www.endocrinologia.org.mx

PERMANYER

REVISTA MEXICANA DE ENDOCRINOLOGÍA, METABOLISMO & NUTRICIÓN

ARTÍCULO ESPECIAL

Posicionamiento sobre las pruebas moleculares en el estudio del nódulo tiroideo indeterminado

Position paper on molecular testing in indeterminate thyroid nodules

Coralys G. Abreu-Rosario[1], José R. Gómez-Cruz[2], Pedro Gómez-Romero[3], Camilo D. González-Velázquez[4], Gloria A. González-Villaseñor[5], Nicole M. Íñiguez-Ariza[6,7], Sigfrido Miracle-López[8], Antonio Segovia-Palomo[9] y Alejandro Sosa-Caballero[10]*

[1]Centro de Atención Integral en Endocrinología, Obesidad y Metabolismo, ENDOBEM Health Center, Médica Mía, Ciudad de México; [2]Departamento de Endocrinología, Hospital Ángeles Xalapa, Grupo Ángeles Servicio en Salud, Xalapa, Ver.; [3]Departamento de Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Grupo Ángeles Servicios en Salud, Ciudad de México; [4]Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N.L.; [5]Jefatura de Endocrinología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; [6]Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; [7]Departamento de Medicina, Centro Médico ABC (American British Cowdray), Ciudad de México; [8]Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA), Universidad Anáhuac México Norte, Ciudad de México; [9]Clínica de Alta Especialidad en Tiroides, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; [10]Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

*Correspondencia:
Alejandro Sosa-Caballero
E-mail: alexsc_1999@yahoo.com

Fecha de recepción: 15-12-2025
Fecha de aceptación: 21-09-2026
DOI: 10.24875/RME.M26000047

Disponible en internet: 28-09-2026
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2026;13(SUPL 2):27-44

2462-4144 / © 2026 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

RESUMEN

Antecedentes: A pesar de que los sistemas estandarizados de ecografía y citología han mejorado la toma de decisiones en el manejo de nódulos tiroideos, una proporción importante de casos sigue en la zona gris de Bethesda III y IV. Los paneles moleculares han demostrado valor clínico para la toma de decisiones en el manejo. **Objetivo:** Evaluar de forma crítica la evidencia sobre el uso e implementación de pruebas moleculares en la evaluación de nódulos tiroideos indeterminados, y elaborar una declaración de postura que sirva de guía para su aplicación clínica adecuada, que contribuya al juicio del médico pero no lo sustituya. **Método:** Elaboramos el presente posicionamiento convocando a un panel de expertos, mediante deliberaciones presenciales y virtuales, y por medio de una búsqueda en bases de datos médicas. Las recomendaciones fueron aprobadas por consenso unánime. **Resultados:** Las pruebas moleculares complementan la ecografía, la citología y el contexto clínico; no las sustituyen. Su valor se evidencia cuando el resultado puede modificar la conducta terapéutica. **Conclusiones:** Para México, se recomienda recalibrar los valores predictivos con la prevalencia local, minimizar los retrasos logísticos y sustentar su uso mediante análisis de costo-efectividad nacionales. Las prioridades son estimar la prevalencia actual de nódulos tiroideos y validar el desempeño de estas pruebas en la población mexicana.

Palabras clave: Nódulo tiroideo. Diagnóstico molecular. Neoplasia tiroidea. Diagnóstico.

ABSTRACT

Background: Although standardized ultrasound and cytology systems have improved decision-making in thyroid nodule care, many cases remain in the Bethesda III-IV gray zone. Molecular panels have shown clinical value for guiding management. **Objectives:** To critically evaluate the evidence regarding the use and implementation of molecular tests in the assessment of indeterminate thyroid nodules, and to develop a position statement that serves as a guide for their appropriate clinical application, one that supports, but does not replace, the physician's clinical judgment. **Methods:** We developed this position statement by convening an expert panel, holding in-person and virtual deliberations, and searching major medical databases. Recommendations were unanimously approved. **Results:** Molecular tests complement ultrasound, cytology, and clinical assessment; they do not replace them. Their value emerges when results can change management. **Conclusions:** For Mexico, predictive values should be recalibrated to local malignancy prevalence, logistical delays minimized, and use grounded in national cost-effectiveness analyses. Priorities include generating up-to-date estimates of thyroid nodule prevalence and validating test performance in Mexican populations.

Keywords: Thyroid nodule. Molecular diagnostic. Thyroid neoplasms. Diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son un hallazgo frecuente en la práctica clínica y representan un desafío diagnóstico. Su prevalencia varía según la técnica empleada, con estimaciones que oscilan entre el 2 y el 65% en la población general. En México no hay evidencia suficiente para estimar una prevalencia nacional, los datos disponibles la sitúan en torno al 19%[1-4]. El uso extendido de estudios de imagen de alta sensibilidad, en particular la ecografía, ha incrementado los hallazgos incidentales; en publicaciones recientes, hasta el 31% de los sujetos evaluados presentó incidentalomas[1,5]. Aunque la mayoría de estos nódulos son benignos, cerca del 10% corresponde a lesiones malignas, lo que subraya la necesidad de identificar con precisión qué casos requieren intervención y cuáles pueden ser vigilados[1].

Con el objetivo de orientar esta diferenciación, se han desarrollado sistemas estandarizados. En ecografía, el Sistema Americano de Datos e Informes de Imágenes Tiroideas (ACR TI-RADS, *American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System*) valora cinco rasgos ecográficos del nódulo (composición, ecogenicidad, forma, bordes y focos ecogénicos) y cada uno recibe un puntaje que, al sumarse, clasifica el nódulo de TR1 a TR5. En general, TR1 (benigno) y TR2 (no sospechoso) no requieren biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF); en cambio, TR3 (ligeramente sospechoso), TR4 (moderadamente sospechoso) y TR5 (altamente sospechoso) reflejan un riesgo creciente. La conducta final se define combinando la categoría y el tamaño, lo que permite decidir entre la vigilancia por

ultrasonido y la indicación de BAAF[6]. Existen otros sistemas de clasificación a nivel regional, como el de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, American Thyroid Association)[7], el Sistema Coreano de Datos e Informes de Imágenes Tiroideas (K-TIRADS, *Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System*)[8] y el Sistema Europeo de Datos e Informes de Imágenes Tiroideas (*EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System*)[9], entre otros.

En la evaluación citológica, el sistema Bethesda clasifica los hallazgos en seis categorías: I (no diagnóstica), II (benigna), III (atipia de significado indeterminado), IV (neoplasia folicular), V (sospecha de malignidad) y VI (maligna)[10]. En conjunto, estas herramientas han mejorado la toma de decisiones clínicas. Aun así, cerca del 10% de las citologías se clasifica como Bethesda III y alrededor del 25% como Bethesda IV; ambas pertenecen a la clasificación de nódulos tiroideos indeterminados, con riesgos de malignidad cercanos al 22 y al 30%, respectivamente[10,11].

El sistema Bethesda recomienda repetir la BAAF cuando el resultado corresponde a las categorías I o III[12]. Esta estrategia puede aportar información adicional, aunque su capacidad de reclasificación es parcial, y un resultado no diagnóstico no excluye la malignidad[12]. Esta limitación ha contribuido, en parte, al sobrediagnóstico y al sobretratamiento de pacientes con lesiones benignas y asintomáticas[2].

Este sobretratamiento incluye una proporción sustancial de cirugías diagnósticas. En un estudio multicéntrico, cerca del 52% de los nódulos tiroideos indeterminados operados resultaron benignos[13]. Entre las complicaciones más frecuentes, predominan la lesión del nervio laríngeo recurrente, los hematomas, la infección del sitio quirúrgico y el hipoparatiroidismo[7,14-16]. Estas intervenciones incrementan los costos de atención y se asocian con morbilidad orgánica y psicológica que impacta la calidad de vida de los pacientes[14,17-20]. Desde la perspectiva de salud pública, asignar recursos a procedimientos potencialmente evitables genera costos de oportunidad, presiona las capacidades operativas y reduce la disponibilidad de insumos para otras necesidades prioritarias de atención médica[21-24].

Ante este panorama, el análisis molecular ha surgido como una herramienta para identificar alteraciones genéticas asociadas al comportamiento maligno. Su aplicación en nódulos tiroideos indeterminados busca mejorar la estratificación del riesgo, reducir procedimientos innecesarios y ofrecer mayor certidumbre clínica[2,25,26]. En los últimos años se han desarrollado pruebas moleculares para la evaluación de nódulos tiroideos indeterminados, cuya utilidad práctica requiere una contextualización según el entorno sanitario y las características de cada paciente[27].

En este marco, el Colegio de Endocrinólogos de México y el Grupo de Trabajo en Tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología elaboramos el presente posicionamiento. Este documento revisa la evidencia científica disponible sobre el papel de las pruebas moleculares en nódulos tiroideos indeterminados (Bethesda III y IV) y ofrece recomendaciones para orientar a los especialistas en su práctica clínica, sin sustituir el juicio médico individual (Tabla 1).

MÉTODO

El Colegio de Endocrinólogos de México y el Grupo de Trabajo en Tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología establecieron un consenso mediante reuniones presenciales y virtuales, así como discusiones sincrónicas y asíncronas para formular un posicionamiento conjunto en torno a 11 ejes principales (Tabla 1). Se convocó un panel de expertos mediante una invitación abierta dirigida a los miembros de ambas instituciones. Se conformó un grupo principal encargado de la redacción y, en paralelo, el resto del panel participó en la revisión y la retroalimentación continuas del manuscrito.

Se realizó una revisión de la literatura las bases de datos PubMed, Embase, LILACS, CENTRAL de Cochrane y Medigraphic durante el mes de mayo

Tabla 1. Posicionamiento del Colegio de Endocrinólogos de México y el Grupo de Trabajo en Tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre el uso de pruebas moleculares en nódulos tiroideos indeterminados

Eje	Posicionamiento
Epidemiología	Se requieren estudios epidemiológicos actualizados para estimar la prevalencia nacional de nódulos tiroideos
Evaluación inicial	En la valoración de un nódulo tiroideo se debe usar un sistema estructurado de ecografía validado para fundamentar la indicación de biopsia por aspiración con aguja fina, como el sistema ACR TI-RADS, y se debe clasificar la citología con el sistema Bethesda
Definición de nódulo tiroideo indeterminado	Se considera nódulo tiroideo indeterminado aquel con citología Bethesda III o Bethesda IV
Manejo de nódulo tiroideo indeterminado (Bethesda III)	Se debe reevaluar la estratificación ecográfica con ACR TI-RADS y el contexto clínico. Si el riesgo es alto, considerar cirugía diagnóstica. En escenarios de riesgo bajo o intermedio, se sugiere solicitar una nueva valoración del material de citología por patólogos expertos o repetir la BAAF para reestratificar; considerar una prueba molecular cuando su resultado pueda cambiar la conducta
Manejo de nódulo tiroideo indeterminado (Bethesda IV)	La cirugía diagnóstica es una opción razonable. Si la ecografía sugiere bajo riesgo, existen comorbilidades relevantes o el paciente prefiere evitar la cirugía, considerar pruebas moleculares para definir con mayor precisión la conducta y, si se opta por operar, orientar la extensión quirúrgica
Papel de las pruebas moleculares	En nódulos tiroideos indeterminados, las pruebas moleculares pueden contribuir a confirmar la malignidad (*rule-in*) o a descartarla (*rule-out*) con base en su valor predictivo positivo y su valor predictivo negativo; los resultados se deben interpretar siempre en conjunto con la clínica, la ecografía y la citología
Impacto en cirugías	El uso adecuado de pruebas moleculares puede reducir cirugías diagnósticas innecesarias y, con ello, la exposición a riesgos quirúrgicos y sus secuelas
Seguimiento ante prueba molecular negativa	Ante un resultado molecular de bajo riesgo o «no maligno», se debe mantener vigilancia activa con seguimiento ecográfico anual; si se observa cambios sugestivos de malignidad, se debe reevaluar para descartar un resultado falso negativo
Seguimiento ante prueba molecular positiva	Cuando el resultado es sugestivo de malignidad, las variantes detectadas pueden ser útiles para dirigir la terapéutica. Se deben integrar con la clínica, la ecografía y la citología para orientar la planificación quirúrgica y reducir el número de reintervenciones
Selección de prueba molecular	La elección de la prueba se debe individualizar según su desempeño, tipo de muestra disponible, logística, disponibilidad local y costo
Adopción y costo-efectividad	Dado el costo actual de las pruebas moleculares, su adopción sistemática debe sustentarse en evaluaciones locales de costo-efectividad e impacto presupuestal. Cada institución debe modelar su escenario considerando la prevalencia de nódulos tiroideos indeterminados, la distribución por ACR TI-RADS/Bethesda, las tasas y costos de complicaciones quirúrgicas y la reducción de cirugías diagnósticas. Se requieren estudios nacionales comparativos para establecer umbrales de costo-efectividad y criterios de adopción en sectores público y privado.

ACR: American College of Radiology; BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina; TI-RADS: *Thyroid Imaging, Reporting and Data System*.

de 2025, sin limitaciones de fechas con los siguientes criterios de búsqueda: (Afirma GSC OR ThyroSeq V3 OR ThyGeNEXT/ThyraMIR OR ThyroidPrint OR indeterminate thyroid nodules OR molecular panel OR molecular testing OR (nódulo tiroideo indeterminado AND México) OR (nódulo tiroideo indeterminado AND pruebas moleculares), adaptando la sintaxis a cada base de datos. Además, los integrantes del panel aportaron referencias que consideraron clave para la discusión.

La literatura seleccionada fue revisada por los miembros del panel y los posicionamientos se refinaron de manera iterativa hasta alcanzar un consenso absoluto. Todas las recomendaciones emanaron del consenso del grupo principal de redacción y se nutrieron del aporte de los miembros del grupo de trabajo. En algunos casos se realizaron ajustes en los posicionamientos y alcances de las recomendaciones con base en la opinión de los expertos, considerando factores como la experiencia clínica, el costo, los riesgos asociados a los procedimientos y la disponibilidad regional de las pruebas. Dado el número limitado de estudios específicos en población mexicana, se otorgó mayor peso a la opinión experta del panel, apoyándose en la literatura como soporte teórico del presente posicionamiento.

PANORAMA MOLECULAR DEL CÁNCER DE TIROIDES

La patogénesis molecular del cáncer de tiroides se explica, en gran medida, por la desregulación de vías que controlan la proliferación y la diferenciación celulares. En las células foliculares, la acumulación secuencial de alteraciones conduce al paso de tumores bien diferenciados a formas poco diferenciadas o anaplásicas[28,29].

El carcinoma diferenciado de tiroides, que incluye los subtipos papilar y folicular, representa más del 90% de los casos. El carcinoma poco diferenciado y el anaplásico son infrecuentes (alrededor del 5 y 1%, respectivamente) y se asocian con un comportamiento agresivo y medianas de supervivencia cortas (aproximadamente 5 años y 6 meses, respectivamente). En contraste, el carcinoma medular de tiroides, que representa cerca del 5% de los casos, se origina en las células C parafoliculares[28].

A nivel genómico, el cáncer de tiroides suele presentar una baja carga de mutaciones somáticas. Aun así, en más del 90% de los tumores se identifican mutaciones conductoras, es decir, alteraciones que confieren una ventaja selectiva para el crecimiento y promueven el desarrollo tumoral[28]. Predominan los cambios en las vías de señalización MAPK y PI3K/AKT, con perfiles génicos y frecuencias de mutación que varían según el histotipo[2,28,29].

En el carcinoma papilar de tiroides, la activación de MAPK es un evento iniciador, impulsada por mutaciones puntuales en *BRAF* o *RAS* y por fusiones *RET/PTC* y *TRK*. En contraste, el carcinoma folicular suele iniciarse por activación de *PI3K/AKT* mediada por mutaciones en *RAS*, *PIK3CA* o *AKT1*, o por inactivación de *PTEN*, que normalmente restringe esta vía. La transición hacia fenotipos poco diferenciados y anaplásicos incorpora alteraciones adicionales en rutas como *p53* y *Wnt/β-catenina*. Las mutaciones del promotor de *TERT* se observan en todo el espectro histológico, con mayor frecuencia en tumores agresivos y poco diferenciados, lo que respalda su papel en la progresión tumoral. En el carcinoma medular, las alteraciones de *RET* constituyen la mayoría de los casos, ya sea de forma esporádica o como eventos germinales en la neoplasia endócrina múltiple tipo 2A (MEN 2A, por sus siglas en inglés) y la neoplasia endócrina múltiple tipo 2B (MEN 2B, por sus siglas en inglés), mientras que las mutaciones en *RAS* explican solo una fracción menor de los casos esporádicos (Tabla 2, Fig. 1)[28].

EVALUACIÓN MOLECULAR DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS INDETERMINADOS

En la última década, la identificación de alteraciones genómicas en el cáncer de tiroides ha impulsado el desarrollo de pruebas moleculares que han mejorado la caracterización de los nódulos tiroideos indeterminados al complementar la citología, la ecografía y la evaluación clínica. Este avance ha hecho necesario que diversas sociedades médicas emitan recomendaciones sobre su uso[2,26,27,30,31] (Tablas 3 y 4).

Tabla 2. Distribución y frecuencia de mutaciones somáticas conocidas en los diferentes histotipos del cáncer de tiroides

Gen	Proteína	PTC (%)	FTC (%)	PDTC (%)	ATC (%)	MTC (%)
BRAF	BRAF	61.7	1.7	19-33	19-45	-
NRAS	NRAS	6	17-57	21	18	0.6-1
HRAS	HRAS	2	7	5	6	9.3-15.8
KRAS	KRAS	1.2	4	2	0-5	3-6.2
CCDC6, RET	RET/PTC1	6.8	0	6-14	0	
NCOA4, RET	RET/PTC3	6.8	0	6-14	0	
EIF1AX	eIF-1A X	1.5	6	10	9	
PAX8, PPARG	PAX8-PPARγ	0.8	12-57	4	0	
TERT	TERT (promotor)	9.4	25	33-40	43-73	
TP53	p53	0.7	5.1-9.7	0-8	43-78	1.2

ATC: *anaplastic thyroid carcinoma*, carcinoma anaplásico de tiroides; FTC: *follicular thyroid carcinoma*, carcinoma folicular de tiroides; MTC: *medullary thyroid carcinoma*, carcinoma medular de tiroides; PDTC: *poorly differentiated thyroid carcinoma*, carcinoma de tiroides poco diferenciado; PTC; *papillary thyroid carcinoma*, carcinoma papilar de tiroides.
Adaptada de Prete et al.[28] *y Durante et al.*[30]

PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN Y DESCARTE (*RULE-IN*, *RULE-OUT*)

En pacientes con citología Bethesda III o IV es común indicar una cirugía diagnóstica. Sin embargo, esta suele ser benigna en aproximadamente el 75 % de los casos[33]. Las pruebas moleculares pueden emplearse para confirmar la presencia de células malignas (estrategia *rule-in*) o descartarla (estrategia *rule-out*)[33]. La capacidad de una prueba para confirmar un diagnóstico de malignidad en una citología indeterminada requiere un alto valor predictivo positivo, lo que implica una elevada sensibilidad[33]. En cambio, la capacidad para descartar malignidad depende del valor predictivo negativo, que se relaciona con una alta especificidad[33]. En función de estas características, algunas pruebas pueden ser útiles exclusivamente para confirmar la malignidad (*rule-in*), mientras que otras solo son adecuadas para descartarla (*rule-out*)[33]. Las pruebas con un área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) elevada presentan una alta capacidad de discriminación entre lesiones malignas y benignas, por lo que pueden ser útiles tanto para confirmar como para descartar malignidad de forma simultánea (*rule-in* y *rule-out*)[33].

Para que una prueba sea adecuada para descartar malignidad (*rule-out*), su valor predictivo negativo debe ser igual o superior al 94%, lo que implica un riesgo residual de aproximadamente el 6%, comparable al de una citología Bethesda II[33]. El valor predictivo negativo es proporcional a la sensibilidad y depende también de la prevalencia de la enfermedad[33]. En un estudio de simulación matemática realizado por Vargas-Salas et al. se estimó que un valor predictivo negativo del 94% o superior puede mantenerse en un amplio rango de prevalencias cuando la prueba presenta una sensibilidad del 90% o superior[33]. Por lo tanto, un resultado negativo en una prueba molecular con dicho valor predictivo negativo se considera suficiente para descartar malignidad ante una citología indeterminada (*rule-out*)[33]. Por otro lado, un valor predictivo positivo entre el 50 y 75% se considera adecuado para confirmar la malignidad (*rule-in*), similar al nivel de riesgo observado en una citología de Bethesda V. En el mismo estudio de Vargas-Salas et al. se estimó que un valor predictivo positivo superior al 60% puede obtenerse en un amplio espectro de prevalencias cuando la

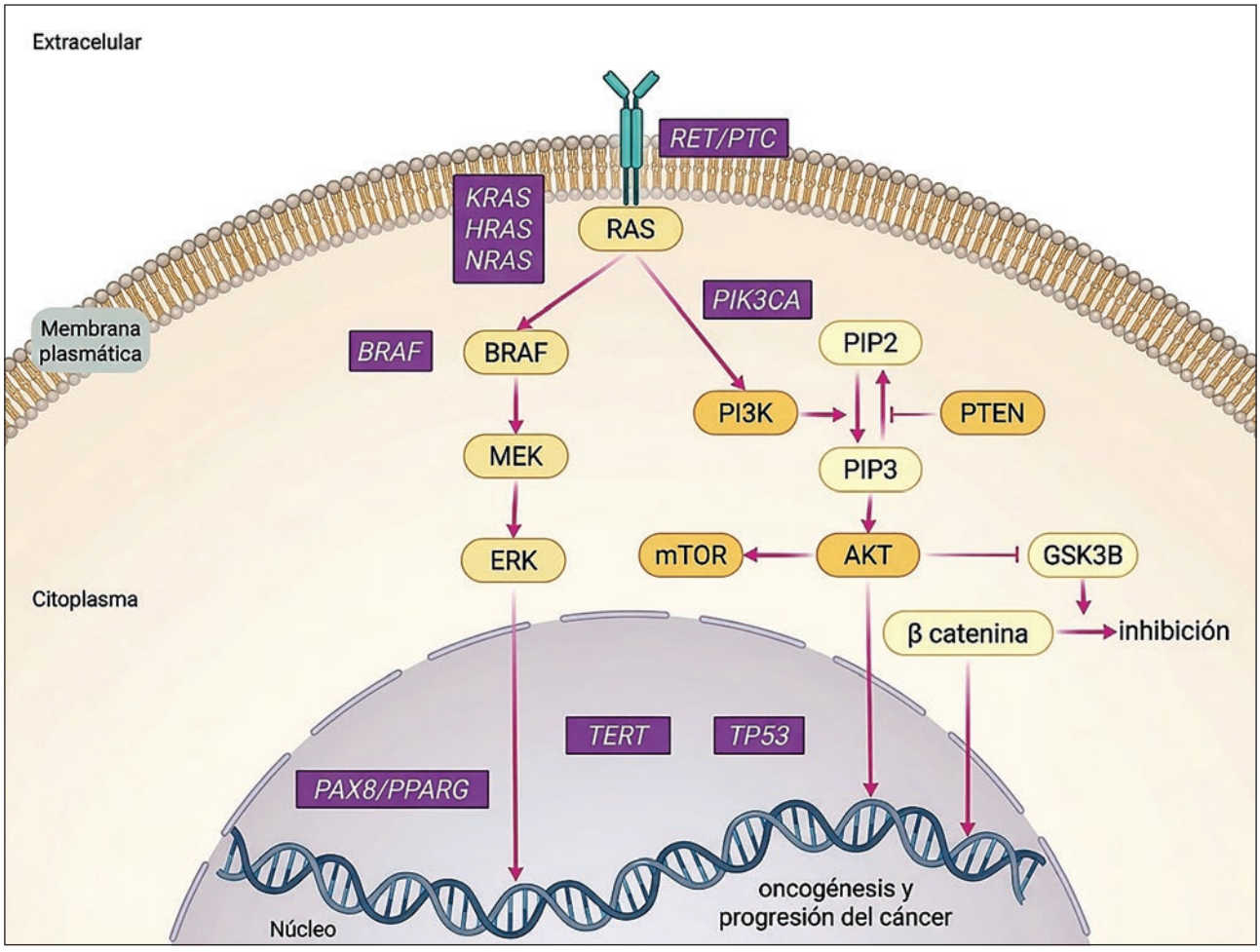


Figura 1. Vías de señalización comúnmente alteradas en el carcinoma de tiroides. Esquema orientado de arriba hacia abajo, desde la membrana plasmática hasta el núcleo. En la región superior central de la membrana plasmática, el receptor tirosina cinasa activa RAS. A la izquierda se presenta la vía MAPK (RAS-BRAF-MEK-ERK), que promueve la expresión de oncogenes. A la derecha se muestra la vía PI3K/AKT, con AKT como efector principal y PTEN como regulador negativo. Los rectángulos señalan genes o reordenamientos con alteraciones frecuentes y se ubican junto al compartimiento o a la vía en el que actúan; los óvalos representan proteínas de señalización. Las flechas indican activación y las líneas en barra, inhibición *(creado en https://BioRender.com)*.

prueba presenta una especificidad de al menos el 80%[33]. En consecuencia, un resultado positivo en una prueba molecular que alcance dicho valor predictivo positivo puede utilizarse para confirmar la malignidad ante una citología indeterminada (*rule-in*)[33].

En los estudios que evalúan las pruebas moleculares comercialmente disponibles, los metaanálisis realizados por Vargas-Salas et al. y Silaghi et al. coinciden en sus estimaciones de sensibilidad, especificidad, valores predictivos (positivo y negativo) y el área bajo la curva ROC de múltiples pruebas (Tabla 4)[33,34]. Estos resultados permiten extrapolar la utilidad de cada prueba para confirmar (*rule-in*), descartar (*rule-out*) o cumplir ambas funciones en pacientes con citología indeterminada[34]. De estos estudios se puede inferir que la prueba Afirma GSC es útil para confirmar los casos de malignidad, pero no para descartarlos (*rule-out*)[34]. Mientras que ThyroSeq v2, ThyroSeq v3, ThyGenX/ThyraMIR y ThyroPrint son útiles tanto para confirmar como para descartar malignidad (*rule-in* y *rule-out*)[33-35]. Adicionalmente, la prueba ThyroSeq v3 presenta la mayor capacidad de discriminación entre verdaderos y

Tabla 3. Recomendaciones y/o posiciones de sociedades médicas sobre marcadores moleculares en nódulo tiroideo indeterminado

Sociedad o grupo	Año	Recomendación o posicionamiento
Red Nacional Integral del Cáncer (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN)	2025	Considerar pruebas moleculares para reclasificar el riesgo de malignidad y orientar la conducta (vigilancia vs. cirugía y, si procede, la extensión quirúrgica). Los resultados deberán interpretarse junto con la clínica, la ecografía y la citología; si la muestra es no informativa o insuficiente, puede repetirse la BAAF para análisis molecular
Asociación Europea de Tiroides (*European Thyroid Association*, ETA)	2023	Enfoque adaptado al riesgo. Se recomienda usar pruebas moleculares en Bethesda III-IV cuando su resultado pueda cambiar la conducta (p. ej., para evitar cirugía si el perfil sugiere benignidad o planear la extensión quirúrgica si sugiere malignidad); evitar su uso sistemático en citología claramente benigna o maligna y en nódulos con alta sospecha ecográfica ya candidatos a cirugía
Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists,* AACE)/ Colegio Americano de Endocrinología (*American College of Endocrinology,* ACE)/Asociación de Médicos Endocrinólogos (*Associazione Medici Endocrinologi,* AME)	2016	No hay recomendación universal; las pruebas moleculares pueden considerarse como un complemento de la evaluación clínica-ecográfica-citológica cuando se espere que influyan en la decisión diagnóstica o terapéutica. No se recomiendan en muestras con citología benigna o maligna. Algunos paneles frecuentes incluyen alteraciones en *BRAF, RAS, RET, PAX8,* entre otras
Asociación Americana de Tiroides (*American Thyroid Association,* ATA)	2015	Se pueden emplear pruebas para estratificar el riesgo de malignidad como alternativa a repetir la BAAF o proceder a cirugía; se debe informar al paciente sobre beneficios y limitaciones y utilizar laboratorios acreditados. Los resultados pueden modular la extensión de una eventual cirugía (p. ej., lobectomía vs. tiroidectomía total)

BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina.
Adaptada de Haugen et al.[7], National Comprehensive Cancer Network[27], Durante et al.[30] y Gharib et al.[32]

Tabla 4. Comparativo de recomendaciones sobre uso de pruebas moleculares en nódulos tiroideos indeterminados según las guías clínicas

Criterio	NCCN 2025	ETA 2023	AACE/ACE/AME 2016	ATA 2015
¿Recomienda uso de pruebas moleculares en nódulos tiroideos indeterminados (Bethesda III/IV)?	✓	✓	✓	✓
¿Uso para evitar cirugía cuando el perfil sugiere benignidad?	✓	✓	✓	✓
¿Interpretación en contexto clínico-ecográfico-citológico?	✓	✓	✓	✓
¿Sugiere vigilancia activa si el perfil molecular es benigno?	✓	✓	✓	✓
¿Indica realizar en laboratorios certificados o validados?	NE	NE	NE	✓
¿Aclara precaución al interpretar variantes RAS?	NE	✓	✓	✓
¿Uso recomendado en citología claramente benigna (Bethesda II)?	✗	✗	✗	✗

AACE/ACE/AME: American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology/Associazione Medici Endocrinologi; ATA: American Thyroid Association; ETA: European Thyroid Association; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NE: no especifica.
Adaptada de Haugen et al.[7], National Comprehensive Cancer Network[27], Durante et al.[30] y Gharib et al.[32]

falsos positivos[34]. También se ha estimado que la prueba ThyroSeq v2 puede evitar el 79% de las cirugías diagnósticas innecesarias, mientras que en la prueba ThyGenX/ThyraMIR este porcentaje se eleva hasta el 85%[33].

EVOLUCIÓN Y DISPONIBILIDAD DE LAS PRUEBAS MOLECULARES COMERCIALES PARA NÓDULOS TIROIDEOS INDETERMINADOS

ThyroSeq v2

La prueba ThyroSeq v2 *Genomic Classifier* (GC) es un panel molecular que analiza variantes puntuales, inserciones y deleciones en 13 genes, 38 fusiones génicas y el perfil de expresión de ocho genes específicos asociados al cáncer de tiroides[36]. Este estudio se realizaba en el material aspirado con aguja fina mediante secuenciación de nueva generación en la plataforma Ion Torrent Personal Genome Machine (ahora descontinuada)[36].

Esta prueba fue descontinuada debido a la desaparición de la plataforma de Ion Torrent y a la aparición de la prueba ThyroSeq v3, que incorpora nuevas tecnologías de detección de variantes genéticas y paneles más amplios.

ThyroSeq v3

La prueba ThyroSeq v3 GC es un panel molecular que analiza variantes puntuales, inserciones, deleciones, variaciones en el número de copias, alteraciones de la expresión génica y fusiones génicas en 112 genes asociados al cáncer de tiroides[25]. Este estudio se realiza en el material aspirado con aguja fina mediante secuenciación de nueva generación (NGS, *Next-Generation Sequencing*)[25]. En esta prueba, cada alteración genética tiene un peso predeterminado y el resultado (negativo, actualmente negativo o positivo) es una función de la suma de dichos pesos[25].

Ventajas

Los estudios iniciales reportaron valores predictivos positivos y negativos altos (0.66 y 0.97, respectivamente)[25]. Sin embargo, en un metaanálisis de cuatro estudios que evaluó la sensibilidad diagnóstica de ThyroSeq v3 se encontró que estos valores eran mayores que los inicialmente analizados (0.78 y 0.98, respectivamente)[34]. Esto, junto con una alta capacidad de discriminación (área bajo la curva ROC: 0.95), vuelve a ThyroSeq v3 una prueba apta tanto para descartar como para confirmar un diagnóstico de cáncer en una citología indeterminada (*rule-in* y *rule-out*)[34].

Limitaciones

La prueba ThyroSeq v3 es propiedad intelectual del University of Pittsburgh Medical Center y solo puede realizarse en laboratorios que han licenciado esta tecnología, por lo que las muestras no pueden ser procesadas en México, lo que genera barreras logísticas y económicas[25]. Los estudios independientes no han podido identificar el impacto de los casos de neoplasia folicular tiroidea no invasiva con rasgos nucleares tipo papilar ni los conflictos de interés en los estudios disponibles a la fecha[34]. Adicionalmente, la prueba ThyroSeq V3 no ha sido validada en población mexicana, por lo que su sensibilidad diagnóstica puede diferir de la reportada en la literatura.

Afirma GEC

La prueba Afirma *Gene Expression Classifier* (GEC) es un estudio de expresión genética que analiza el ARN mensajero (ARNm) en el líquido del aspirado mediante BAAF[37]. La prueba Afirma GEC clasifica las muestras como benignas o sospechosas de malignidad con base en un algoritmo de inteligencia artificial que utiliza como fuente de información los perfiles de expresión de 142 genes asociados al carcinoma de tiroides y, como plataforma, un chip de expresión génica de Affymetrix (ahora descontinuado)[37].

Esta prueba fue descontinuada debido a la desaparición de la plataforma de Affymetrix y al desarrollo de la prueba Afirma GSC, que incorpora nuevas tecnologías y paneles más amplios.

Afirma GSC

La prueba Afirma *Genomic Sequencing Classifier* (GSC) es un estudio que integra 12 modelos matemáticos que analizan la expresión de ARNm de un conjunto de 1,115 genes en el líquido aspirado mediante BAAF[38]. Al igual que su predecesora, la prueba Afirma GSC clasifica las muestras como benignas o sospechosas de malignidad con base en algoritmos de inteligencia artificial, con la diferencia de que utiliza tecnología de alto rendimiento para analizar la expresión de un mayor número de *loci* asociados a diversos tipos de cáncer de tiroides[38].

Ventajas

Los estudios iniciales reportaron un alto valor predictivo negativo (0.96), pero un valor predictivo positivo modesto (0.47)[38]. Sin embargo, en un metaanálisis de cuatro estudios que evaluó la sensibilidad diagnóstica de Afirma GSC se encontró un valor predictivo positivo superior al de los estudios iniciales (0.51), mientras que el valor predictivo negativo no presentó cambios significativos (0.95)[34]. Esto, en conjunto con una alta capacidad de discriminación (área bajo la curva ROC 0.95), vuelve a Afirma GSC una prueba apta tanto para descartar como para confirmar un diagnóstico de cáncer en una citología indeterminada (*rule-in* y *rule-out*)[34].

Otra ventaja de la prueba Afirma GSC es que no se procesa de forma centralizada, sino que se licencia a diversos laboratorios que cumplen los requisitos para realizarla, lo que aumenta su accesibilidad[39].

Limitaciones

Una limitación importante de la prueba Afirma GSC es que los datos de entrenamiento de la inteligencia artificial provienen exclusivamente de dos centros en EE.UU. y que su rendimiento diagnóstico no ha sido validado en población mexicana, por lo que su sensibilidad diagnóstica puede ser distinta de la reportada en la literatura[38].

Otra desventaja de la prueba Afirma GSC es que, a pesar de contar con evidencia de su utilidad diagnóstica, no ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) como prueba diagnóstica[39].

RosettaGX Reveal

La prueba RosettaGX Reveal es un estudio que analiza la presencia de 24 microARN (miARN) en una muestra de BAAF[40]. Esta prueba clasifica las muestras como benignas o sospechosas de malignidad con base en algoritmos de inteligencia artificial y emplea un microarreglo diseñado a medida en una plataforma de Agilent[40,41].

Ventajas

La prueba RosettaGX Reveal presenta una alta capacidad de detección de miARN procedentes de BAAF. En un ensayo en el que las muestras de BAAF fueron contaminadas con ≥ 98% de sangre, la prueba logró una clasificación correcta a pesar de la cantidad mínima de muestra[41]. Adicionalmente, el 94% de las muestras cumplió con los controles de calidad[41].

Limitaciones

La prueba RosettaGX Reveal presenta valores predictivos positivos y negativos modestos, tanto en los estudios iniciales (0.59 y 0.91, respectivamente) como en un metaanálisis de tres estudios (0.49 y 0.90, respectivamente)[33,40]. Además de esta baja precisión, los datos de entrenamiento de la inteligencia artificial provienen de personas de origen israelí o estadounidense, y su

rendimiento diagnóstico no ha sido validado en población mexicana, por lo que su sensibilidad diagnóstica en nuestro país puede ser distinta a la reportada en la literatura[40].

MPTX: ThyGeNEXT + ThyraMIR

La prueba MPTX es una prueba multiplataforma que combina dos clasificadores independientes: ThyGeNEXT, que consiste en una prueba de detección de variantes genéticas en 10 genes y de patrones de expresión y fusiones en 10 genes, y ThyraMIR, que identifica 10 miARN asociados con distintos tipos de cáncer de tiroides[42]. MPTX se realiza en líquido de BAAF y las muestras se procesan en dos plataformas distintas: ThyGeNEXT mediante NGS, mientras que ThyraMIR mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa[42].

Ventajas

La prueba MPTX se beneficia del uso simultáneo de dos plataformas con distintas pruebas moleculares para mejorar la capacidad de discriminación entre las pruebas con y sin evidencia de malignidad[42]. Específicamente, la prueba ThyGeNEXT ofrece un mayor valor predictivo negativo, mientras que ThyraMIR potencia el valor predictivo[42]. Esta combinación resultó en un valor predictivo positivo de 0.56 y un valor predictivo negativo de 0.84 en los estudios iniciales[42]. Sin embargo, en un metaanálisis de tres estudios en los que se utilizó MPTX, la prueba alcanzó un valor predictivo positivo de 0.66 y un valor predictivo negativo de 0.96, lo que posiciona a MPTX como una prueba apta tanto para descartar como para confirmar un diagnóstico de cáncer en una citología indeterminada (*rule-in* y *rule-out*)[33]. Se estima que la prueba MPTX puede evitar un 85% de las cirugías innecesarias[33]. Adicionalmente, al no basarse en algoritmos de inteligencia artificial, no requiere entrenamiento para estimar la clasificación de riesgo de los pacientes[43].

Limitaciones

Una limitación importante de la prueba MPTX es que el panel de variantes detectadas se basó en un estudio retrospectivo realizado en cuatro centros de EE.UU., por lo que es posible que las variantes analizadas en esta prueba no sean representativas de la población mexicana[38]. Adicionalmente, su rendimiento diagnóstico no se ha validado en población mexicana, por lo que su sensibilidad diagnóstica puede diferir de la reportada en la literatura.

ThyroidPrint

La prueba ThyroidPrint es un panel molecular que analiza variantes en 10 genes asociadas al cáncer de tiroides[35]. Este estudio se realiza en el material de BAAF; la detección de variantes se realiza mediante PCR cuantitativa y un algoritmo de inteligencia artificial predice la probabilidad de que una muestra sea benigna[35].

Ventajas

La prueba ThyroidPrint muestra un valor predictivo positivo de 0.71 y un valor predictivo negativo de 0.95 en los estudios iniciales[35]. Esto vuelve a hacer de ThyroidPrint una prueba apta tanto para descartar como para confirmar un diagnóstico de cáncer en una citología indeterminada (*rule-in* y *rule-out*). Adicionalmente, la inteligencia artificial de esta prueba ha sido entrenada con base en pacientes de origen latinoamericano, específicamente en pacientes chilenos[35].

Limitaciones

No se han encontrado resultados de validación independiente de ThyroidPrint que permitan confirmar la sensibilidad diagnóstica de la prueba. Adicionalmente, la inteligencia artificial no ha sido entrenada con pacientes mexicanos ni validada en nuestra población, por lo que su

sensibilidad diagnóstica podría ser distinta de la reportada en la literatura.

Las pruebas moleculares actualmente disponibles se presentan en la tabla 5.

BENEFICIOS Y LIMITACIONES DEL USO DE PRUEBAS MOLECULARES EN NÓDULOS TIROIDEOS INDETERMINADOS

El principal aporte clínico de las pruebas moleculares en la evaluación de nódulos tiroideos indeterminados es reducir el número de cirugías diagnósticas innecesarias en pacientes con riesgo bajo o intermedio, lo que facilita la vigilancia activa cuando el resultado sugiere benignidad[18,19,44]. En una cohorte retrospectiva con 176 nódulos tiroideos indeterminados y pruebas benignas o negativas, el 92% se manejó sin cirugía con una mediana de seguimiento de 34 meses y solo se documentó un caso de malignidad durante la vigilancia, lo que corresponde a una tasa global de falsos negativos del 0.6%[45]. Se han descrito hallazgos consistentes en una cohorte chilena, donde un clasificador genómico de diez genes evitó la cirugía diagnóstica en el 67% de los nódulos tiroideos indeterminados con resultado benigno, y el 99% de esos casos continuó en vigilancia tras una mediana de 15 meses[35].

Paralelamente, cuando el perfil molecular es sugestivo de malignidad, la prueba ayuda a planear la extensión quirúrgica más apropiada, reduciendo la probabilidad de cirugías en dos tiempos. La declaración de la ATA señala que un diagnóstico de cáncer antes de la primera intervención permite ajustar la extensión de la tiroidectomía y evitar una segunda cirugía para completar la tiroidectomía total[44].

Desde la perspectiva del paciente, la evidencia sugiere beneficios en la calidad de vida al evitar la cirugía diagnóstica, particularmente en entornos donde la proporción de lobectomías con histología final benigna suele ser elevada[18-20]. Una revisión que reunió ocho estudios encontró que durante el primer año, los pacientes con un resultado benigno en las pruebas moleculares presentaron una mejor calidad de vida asociada a la salud (CVRS) que quienes llegaron a un resultado benigno tras una cirugía diagnóstica. Cuando el resultado molecular fue sospechoso o positivo, los estudios registraron una CVRS menor al inicio, que tendió a mejorar tras la tiroidectomía. Esta diferencia puede explicarse porque un resultado benigno en una prueba molecular evita la intervención y el deterioro postoperatorio (incluida la alteración de la apariencia por la cicatriz), mientras que, ante resultados sospechosos o positivos, al inicio predominan síntomas de depresión y ansiedad, incluida la preocupación por cáncer, que tienden a remitir tras la cirugía[19]. Lo anterior sugiere que someterse a una cirugía diagnóstica que no cambia el desenlace impone una carga psicoemocional al paciente y que, cuando existan alternativas válidas, como las pruebas moleculares, reducir las cirugías innecesarias puede ayudar a preservar la calidad de vida.

En el ámbito del sistema de salud, la integración de pruebas con alto valor predictivo negativo contribuye a asignar recursos donde más se requieren. En un modelo comparativo, el costo por diagnóstico correcto fue de USD 14,277 para ThyroSeq v3, USD 17,873 para Afirma GSC y USD 38,408 para la lobectomía diagnóstica[18]. Además del costo, los modelos sugieren menos complicaciones y estancias hospitalarias asociadas a cirugías innecesarias. En una simulación de 10,000 pacientes, el uso de pruebas moleculares redujo las cirugías innecesarias de 4,407 a 323, el hipoparatiroidismo permanente de 129 a 68 y la lesión del nervio laríngeo recurrente de 89 a 29, con un ahorro promedio de 1,087 USD por paciente[46]. Es decir, integrar paneles con alto valor predictivo negativo mejora la eficiencia del sistema al reducir cirugías diagnósticas de bajo rendimiento, complicaciones y estancias hospitalarias, y al mantener un costo por diagnóstico correcto sustancialmente menor que el de la lobectomía diagnóstica.

Varios modelos comparativos han documentado que, frente a la lobectomía diagnóstica, el uso adecuado de pruebas puede ser un enfoque

Tabla 5. Pruebas moleculares comerciales para el estudio del nódulo tiroideo indeterminado. Se muestran las características de cada panel, su rendimiento diagnóstico y su utilidad clínica

Prueba	Alteraciones analizadas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)	VPP (%)	Área bajo la curva ROC	Utilidad clínica
Thyroseq v2	13 genes: variantes puntuales, inserciones y deleciones 38 fusiones génicas 8 genes: perfil de expresión	0.86 IC 95% (0.81-0.90)*	0.75 IC 95% (0.63-0.90)*	0.95 IC 95% (0.85-1.00)*	0.51 IC 95% (0.41-0.60)*	0.88 IC 95% (0.85-0.90)*	*Rule-in* (≥ 50% de probabilidad de confirmación de cáncer) *Rule-out* (≥ 94% de probabilidad de descarte de cáncer)
Thyroseq v3	112 genes: variantes puntuales, inserciones, deleciones, variaciones en el número de copias, alteraciones en la expresión y fusiones génicas	0.99 IC 95% (0.90-1.00)*	0.64 IC 95% (0.32-0.87)*	0.96 IC 95% (0.83-0.98)*	0.78 IC 95% (0.68-0.88)*	0.95 IC 95% (0.93-0.97)*	*Rule-in* (≥ 50% de probabilidad de confirmación de cáncer) *Rule-out* (≥ 94% de probabilidad de descarte de cáncer)
Afirma GEC	142 genes: perfiles de expresión	0.97 IC 95% (0.93-0.98)*	0.19 IC 95% (0.15-0.24)*	0.91 IC 95% (0.88-0.93)*	0.39 IC 95% (0.37-0.40)*	0.60 IC 95% (0.56-0.65)*	Valores predictivos insuficientes para confirmar o descartar cáncer en citología indeterminada
Afirma GSC	1,115 genes: expresión genética y 12 modelos matemáticos	0.95 IC 95% (0.81-0.90)*	0.51 IC 95% (0.86-0.90)*	0.91 IC 95% (0.80- 0.69)*	0.60 IC 95% (0.52-0.68)*	0.90 IC 95% (0.87-0.92)*	*Rule-in* (≥ 50% de probabilidad de confirmación de cáncer) *Rule-out*
MPTX: ThyGeNEXT + ThyraMIR	ThyGeNEXT: detección de variantes genéticas en 10 genes y patrones de expresión y fusiones de 10 genes ThyraMIR: 10 miARN	0.89 IC 95% (0.72-0.96)†	0.85 IC 95% (0.75-0.92)†	0.96 IC 95% (0.85-0.98)†	0.66 IC 95% (0.58-0.86)†	0.93 IC 95% (~0.74 a ~0.95)†	*Rule-in* (≥ 50% de probabilidad de confirmación de cáncer) *Rule-out* (≥ 94% de probabilidad de descarte de cáncer)

(Continúa)

Tabla 5. Pruebas moleculares comerciales para el estudio del nódulo tiroideo indeterminado. Se muestran las características de cada panel, su rendimiento diagnóstico y su utilidad clínica *(continuación)*

Prueba	Alteraciones analizadas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)	VPP (%)	Área bajo la curva ROC	Utilidad clínica
RosettaGX Reveal	24 miARN	0.74 IC 95% (0.55-0.87)†	0.74 IC 95% (0.65-0.81)†	0.90 IC 95% (0.84-0.96)†	0.49 IC 95% (0.30-0.57)†	0.80 IC 95% (~0.69 a ~0.86)†	Valores predictivos insuficientes para confirmar o descartar cáncer en citología indeterminada
ThyroidPrint	10 genes: Variantes puntuales	0.90‡	0.87‡	0.95‡	0.71‡	0.88‡	*Rule-in* (≥ 50% de probabilidad de confirmación de cáncer) *Rule-out* (≥ 94% de probabilidad de descarte de cáncer)

*Datos obtenidos a partir de Silaghi et al.[34]
†Datos obtenidos o extrapolados a partir de Vargas-Salas et al.[33]
‡Datos obtenidos a partir de Olmos et al.[35]
GEC: *Gene Expression Classifier,* clasificación de expresión génica; GSC: *Genomic Sequencing Classifier,* clasificador genómico de secuenciación; IC: intervalo de confianza; MTPX: plataforma que combina pruebas ThyGeNEXT + ThyraMIR; ROC: característica operativa del receptor; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
Adaptada de Steward et al.[25], Vargas-Salas et al.[33], Silaghi et al.[34] y Olmos et al.[35]

costo-efectivo, sobre todo cuando el objetivo se define como cirugías evitadas o como la probabilidad de conducta correcta[18,24]. Este efecto se acentúa cuando disminuye el precio de la prueba, la prevalencia de cáncer en nódulos tiroideos indeterminados es moderada y existe un programa de seguimiento ecográfico bien estructurado para los casos con resultado benigno[18,24,44].

Estos beneficios deben interpretarse junto con sus limitaciones. Un estudio de variabilidad interobservador mostró que cerca de un tercio de los casos clasificados como Bethesda III se reclasifican como benignos (Bethesda II) o sospechosos de malignidad (Bethesda V) al ser revisados por citopatólogos de otros hospitales[47]. El desempeño diagnóstico depende de su contexto; es decir, los valores predictivos varían según la prevalencia institucional de cáncer por categoría Bethesda y la calidad del proceso citopatológico[44]. Por ejemplo, en la validación multicéntrica de Afirma GSC, con una prevalencia de malignidad del 24%, se reportó una sensibilidad del 91%, especificidad del 68%, valor predictivo positivo del 47%, valor predictivo negativo del 96% y un 54% de resultados benignos. En contraste, en un metaanálisis con 13 estudios del mundo real, en el que la prevalencia varía entre centros, la especificidad fue del 88%, el valor predictivo positivo del 65%, el valor predictivo negativo del 99% y los resultados benignos del 67%[38,48]. Estas diferencias reflejan la influencia de la prevalencia y de la práctica local sobre el desempeño observado. Asimismo, un estudio de variabilidad interobservador mostró que cerca de un tercio de los casos clasificados como Bethesda III se reclasifican como benignos o sospechosos al ser revisados por citopatólogos de otros hospitales[47]. En la práctica, los valores predictivos pueden variar de un centro a otro, por lo que los resultados de validación externa no siempre se trasladan directamente a otros entornos[44]. Además, ninguna prueba está exenta de falsos negativos ni de falsos positivos[20,44]. Por ello, un resultado benigno no elimina la necesidad de vigilancia longitudinal, y un resultado sospechoso requiere discusión

clínica para evitar intervenciones desproporcionadas en tumores de bajo riesgo[20,24].

También existen consideraciones metodológicas y contextuales. Las estimaciones de rendimiento pueden verse afectadas por la mezcla de categorías histológicas y por cambios en las definiciones diagnósticas, como la reclasificación de la neoplasia folicular tiroidea no invasiva con rasgos nucleares de tipo papilar (NIFTP, *Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features*)[18,44]. En evaluaciones de costo-efectividad, los resultados son sensibles a los supuestos del modelo, al horizonte temporal y a la métrica elegida[18,24]. Cuando se privilegian medidas como cirugías evitadas o el acierto de la conducta, el valor incremental de las pruebas suele ser más evidente que cuando se utilizan únicamente los años de vida ajustados por calidad, en los que las diferencias tienden a ser modestas[18,20,24].

Hasta donde alcanza la evidencia publicada y la revisión que realizamos, las pruebas comerciales más utilizadas no cuentan con validación clínica multicéntrica en población mexicana[38,44]. En consecuencia, los parámetros de desempeño y los costos pueden no representar otros entornos geográficos o institucionales, lo cual obliga a recalibrar localmente los valores predictivos positivos y negativos con base en la prevalencia de malignidad y el rendimiento citopatológico de cada centro, y a construir análisis de costo-efectividad con tarifas y rutas de atención nacionales[18,24,44,49]. Además, los propios modelos publicados reconocen los límites de generalización y muestran sensibilidad frente a los costos locales y a los supuestos de prevalencia, lo que refuerza la necesidad de contextualizar cualquier adopción en México[13].

Por último, persisten barreras logísticas y de acceso en algunos países debido a la centralización de las plataformas analíticas, lo que puede retrasar la toma de decisiones o impedir el acceso oportuno[18,20,44]. En una cohorte comparativa, el tiempo a cirugía fue mayor cuando se utilizó Afirma GEC (mediana de 90 días) que con Afirma GSC (mediana de 58 días) y que en pacientes sin prueba (mediana de 44 días), diferencia que los autores atribuyen en parte a que inicialmente se requería una segunda punción para enviar la muestra al laboratorio central, situación que mejoró al protocolizar el envío del material para la prueba desde la primera BAAF[50]. Además, el procesamiento en laboratorios centrales añade por sí solo tiempos de respuesta: para ThyroSeq v3 se reportan 7 a 10 días desde la recepción de la muestra, con un aumento adicional de 2 a 3 días cuando se analizan frotis citológicos, y de 2 a 3 semanas en las plataformas basadas en microARN[51]. Estas demoras se traducen en consecuencias directas para la atención: más consultas mientras se espera el resultado, riesgo de repetir la aspiración si la muestra es insuficiente y una mayor carga emocional por la incertidumbre. Además, en los casos que finalmente resultan malignos, diferir la cirugía entre 3 y 6 meses se ha asociado con una peor supervivencia[52-54]. Esto quiere decir que la utilidad clínica de estas pruebas también depende de su oportunidad y que, cuando el circuito de toma, envío y análisis prolonga el tiempo de respuesta, el beneficio para la toma de decisiones terapéuticas se reduce.

En resumen, las pruebas moleculares aportan valor cuando su resultado puede modificar la conducta clínica. Su uso es más provechoso en nódulos indeterminados de bajo o intermedio riesgo, en los que el perfil benigno permitiría la vigilancia, y en casos de hallazgos genómicos de alto riesgo que justifican definir con claridad la extensión quirúrgica. La integración de la ecografía, la citología y el contexto del paciente sigue siendo indispensable. La decisión debe tomarse de manera informada y compartida, con conocimiento de la prevalencia institucional, de los límites de desempeño de cada prueba y de la necesidad de vigilancia posterior cuando corresponda.

POSICIONAMIENTO OFICIAL DEL GRUPO

Las pruebas moleculares son un recurso complementario para la evaluación de nódulos tiroideos indeterminados que aportan claridad diagnóstica y ayudan a evitar procedimientos innecesarios.

Los paneles con alto valor predictivo negativo pueden reducir cirugías diagnósticas en pacientes con riesgo bajo o intermedio y favorecen la vigilancia activa con buena seguridad. A la vez, los hallazgos compatibles con malignidad ayudan a definir la extensión quirúrgica y a reducir las reintervenciones. Es importante tener en cuenta que su uso no reemplaza la integración clínica y que presenta un mayor rendimiento cuando el resultado puede cambiar la conducta.

En México, su aplicación exige cautela. Los valores predictivos dependen de la prevalencia local de malignidad por categoría de Bethesda y de la calidad de la citopatología. Además, los tiempos de toma, envío y procesamiento deben minimizarse para que el resultado llegue a tiempo y conserve su utilidad clínica.

Desde la perspectiva económica, el uso debe guiarse por análisis locales de costo-efectividad e impacto presupuestal que consideren la prevalencia, las rutas de atención y los costos de las complicaciones.

Persisten vacíos que requieren una agenda de investigación y de política pública. Se requieren estimaciones actualizadas de prevalencia en México, validaciones de desempeño en la población nacional y el fortalecimiento de la logística de acceso y de los circuitos de respuesta. En conclusión, las pruebas moleculares aportan valor cuando se integran con la ecografía, la citología y el contexto del paciente, y cuando su resultado guía decisiones informadas y compartidas que equilibran seguridad, efectividad y eficiencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Berenice Cerón Trujillo (Aequitas Medica) y al Dr. Edgar Ramírez Ramírez (Aequitas Medica) por sus valiosas aportaciones a la redacción y revisión de este manuscrito. Agradecimiento al Dr. Yuri Nikiforov por la orientación inicial en la elaboración de estas guías.

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue financiado con recursos propios de los autores. No hubo aportaciones de terceros.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Sigfrido Miracle reporta colaboración directa con ThyroidPrint en la toma de biopsias para muestra de pacientes. Los demás autores sin conflicto de intereses para el tema del artículo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Mu C, Ming X, Tian Y, Liu Y, Yao M, Ni Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:1029926. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029926
2. Fumagalli C, Serio G. Molecular testing in indeterminate thyroid nodules: an additional tool for clinical decision-making. Pathologica. 2023;115:205-16. https://doi.org/10.32074/1591-951X-887
3. Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA. AACE/ACE disease state commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. Endocr Pract. 2014;20:360-3. https://doi.org/10.4158/EP14066.PS

4. Hurtado-López LM, Basurto-Kuba E, Montes de Oca-Durán ER, Pulido-Cejudo A, Vázquez-Ortega R, Athié-Gutiérrez C. Prevalence of thyroid nodules in the Valley of Mexico. Cir Cir. 2011;79:114-7.
5. Liao L-J, Hung S-F, Cheng P-C, Hsu W-L. Ultrasonography of incidental thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis of prevalence. J Med Ultrasound. 2025;33(4):365-70. https://doi.org/10.4103/jmu.jmu_62_24
6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. 2017;14:587-95. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26:1-133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
8. Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. Korean J Radiol. 2021;22:2094. https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0713
9. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017;6:225-37. https://doi.org/10.1159/000478927
10. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2023;33(9):1039-44. https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141
11. Vignali P, Macerola E, Poma AM, Sparavelli R, Basolo F. Indeterminate thyroid nodules: from cytology to molecular testing. Diagnostics (Basel). 2023;13(18):3008. doi: 10.3390/diagnostics13183008
12. Allen L, Al Afif A, Rigby MH, Bullock MJ, Trites J, Taylor SM, et al. The role of repeat fine needle aspiration in managing indeterminate thyroid nodules. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;48(1):16. https://doi.org/10.1186/s40463-019-0338-7
13. Canu GL, Cappellacci F, Abdallah A, Elzahaby I, Figueroa-Bohorquez D, Lori E, et al. Surgical management of indeterminate thyroid nodules across different world regions: results from a retrospective multicentric (the MAIN-NODE) study. Cancers (Basel) 2023;15:3996. https://doi.org/10.3390/cancers15153996
14. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, Giordano ABF, Gurrado A, Gambardella C, et al. Risk of complications in patients undergoing completion thyroidectomy after hemithyroidectomy for thyroid nodule with indeterminate cytology: an Italian multicentre retrospective study. Cancers (Basel). 2022;14:2472. https://doi.org/10.3390/cancers14102472
15. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. Br J Surg. 2014;101:307-20. https://doi.org/10.1002/bjs.9384
16. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Br J Surg. 2010;97:1687-95. https://doi.org/10.1002/bjs.7219
17. Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, Randolph GW, Kandil E. Association of surgeon volume with outcomes and cost savings following thyroidectomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142:32. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2503
18. Nicholson KJ, Roberts MS, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Molecular testing versus diagnostic lobectomy in Bethesda III/IV thyroid nodules: a cost-effectiveness analysis. Thyroid. 2019;29:1237-43. https://doi.org/10.1089/thy.2018.0779
19. Brouillette K, Chowdhury R, Payne KE, Pusztaszeri MP, Forest V-I. A scoping review of patient health-related quality of life following surgery or molecular testing for individuals with indeterminate thyroid nodules. Healthcare 2024;12:2025. https://doi.org/10.3390/healthcare12202025
20. Welschmeyer A, Kligerman M, Noel J. Management of indeterminate thyroid nodules: a model comparing surgery, molecular testing, and observation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;171:1349-54. https://doi.org/10.1002/ohn.958
21. Deering KL, Larsen NJ, Loustau P, Weiss B, Allas S, Culler MD, et al. Economic burden of patients with post-surgical chronic and transient hypoparathyroidism in the United States examined using insurance claims data. Orphanet J Rare Dis. 2024;19:164. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03155-4
22. Kelly PD, Fanning JB, Drolet B. Operating room time as a limited resource: ethical considerations for allocation. J Med Ethics. 2022;48:14-8. https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106519
23. Benmiloud F, Le Bihan C, Rebaudet S, Marino P, Bousquet P-J, Bouée-Benhamiche E. Hypoparathyroidism-related health care utilization and expenditure during the first postoperative year after total thyroidectomy for cancer: a comprehensive national cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1193290. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1193290
24. Dharampal N, Smith K, Harvey A, Paschke R, Rudmik L, Chandarana S. Cost-effectiveness analysis of molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;51. https://doi.org/10.1186/s40463-022-00604-7
25. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology. JAMA Oncol. 2019;5:204. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4616
26. Chowdhury R, Hier J, Payne KE, Abdulhaleem M, Dimitstein O, Eisenbach N, et al. Impact of molecular testing on surgical decision-making in indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis of recent advancements. Cancers (Basel). 2025;17(7):1156. https://doi.org/10.3390/cancers17071156
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid Carcinoma. Version 1.2025. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025.
28. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:102. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102
29. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. 2016;126:1052-66. https://doi.org/10.1172/JCI85271
30. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. Eur Thyroid J. 2023;12(5):e230067. https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067
31. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer. 2017;123:372-81. https://doi.org/10.1002/cncr.30360
32. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. Endocr Pract. 2016;22(5):622-39. https://doi.org/10.4158/EP161208.GL
33. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S, Domínguez JM, Mena N, Uslar T, et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2018;25:R163-R177. https://doi.org/10.1530/ERC-17-0405
34. Silaghi CA, Lozovanu V, Georgescu CE, Georgescu RD, Susman S, Năsui BA, et al. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels versus previous molecular tests in the preoperative diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:649522. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649522
35. Olmos R, Domínguez JM, Vargas-Salas S, Mosso L, Fardella CE, González G, et al. ThyroidPrint®: clinical utility for indeterminate thyroid cytology. Endocr Relat Cancer. 2023;30(11):e220409. https://doi.org/10.1530/ERC-22-0409
36. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. Cancer. 2014;120:3627-34. https://doi.org/10.1002/cncr.29038
37. McIver B, Castro MR, Morris JC, Bernet V, Smallridge R, Henry M, et al. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:4069-77. https://doi.org/10.1210/jc.2013-3584
38. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh Q-Y, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. JAMA Surg. 2018;153:817. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1153
39. Veracyte. Veracyte Announces novel afirma-based findings that advance molecular understanding of thyroid cancer to be presented at the 2023 ATA Annual Meeting 2023 [Internet]. Veracyte [acceso 22 oct 2025]. Disponible en: https://investor.veracyte.com/news-releases/news-release-details/veracyte-announces-novel-afirma-based-findings-advancemolecular
40. Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, Morgenstern S, Strenov Y, Feinmesser M, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. J Clin Pathol. 2017;70:500-7. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-204089

41. Benjamin H, Schnitzer-Perlman T, Shtabsky A, VandenBussche CJ, Ali SZ, Kolar Z, et al. Analytical validity of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid FNA smears from routinely prepared cytology slides. Cancer Cytopathol. 2016;124:711-21. https://doi.org/10.1002/cncy.21731
42. Lupo MA, Walts AE, Sistrunk JW, Giordano TJ, Sadow PM, Massoll N, et al. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. Diagn Cytopathol. 2020;48:1254-64. https://doi.org/10.1002/dc.24564
43. Ablordeppey KK, Timmaraju VA, Song-Yang JW, Yaqoob S, Narick C, Mireskandari A, et al. Development and analytical validation of an expanded mutation detection panel for next-generation sequencing of thyroid nodule aspirates. J Mol Diagn. 2020;22:355-67. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.11.003
44. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, Ganly I, et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. Thyroid. 2015;25:760-8. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0502
45. Kim NE, Raghunathan RS, Hughes EG, Longstaff XR, Tseng C-H, Li S, et al. Bethesda III and IV thyroid nodules managed nonoperatively after molecular testing with Afirma GSC or Thyroseq v3. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108:e698-703. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad181
46. Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Wiseman SM. Cost-effectiveness of using a molecular diagnostic test to improve preoperative diagnosis of thyroid cancer. Value Health. 2012;15:1005-13. https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.017
47. Padmanabhan V, Marshall CB, Akdas Barkan G, Ghofrani M, Laser A, Tolgay Ocal I, et al. Reproducibility of atypia of undetermined significance/ follicular lesion of undetermined significance category using the Bethesda system for reporting thyroid cytology when reviewing slides from different institutions: a study of interobserver variability among cytopathologists. Diagn Cytopathol. 2017;45:399-405. https://doi.org/10.1002/dc.23681
48. Nasr CE, Andrioli M, Endo M, Harrell RM, Livhits MJ, Osakwe I, et al. Realworld performance of the Afirma Genomic Sequencing Classifier (GSC)- A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108:1526-32. https://doi. org/10.1210/clinem/dgac688
49. Secretaría de Salud. Abordaje del nódulo tiroideo no tóxico en adultos de segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2017.
50. Polavarapu P, Fingeret A, Yuil-Valdes A, Olson D, Patel A, Shivaswamy V, et al. Comparison of Afirma GEC and GSC to nodules without molecular testing in cytologically indeterminate thyroid nodules. J Endocr Soc. 2021;5(11):bvab148. https://doi.org/10.1210/jendso/bvab148
51. Hannoush ZC, Ruiz-Cordero R, Jara M, Kargi AY. Current state of molecular cytology in thyroid nodules: platforms and their diagnostic and theranostic utility. J Clin Med. 2024;13:1759. https://doi.org/10.3390/jcm13061759
52. Nikiforova MN, Lepe M, Tolino LA, Miller ME, Ohori NP, Wald AI, et al. Thyroid cytology smear slides: an untapped resource for ThyroSeq testing. Cancer Cytopathol. 2021;129:33-42. https://doi.org/10.1002/cncy.22331
53. Schumm MA, Nguyen DT, Kim J, Tseng C-H, Chow AY, Shen N, et al. Longitudinal assessment of quality of life following molecular testing for indeterminate thyroid nodules. Ann Surg Oncol. 2021;28:8872-81. https://doi.org/10.1245/s10434-021-10375-6
54. Fligor SC, Lopez B, Uppal N, Lubitz CC, James BC. Time to surgery and thyroid cancer survival in the United States. Ann Surg Oncol. 2021;28:3556-65. https://doi.org/10.1245/s10434-021-09797-z