlleva un recorrido diagnóstico de pasos obligados, que van desde los datos clínicos (anamnesis y exploración física) a los analíticos y de imagen. Con frecuencia, ante una etiología dudosa, y dado el riesgo de malignidad de los nódulos, su biopsia es necesaria.

Datos clínicos

Anamnesis

La historia clínica del paciente permite recoger datos de sumo interés, relacionados con la aparición de nódulos tiroideos infantiles.

Así, es necesario conocer el antecedente de irradiación previa en cabeza, cuello y zona superior de tórax. Las manifestaciones de hipertiroidismo en un paciente con nódulos tiroideos sugiere la posibilidad de tiroiditis o adenomas hiperfuncionantes (raros en la infancia). Por contra, la existencia de signos de hipotiroidismo, sugiere la posibilidad de bocio endémico, bocio dishormonogénico o tiroiditis autoinmune.

Así mismo, deberá preguntarse sobre la velocidad de crecimiento del nódulo o tiempo transcurrido desde su aparición. El interrogatorio indagará sobre la existencia de signos de compresión (disfagia, disfonía, tos) o de dolor local, sugestivos de tiroiditis inflamatorias o de hemorragias intranodulares.

Por otra parte, deberá conocerse la existencia o no de antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple o de otras enfermedades tiroideas.

Exploración

La palpación de un nódulo tiroideo no permite diferenciar su benignidad o malignidad, si bien algunas de sus características pueden ser orientativas. Así, por ejemplo, el tamaño del nódulo tiene una baza muy importante en su orientación inicial. Los nódulos de más de un centímetro de diámetro son fácilmente palpables e incluso visibles, a excepción de aquellos de localización profunda. Los de menos de un centímetro de diámetro son más difíciles de apreciar. Tras su detección, deberán valorarse sus características, relacionadas con su tamaño, solitario o múltiple, localización, regularidad o no de su superficie, consistencia, adherencia o no a estructuras vecinas, así como su inclusión dentro de un tiroides de volumen hiperplásico o normal. Estos signos, junto con los datos anamnésticos, pueden orientarnos sobre el mayor o menor riesgo de malignidad de un paciente en concreto.

No obstante, es frecuente la existencia de varios nódulos en pacientes que a la palpación parecían tener un nódulo solitario.

Datos clínicos de benignidad/malignidad. Existen datos bibliográficos discrepantes sobre los factores clínicos de riesgo de malignidad/benignidad de los nódulos tiroideos

infantiles. No obstante, el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo es mayor en niños que en adultos.

El hecho más conocido es la mayor prevalencia de cáncer en nódulos tiroideos con antecedentes de irradiación previa en cabeza o cuello, superior a aquellos que no han recibido radioterapia previa⁶.

Otros datos de malignidad se relacionan con el sexo del paciente; así, el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno es más frecuente entre los pacientes varones, aun a pesar de la mayor incidencia de patología tiroidea femenina.

A pesar de su rareza, la existencia de antecedentes familiares con carcinoma medular de tiroides es un riesgo de malignidad para los pacientes con enfermedad nodular tiroidea.

Algunas características físicas del propio nódulo aumentan su riesgo de malignidad. Entre ellas, su crecimiento rápido, tamaño grande, adherencias a estructuras vecinas, consistencia dura y superficie irregular, afectación de cuerdas vocales, así como la existencia de adenopatías regionales e imágenes sospechosas de metástasis a distancia. Así mismo, la prevalencia de malignidad en nódulos tiroideos aislados parece ser superior a la de los pacientes con bocio multinodular, sin olvidar que este último es poco frecuente en los casos pediátricos.

Para finalizar este apartado, hay que señalar que si bien no hay datos clínicos específicos sobre la posible malignidad de los nódulos tiroideos, algunas características de la historia y exploración son más indicativas de esa posibilidad. Así, en relación con ciertos datos clínicos, Hamming et al clasificaron el riesgo de malignidad en tres grupos: alto, moderado y bajo, con una correlación respectiva del 71, 14 y 11 % con los datos citológicos (tabla 1).

Exámenes complementarios

Pruebas de laboratorio

No disponemos de marcadores tumorales específicos de tiroides.

TABLA 1. **Indicadores clínicos de malignidad de los nódulos tiroideos**

<p>Alto grado de sospecha Historia familiar de carcinoma medular de tiroides o MEN 2 Nódulo de crecimiento rápido Nódulo de consistencia firme Adherencia del nódulo a estructuras vecinas Afectación de cuerdas vocales Existencia de adenopatías cervicales Metástasis a distancia (pulmonares u óseas)</p>
<p>Moderado Edad inferior a 20 años Antecedentes de radiación cervicocraneal Varones con nódulo solitario Diámetro nodular superior a 4 cm</p>
<p>Bajo Ausencia de antecedentes o síntomas sospechosos</p>

Tomada de Hamming et al⁷.

Los datos hormonales de función tiroidea: T₄ libre, TSH, anticuerpos antitiroideos (ATA): antitiroglobulina, antimicrosomales, y estimulantes o inhibidores de la TSH, son útiles. No obstante, la existencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo disminuyen la posibilidad de cáncer tiroideo. A pesar de ello, pueden existir nódulos malignos en pacientes con tiroiditis autoinmune o con enfermedad de Graves-Basedow. Unas cifras elevadas de T₄ y T₃, con una TSH suprimida, sugieren la existencia de un nódulo autónomo e hiperfuncionante. La dosificación de tiroglobulina no aporta datos específicos de cáncer tiroideo, pudiendo estar elevada tanto en el carcinoma papilar como folicular, así como en nódulos benignos; no obstante, tras el tratamiento se utiliza como indicador de metástasis o tiroides residual. Los niveles de calcitonina (basales, pero especialmente tras estímulo con pentagastrina) e histamina, utilizados como marcadores tumorales para detección de malignopatías tiroideas familiares, se elevan en el carcinoma medular.

Pruebas de imagen

La utilidad de la gammagrafía frente a la ecografía tiroidea (o viceversa) ha suscitado dudas para su empleo: o bien sólo una de ellas, o bien ambas, cuál de ellas primero.

Gammagrafía. Esta técnica permite detectar la existencia de nódulos y su funcionalidad, siempre que su diámetro sea superior a 1 cm. Su empleo es de escaso valor para el diagnóstico del carcinoma tiroideo. Los isótopos más empleados son el ¹³¹I y ⁹⁹Tc. El primero es captado y organificado por las células tiroideas; el tecnecio sólo es captado, pero no se organifica en las células. Por otra parte, algunos nódulos tiroideos malignos presentan defectos de su organificación y, por ello, captan el tecnecio pero no el yodo. El ¹²³I proporciona imágenes de mayor resolución y debiera ser el de elección en niños al ser el menos radiactivo, pero su elevado precio lo hace menos disponible.

Funcionalmente, los nódulos tiroideos pueden dividirse en tres tipos:

1. Hiperfuncionante o "caliente": el nódulo atrapa el isótopo, pero la captación por el tejido paranodular está disminuida o ausente. Estos nódulos "calientes" representan sólo el 5% de los nódulos y, entre ellos, la incidencia de carcinoma es baja.
2. Hipofuncionante o "frío". Es un nódulo hipocaptante. Representan un 80% de los nódulos tiroideos, con un riesgo de malignidad del 10-15%.
3. Indeterminado. Es aquel en que la gammagrafía dibuja un nódulo isocaptante. Representa un 15% de los nódulos tiroideos.

Un nódulo frío en un niño aparentemente sano indica una gran probabilidad de ser un carcinoma, que en un

50% será maligno. Por el contrario, un nódulo caliente raramente tiene posibilidades de ser maligno (menos del 5%).

La gammagrafía tiroidea tiene una serie de limitaciones. Una es que el diámetro de los nódulos; así, aquellos con diámetro inferior a 1 cm no son detectados por esta técnica. Otra es su escasa sensibilidad y especificidad; así, un nódulo hipocaptante puede ser un quiste, en tanto que un hiperfuncionante puede ser maligno. Algunos trabajos se han referido a la información discrepante de los radioisótopos: algunos nódulos pueden parecer calientes con tecnecio y fríos con yodo⁸⁻¹⁰. Otra limitación es que la imagen gammagráfica tiroidea superpone tejido tiroideo funcional normal con tejido patológico. Así mismo, un bocio asimétrico puede aparentar un nódulo frío¹¹.

Ecografía. Esta técnica, además de rápida e incruenta, permite visualizar nódulos de 1 mm de diámetro. Por otra parte, la ecografía puede reconocer las características del nódulo (sólido, quístico o mixto), su localización intra o extratiroidea, así como la existencia o no de anomalías en las estructuras vecinas. En ocasiones, la ecografía permite guiar la técnica de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo y, así mismo, controlar su volumen durante el tratamiento con L-T₄¹².

Este método, basado en la transmisión de sonidos de muy baja frecuencia (de 2 a 5 MHz, o de 7 a 10 MHz para la ecografía de alta resolución) a través de un tejido y su análisis (onda del eco), proporciona una información que es más anatómica que funcional. Así, los ultrasonidos tienen un gran poder de resolución, con una alta sensibilidad pero escasa especificidad.

Los patrones de benignidad lo constituyen el hallazgo de un gran componente quístico, un halo hipoeogénico rodeando al nódulo y presencia de calcificaciones periféricas. Por contra, los nódulos malignos son masas irregulares e hipogénicas. Por ello, el aspecto sólido de un nódulo sugiere mayor riesgo de malignidad. No obstante, aunque potencialmente las formas quísticas tienen menor riesgo de ser malignas, entre el 1 y el 7% de los nódulos quísticos son malignos¹³⁻¹⁵. Algunos trabajos indican que la mitad de los pacientes con nódulos definidos como quísticos tenían carcinoma tiroideo. En este sentido, la ecografía de alta resolución ha permitido considerar que aquellos nódulos con componentes sólidos y quísticos son en su mayoría completamente sólidos o complejos¹⁶.

Biopsia tiroidea por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Esta técnica, introducida en los años 50, es la única que informa sobre la morfología/etiología de los nódulos tiroideos. Si bien en Pediatría su empleo ha sido limitado, en la actualidad se considera el método más idóneo para el diagnóstico de los nódulos tiroideos. En manos de un ci-

topatólogo experto es un procedimiento seguro y de fácil realización, que evita operaciones innecesarias. Ocasionalmente se considera una técnica terapéutica, dado que permite hacer desaparecer alrededor del 50 % de las formas quísticas¹⁷ (tabla 2).

Idealmente la biopsia por PAAF debiera ser capaz de distinguir si el nódulo tiroideo es maligno o benigno. No obstante, su sensibilidad es del 86,3 %, con un 2,4 % de falsos negativos, cuando los hallazgos histológicos sospechosos se consideran positivos en lugar de negativos¹⁸. Su limitación más importante es su poca especificidad para distinguir el carcinoma tiroideo folicular diferenciado de los adenomas celulares o microfoliulares¹⁹⁻²¹. Además, la biopsia-PAAF no detecta el carácter invasivo del nódulo/tumor. En general, los falsos negativos representan un 4-9 %, los falsos positivos oscilan entre el 0-1 %, y los "no diagnosticados" entre el 2-28 %²². Los falsos negativos se deben principalmente a errores diagnósticos, tamaño inadecuado de la biopsia, hemorragias o tiroides multinodulares^{23,24}. En la actualidad, las técnicas de inmunohistoquímica de la peroxidasa tiroidea (TPO) con un anticuerpo monoclonal (Mo-Ab47) representa una posibilidad de certeza de la PAAF en las formas foliculares¹¹.

Los resultados de la biopsia-PAAF pueden ser de 4 tipos: benignos, malignos, sospechosos y no diagnosticables (indiferenciados) (tabla 2 de Salas). Recientemente, Kurana et al indican que sólo un 24,6 % de los nódulos tiroideos infantiles son malignos²⁵.

Metodología diagnóstica

Ante un nódulo tiroideo, su guía diagnóstica debe hacer un recorrido progresivo, para lo cual hay dos propuestas:

Propuesta de estudio tradicional²⁶

1. En primer lugar, se valorarán las cifras de T₄ libre, TSH y ATA, para evaluar la función tiroidea. Esos datos nos indicarán la posibilidad o no de un tiroides aumentado de tamaño por hipertiroidismo, hipotiroidismo o tiroiditis de Hashimoto.

2. Según sean dichos resultados, se practicará una gammagrafía con ¹²³I o ¹³¹I. Si el nódulo es caliente, su diagnóstico diferencial incluye adenoma, hiperplasia, tiroiditis y, más raramente, carcinoma²⁷. En algún caso puede encontrarse un nódulo caliente con agenesia del lóbulo contralateral, requiriendo nueva gammagrafía y ecografía. Si el nódulo es isocaptante, es muy probable que sea benigno. Para ello, puede hacerse un tratamiento de prueba con L-T₄, para evidenciar su cambio de tamaño²⁸.

3. Si el nódulo es frío, la siguiente prueba es la ecografía. Si ésta visualiza un quiste, éste deberá aspirarse con PAAF para estudio citológico. Si el estudio es positivo o sospechoso, se indicará la resección del nódulo²⁹. Si la citología es benigna y el nódulo es pequeño (diámetro inferior a 4 cm), está indicada la observación (clínica y eco-

TABLA 2. **Biopsia-PAAF: diagnósticos citológicos más frecuentes**

Benigno
Tiroiditis de Hashimoto
Tiroiditis subaguda
Nódulo tiroideo benigno
Indeterminado
Lesión celular folicular
Sospechoso
Neoplasia folicular
Neoplasia de células de Hürthle
Positivo (malignidad)
Carcinoma papilar
Carcinoma medular
Carcinoma anaplásico
Linfoma

Tomada de Piromalli et al¹⁸.

gráfica) durante 4-6 meses. Si el nódulo es sólido y hay hipotiroidismo, el diagnóstico más verosímil es el de tiroiditis y, para ello, está indicado el tratamiento con L-T₄ y observación. Si con el tratamiento el nódulo disminuye de tamaño, no hay que hacer nada más. Si su volumen no se reduce, debe realizarse una biopsia-PAAF.

4. Las indicaciones precisas de cirugía son: el nódulo sólido, el nódulo quístico que va aumentando de tamaño y el nódulo mixto (quístico-sólido). Si el nódulo es sólido y la función tiroidea es normal, el ensayo (intento) de reducción de volumen con hormonas tiroideas está contraindicado por riesgo de malignización.

Limitaciones del estudio tradicional. Dadas las dificultades para el diagnóstico de los nódulos tiroideos, todo lo anterior no puede interpretarse como definitivo.

Así, por ejemplo, existen discrepancias en relación con los resultados del tratamiento de prueba con hormonas tiroideas. Algunos procesos malignos pueden disminuir de tamaño con el tratamiento hormonal, lo cual es engañoso. Muchos nódulos benignos no disminuyen de tamaño con las hormonas, y se plantea la sospecha de malignidad. En estos casos, la PAAF es necesaria para el diagnóstico y tratamiento^{30,31}.

Por otra parte, las pruebas de imagen tienen asimismo una fiabilidad limitada. Si los nódulos calientes casi nunca son malignos, los indeterminados pueden serlo. A su vez, la diferenciación gammagráfica entre nódulos sólidos y quísticos no siempre es fácil. Además, en ocasiones, el número de células foliculares de las PAAF es insuficiente.

En general, con el empleo de esos métodos, el diagnóstico de tejido tiroideo benigno sólo se realiza en un 60-70 de los casos, el diagnóstico positivo (de malignidad) se puede hacer en un 5-10 %, quedando un 10-20 % de casos cuyo diagnóstico sigue siendo dudoso³².

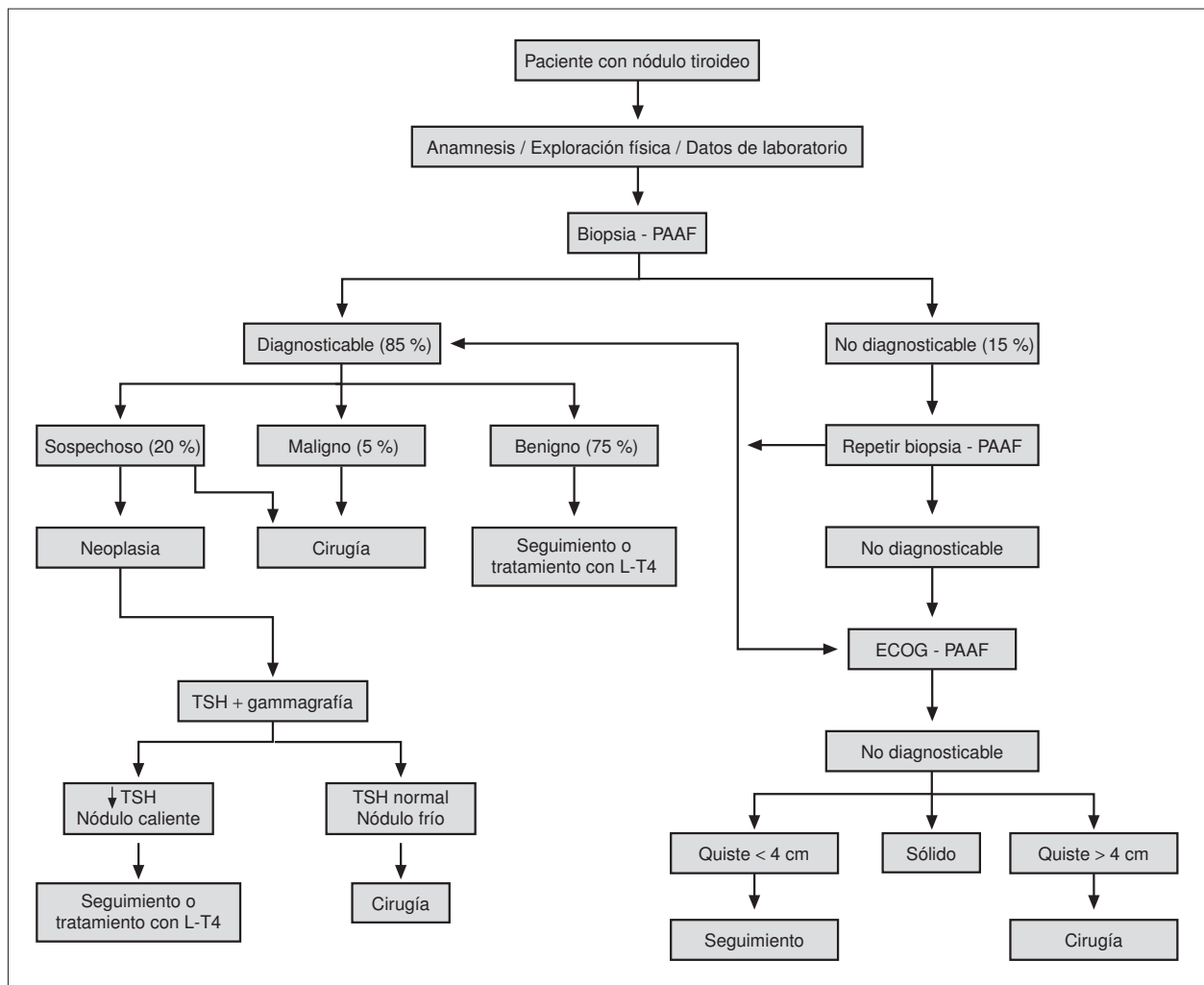


Figura 1. Actitud contemporánea ante los nódulos tiroideos. ECOG-PAAF: PAAF guiada por ecografía. (Tomada de Gharib³³.)

Actitud contemporánea. Aun a pesar de no haber sido una práctica habitual en pediatría, actualmente se prefiere iniciar el proceso diagnóstico con la PAAF (fig. 1).

BIBLIOGRAFÍA

- Jaksic J, Dumic M, Filipovic B et al. Thyroid diseases in a school population with thyroimegaly. *Arch Dis Child* 1994; 70: 103-106.
- Rallison ML, Dobyns BM, Keating Jr FT et al. Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975; 233: 1069-1072.
- Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 891-905.
- Blackburn DJ, Michel LA, Rosière A et al. Occurrence of thyroid papillary carcinoma in young patients. A Chernobyl connection? *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001; 14: 503-506.
- Al-Fifi S, Rodd C. Multinodular goiter in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001; 14: 749-756.
- DeGroot LJ. Effects of irradiation on the thyroid gland. *Endocrinol Metab North Am* 1993; 22: 607-611.
- Hamming JF, Gosling BM, Van Steenis GJ. The value of the fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicious of malignant neoplasm on clinical ground. *Arch Intern Med* 1990; 150: 113-116.
- Ross DS. Evaluation of the thyroid nodule. *J Nucl Med* 1991; 32: 2181-2192.
- Erjavec M, Movrin T, Auersperg M et al. Comparative accumulation of ^{99m}Tc and ¹³¹I, in the thyroid nodules: Case report. *J Nucl Med* 1977; 18: 22-23.
- Thomas CB, Croom RD. Current management of the patient with autonomously nodular goiter. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 346-347.
- Muñoz MT, Argente J. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 759-772.
- García CJ, Daneman A, Thomer P et al. Sonography of multinodular thyroid gland in children and adolescents. *Am J Dis Child* 1992; 146: 811-816.
- Hegedus L, Karstrup S. Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 30-31.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with thyroid nodules; relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369.

15. Schneider AB, Bekerman C, Leland J et al. Thyroid nodules in the follow up of irradiated individuals: Comparison of the thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4020-4027.
16. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. I. History and physical examination, blood tests, X ray tests and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981; 3: 216.
17. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: advantages, limitations and effects. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 46-49.
18. Piomalli D, Martelli G, Del Prato et al. The role of the fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: An analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1992; 50: 247-250.
19. Gharib H, Geeliner JR, Zinsmeister AR et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984; 101: 25-28.
20. Block MA, Dalley GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Ann Surg* 1983; 146: 72-78.
21. Rosen IB, Wallace C, Strawbridge HG et al. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 1: 747-756.
22. Degnan BM, McLellan DR, Francis GL. An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 903-907.
23. Gharib H, Mazzaferri EL. A strategy in the solitary thyroid nodule. *Hosp Pract* 1992; 27: 53-60.
24. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Copenh)* 1992; 401. 37: 398-401.
25. Khurana KK, Labrador E, Izquierdo L et al. The role of the fine needle aspiration in the management of the thyroid nodules in children, adolescents and young adults: A multi-institution study. *Thyroid* 1999; 9: 383-386.
26. Salas M. Thyroid nodules in children and adolescents. En: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 3.^a ed. Nueva York: Marcel Dekker, 1996; 415-422.
27. Scott MD, Crawford JD. Solitary thyroid nodules in childhood: Is the incidence carcinoma declining? *Pediatrics* 1976; 58: 521-525.
28. Pompa BH, Cloutier MB, Hales AB. Thyroid nodule producing T₃ toxicosis in a child. *Mayo Clin Proc* 1973; 43: 273.
29. Molitch ME, Bede JR, Dreisman M et al. The cold thyroid nodule: An analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984; 5: 185-199.
30. Reverter JL, Lucas A, Salinas I et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary nodules. *Clin Endocrinol (Copenh)* 1992; 36: 25-28.
31. Mazzaferri EL. Solitary thyroid nodule. *Postgrad Med* 1981; 70: 98-117.
32. Salas M. Nódulos tiroideos. Cáncer de tiroides. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 3.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 584-599.
33. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 777-800.