

## La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides

Nuclear optical density as a diagnostic indicator in papillary thyroid carcinoma

Deimarys Toledo Hidalgo<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7813-1471>

Pedro A. Díaz Rojas<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4897-363X>

Marylú Torres Batista<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-4056-7605>

Alejandro Sánchez Anta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3879-6847>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Holguín, Cuba.

Autor para la correspondencia: [deimarys@infomed.sld.cu](mailto:deimarys@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma papilar de tiroides es la causa más frecuente de cáncer de naturaleza endocrina. Constituye la variante histológica de mejor pronóstico, sin embargo, en ocasiones es motivo de importantes dudas diagnósticas con otras variantes de evolución tórpida, lo que dificulta que un mayor número de pacientes se beneficie con un tratamiento individualizado y conservador.

Por esta razón, se desarrollan estudios en los que cada vez más se añaden procedimientos morfométricos y densitométricos, los que permiten disminuir la subjetividad en el diagnóstico histopatológico.

**Objetivo:** Determinar la densidad óptica nuclear en el carcinoma papilar de tiroides.

**Método:** Se realizó un estudio morfométrico de serie de casos con 12 pacientes con carcinoma papilar de tiroides, atendidos en el Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Se seleccionaron 36 campos y se midieron 965 núcleos celulares, lo que constituyó la muestra del

estudio. Se determinó la densidad óptica nuclear como indicador morfométrico del carcinoma papilar de tiroides.

**Resultados:** El valor de la densidad óptica nuclear fue 1,14, considerado bajo.

**Conclusiones:** Se determinó la densidad óptica nuclear del carcinoma papilar de tiroides en los casos estudiados, lo que puede contribuir a su diagnóstico histopatológico.

**Palabras clave:** tiroides; carcinoma papilar de tiroides; morfometría; densitometría óptica nuclear; textura nuclear.

## ABSTRACT

**Background:** Papillary thyroid carcinoma is the most frequent cause of endocrine cancer. It is an histological variant with the best prognosis, however, sometimes it is a reason for significant diagnostic doubts with other variants of torpid evolution, which makes it difficult for a greater number of patients to benefit from an individualized and conservative treatment.

For this reason, studies are developed in which more and more morphometric and densitometric procedures are added, which allow reducing the subjectivity in the histopathological diagnosis and could represent a tool of great value.

**Objective:** To determine the nuclear optical density in papillary thyroid carcinoma.

**Method:** A morphometric study of a series of cases was carried out with 12 patients with this histopathological diagnosis, attended at the Vladimir Ilich Lenin University Provincial Hospital.

We chose 36 fields and 965 cell nuclei were measured, which constituted the study sample.

Nuclear optical density was determined as a morphometric indicator of papillary thyroid carcinoma.

**Results:** The value of nuclear optical density was 1, 14. It is considered low.

**Conclusion:** Nuclear optical density of papillary thyroid carcinoma was determined in the studied cases that may contribute to histopathological diagnosis.

**Keywords:** thyroid, papillary thyroid carcinoma, morphometry, optical densitometry, chromatin texture.

Recibido: 18/02/2020

Aceptado: 18/04/2020

## Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) constituye la causa más frecuente de las enfermedades malignas de naturaleza endocrina. Predomina en el sexo femenino y se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida con tasas de incidencia cada vez más altas. Son lesiones poco activas, con supervivencia a los diez años mayor del 95 %.<sup>(1,2,3)</sup>

A pesar de tener un buen pronóstico y alta supervivencia, se convierte en un problema de salud debido a su aumento exponencial, no solo por la exposición a los factores de riesgo, sino también a la mejora en el procedimiento de diagnóstico de los microcarcinomas.<sup>(4,5)</sup>

Puede dar lugar a dudas en el diagnóstico por su semejanza con otras variantes más agresivas<sup>(6,7)</sup> y así llevar a cabo una cirugía amplia e invasiva, con sus numerosas complicaciones, en lugar de una más conservadora, en la que se pueda mantener la calidad de vida del paciente. Debe tenerse en cuenta la importancia de la conservación de las hormonas tiroideas para las diversas funciones biológicas y el metabolismo celular.<sup>(8)</sup>

A través de la morfometría podemos cuantificar una serie de parámetros celulares como área nuclear, volumen nuclear y factor de forma que confieren mayor precisión al estudio histopatológico y la densitometría óptica es una de las ramas. Existen trabajos que utilizan el análisis de la densidad óptica nuclear en el diagnóstico y pronóstico de las lesiones tumorales con resultados prometedores pero todavía son escasos.<sup>(9,10,11)</sup>

El conocimiento de la importancia que tienen los cambios cualitativos de la cromatina en enfermedades como el cáncer ha sido motivo de interés para que varios autores como *Ferreira* y otros<sup>(12)</sup>, *Sabo* y otros<sup>(13)</sup> y *Heidarian* y otros<sup>(14)</sup> hayan realizado estudios de los cambios de la cromatina de núcleos de células carcinomatosas a través de la aplicación de la densitometría óptica, con interesantes resultados en este campo.

Sin embargo, la morfometría y la densitometría óptica en enfermedades tumorales tiroideas, se limitan a investigaciones clínicas y no es muy usado en los diagnósticos histopatológicos, razón para trazar como objetivo del estudio la determinación de la densidad óptica nuclear en el carcinoma papilar de tiroides.

Al determinar la densidad óptica del núcleo de las células del carcinoma papilar de tiroides, podemos aportar una herramienta para el diagnóstico histopatológico y de esta forma contribuir con el beneficio de un tratamiento individualizado. Precisamente, para el tratamiento

individualizado las características de la cromatina nuclear de las células tumorales<sup>(1,12,13,15)</sup> tienen un gran valor; en particular, el diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides se basa en sus características nucleares y, en menor escala, de las apreciaciones de su arquitectura papilar.<sup>(1,14,16,17)</sup>

## **Métodos**

Se estudiaron una serie de pacientes portadores de carcinoma papilar de tiroides, el objeto de estudio fueron los indicadores morfométricos y el campo de la ciencia la morfometría de las lesiones malignas de la tiroides. Participaron todos los pacientes atendidos en el Hospital Provincial Universitario “Vladimir Ilich Lenin” de Holguín, con diagnóstico histológico de carcinoma papilar de tiroides. La investigación se desarrolló entre septiembre del 2015 y septiembre del 2017. En total, fueron 12 pacientes.

Se realizó la recolección de los bloques de parafina con las muestras de tejido tiroideo tumoral que cumplieran con los requisitos para su estudio histológico y morfométrico posterior.

Los cortes fueron consecutivos de 10 micrómetros de espesor y a diferentes niveles de profundidad, con un micrótopo vertical HistoLine® modelo MR 3000 y luego teñidas con hematoxilina y eosina (H-E). Para lograr la uniformidad de la tinción se tuvo en cuenta el tiempo de exposición a la hematoxilina y la no diferenciación física (alcohol ácido) (Fig. 1).



**Fig. 1** - Microfotografía óptica de carcinoma papilar de tiroides.  
Aumento 2125x. H-E

Se capturaron las imágenes con una cámara de video digital Moticom<sup>®</sup> de 3 megapíxel acoplada al microscopio trilocular Moticom<sup>®</sup> modelo BA-210 con la aplicación digital Moticom ImagePlus 3.0 de la compañía China Moticom S.A. y conectada a una computadora Dell, modelo Optiplex 7010, de la compañía Dell, mediante cable USB. Los aumentos objetivos empleados fueron de 40x y 100x. El aumento total (At) de observación de las imágenes capturadas en la computadora se calculó por la fórmula:

$$At = \frac{Ao \times ALR \times LP}{SC}$$

(1)

Donde:

At: Aumento total.

Ao: Aumento objetivo.

ALR: Aumento del lente reductor. (0,5)

LP: Largo de pantalla. (340 mm)

SC: Sensor de la cámara digital. (8 mm)

De esta manera, el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas fue de 850x con lente objetivo de 40x y 2125x con lente objetivo de 100x.

Para la realización de las mediciones se empleó la aplicación ImageJ v.1.49p del National Institutes of Health, EE. UU., 2015.

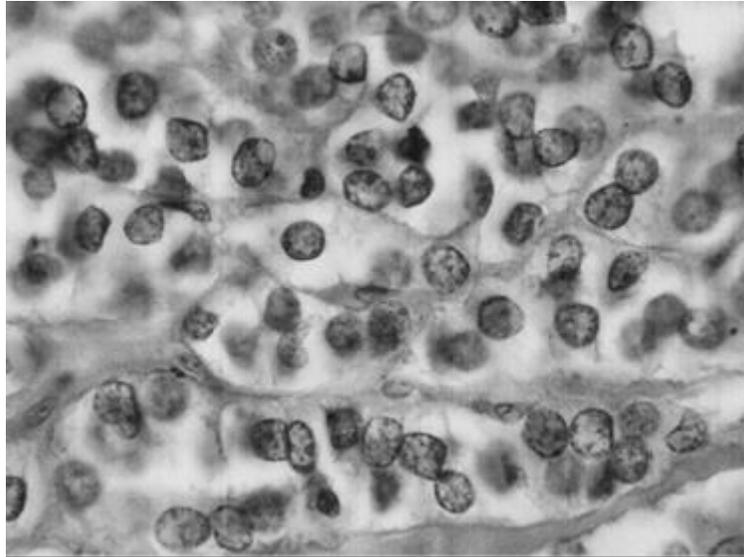
El indicador morfométrico nuclear estudiado fue la densidad óptica nuclear, la cual analiza cuantitativamente la densidad de la cromatina nuclear al existir relación directa entre los niveles de gris de la imagen digital y la condensación de la cromatina.<sup>(12,13)</sup>

Se fijaron y anotaron las condiciones de iluminación del microscopio y sus condiciones ópticas (objetivos, filtros, condensadores). Se tuvo en cuenta la configuración de la cámara (ganancia, desplazamiento y apertura) y la configuración del *software* de captura, además de utilizar idénticas condiciones en sucesivas sesiones de captura de imágenes. Se conservó un patrón de comparación en imagen digital de la preparación objeto de estudio.

La densitometría se realizó escogiendo aleatoriamente los núcleos de las células del tejido tumoral en 36 campos. Para cumplir el principio esencial de la morfometría, la aleatoriedad de las mediciones, se utilizó la opción *grid* del submenú *plugins* de la aplicación ImageJ, la que permite superponer sobre la imagen digital un conjunto de herramientas, como un cuadrulado o una malla de cruces y luego medir solo aquellos núcleos sobre los que coinciden las cruces de la malla. El área entre los puntos fue de 50 micrómetros cuadrados. Con esta selección aleatoria las mediciones se realizaron a un total de 965 núcleos.

Se tuvo en cuenta escoger aquellos núcleos que no tuvieran superposición de otras estructuras, por ejemplo, otros núcleos y que en las imágenes capturadas la mayor parte de los contornos estuviera nítida.

Con auxilio del *software* ImageJ, y el sistema Motic Digital Image v.2.0, cada imagen digital fue transformada en imagen de 8 bit con diferentes tonos de gris de 0 a 255 (Fig. 2).

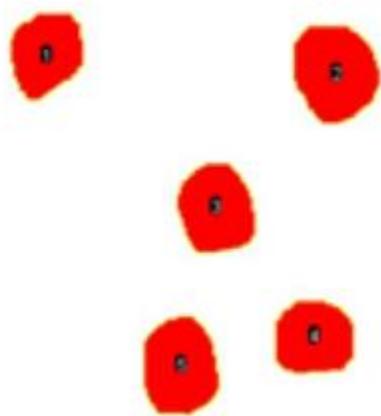


**Fig. 2** - Imagen transformada a 8 bit. Imagen a 2125x de CPT. H-E

Se realizó un aislamiento de los núcleos escogidos para el análisis independiente de la densidad óptica y se homogeneizaron a través de la opción *threshold* de la misma aplicación (Figs. 3 y 4), para lograr una lectura uniforme de la densidad óptica en todo el núcleo celular, teniendo en cuenta que la condensación de la cromatina no describe un patrón homogéneo en el núcleo en interfase.



**Fig. 3** - Aislamiento de los núcleos celulares.



**Fig. 4** - Homogeneización de los núcleos celulares.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, con vistas a determinar que los datos obtenidos provienen de una población que cumple los parámetros de la distribución normal. Se determinaron estadígrafos descriptivos como media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza para una  $p \leq 0,05$ . El editor estadístico utilizado fue el MyStat v.12 del 2015, de la compañía SyStat.

Se tuvo en cuenta los principios éticos para la investigación médica con datos provenientes de seres humanos recogidos en la *Declaración de Helsinki* y la guía de Organización Mundial de la Salud para los Comité de Ética de las Investigaciones, establecida por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (*Council for International Organizations Medical Sciences* - CIOMS) en el 2002.

## Resultados

La tabla resume el comportamiento de la densidad óptica de los núcleos escogidos al azar en 36 campos. Este indicador cuantifica la absorción de la luz por los núcleos celulares. Los núcleos más heterocromáticos absorbieron más luz, por lo que fueron más oscuros y la densidad óptica fue mayor; mientras que los núcleos eucromáticos no absorbieron la luz y se dejaron atravesar

por ella, por esta razón, la densidad óptica o absorbancia óptica fue menor en ellos. Se obtuvo como resultado un valor mínimo de 0,79 y máximo de 1,72 para una media de 1,14.

**Tabla** - Caracterización del comportamiento de la densidad óptica nuclear en el carcinoma papilar de tiroides

Estadísticos	Densidad óptica nuclear
Campos*	36
Mínimo	0,79
Máximo	1,72
Media Aritmética	1,14
Desviación Estándar	0,24
Coefficiente de Variación	0,21

\* Representan 965 núcleos medidos.

## Discusión

Cada vez cobran mayor significado las características del núcleo de las células del tejido tumoral en el diagnóstico histopatológico del carcinoma papilar de tiroides. Se tuvieron en cuenta variaciones en el número, la forma, el tamaño y la coloración y se reconocieron que estos elementos son tan importantes que pueden hacer el diagnóstico aun en ausencia de estructura papilar.

La literatura describe los núcleos de las células foliculares del carcinoma papilar de tiroides aumentados de tamaño con cromatina laxa que producen un aspecto óptico claro o vacío, que se denomina vidrio esmerilado o núcleos con ojo de la huérfana Annie.<sup>(1,18)</sup>

Las alteraciones nucleares traducen cambios en procesos como la diferenciación, el ciclo celular y el estado del metabolismo durante diferentes estados fisiológicos de la célula. Ello, como es conocido, implica alteraciones genéticas que pueden consistir en una mutación puntual, translocación, delección y ganancia o pérdida de un cromosoma completo.<sup>(19)</sup>

La cromatina, al contener la información genética y aportar al núcleo la función de ser el centro de control de la célula, manifiesta cambios morfológicos apreciables que, a través de la densitometría óptica, son mensurables y posibilita su interpretación posterior.

La cromatina laxa es considerada por varios autores<sup>(1,13,14,15)</sup> como un criterio para valorar la diferenciación de los tejidos, fundamentalmente en los tumores. La densitometría óptica nuclear,

al cuantificar la cromatina de los núcleos celulares, pudiera representar una herramienta de mucho valor diagnóstico y pronóstico, ya que permite comparaciones entre las gradaciones tumorales y entre los diferentes tipos histológicos.<sup>(20,21,22)</sup>

*Sabo* y otros,<sup>(13)</sup> en su estudio morfométrico en pacientes portadores de esófago de Barret, concluyeron que la densidad óptica nuclear es una poderosa herramienta para predecir la progresión hacia el adenocarcinoma invasivo en pacientes portadores de esta enfermedad. Según los investigadores, en esta entidad los valores de la densidad óptica nuclear en los casos negativos para displasia son inferiores a los valores de los casos con alto grado de displasia.

*Heidarian* y otros,<sup>(14)</sup> en el trabajo sobre el análisis morfométrico nuclear en biopsias aspiración con aguja fina de tiroides, concluyeron que la intensidad media de píxel fue el indicador con mayor valor predictivo entre los casos malignos y los benignos.

El resultado de la densidad óptica nuclear en el estudio es considerado por los autores como bajo, si se tiene en cuenta que los valores de la densidad óptica de la media de los núcleos celulares es de 1,14 y los valores de la densidad óptica van desde cero hasta 2,5. Lo anterior coincide con la literatura revisada, que caracteriza a los núcleos de las células del carcinoma papilar de tiroides con cromatina laxa.<sup>(1,12,13,18)</sup>

Los resultados muestran un comportamiento semejante a trabajos como el de *Ferreira* y otros,<sup>(12)</sup> en el que los resultados de la media de la densidad óptica nuclear en las lesiones malignas de tiroides, como el carcinoma folicular mínimamente invasor, son superiores a los resultados de la media de la densidad óptica nuclear de los nódulos adenomatosos. *Ferreira* y otros<sup>(12)</sup> concluyeron que las variables densitométricas fueron útiles en la distinción entre lesiones benignas y malignas.

La gradación de los tumores viene determinada por el aspecto histológico y se basa en la idea de que existe una relación entre la conducta y la diferenciación celular, donde los menos diferenciados se comportan de un modo más agresivo.<sup>(1)</sup>

La diferenciación celular en el campo de la biología se describe como el proceso en el cual la célula sufre cambios morfológicos y bioquímicos para dedicarse a cumplir una o varias funciones, pero con respecto al cáncer este término describe en qué medida el aspecto del tumor se parece al tejido del que surge.

Las células cancerosas bien diferenciadas se parecen más a las células normales y tienden a crecer en tamaño y en menor medida a proliferar, lo cual demanda gran producción de proteínas estructurales y para la exportación, porque el tejido tumoral bien diferenciado trata de mantener la función original del tejido sano, en este caso, la producción de hormonas tiroideas.<sup>(1,23,24)</sup>

Si se tiene en cuenta que la cromatina laxa es la cromatina metabólicamente activa, despirilizada, que traduce una alta actividad de síntesis de proteínas al permitir la transcripción del ADN, el tejido tumoral del CPT utiliza su maquinaria de síntesis proteica para la diferenciación tumoral y, en menor medida, para la proliferación celular, comportamiento que se corresponde con tumores bien diferenciados, como lo es esta variante histológica.

Algunos autores plantean que la diferenciación celular muestra una relación inversa con la proliferación celular y la velocidad de crecimiento, consideradas como factores de mal pronóstico con invasión y destrucción de tejidos adyacentes, lo que aumenta el riesgo de metástasis a otras partes del cuerpo a través de la linfa o la sangre.<sup>(1)</sup>

Estos criterios pudieran ser considerados para establecer relaciones entre la densidad de cromatina y el grado de diferenciación y, por lo tanto, el pronóstico de la enfermedad basado en la proliferación y velocidad de crecimiento del tejido tumoral.

La densidad óptica nuclear puede ser empleada para contribuir en el diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides y lograr un tratamiento cada vez más individualizado en los pacientes con este tipo de cáncer.

## **Referencias bibliográficas**

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasias de la glándula tiroides. En: Robbins. Patología Humana. 9.<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2013.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018.
3. Henderson YC, Soon-Hyun A, Junsun R, Yunyun C, Michelle D. Development and Characterization of Six New Human. J Clin Endocrinol Metab. 2015[acceso: 23/03/2018]; 100(2):1-10. Disponible en: <https://watermark.silverchair.com/jcemE243.pdf>

4. Wandurraga Sánchez EA, Marín Catillo LF, Natera Melo AK, Gómez Giraldo MC, Niño Prato F, *et al.* Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas del cáncer de tiroides en Colombia: serie de 1.096 pacientes. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo. 2019[acceso 30/01/20];6(1):5-12. Disponible en: <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/462>
5. Acosta Pérez R, Hidalgo Martínez BD, Zambrano Cedeño CP, Gámez Brito D. Utilidad de los métodos diagnósticos en detección de cáncer tiroideo. Rev Ciencias Salud. 2017[acceso: 26/03/2018]; 2:1-10. Disponible en: <http://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/761/604>
6. Monappa V, Kudva R. Cytomorphologic Diversity of Papillary Thyroid Carcinoma. J Cytol. 2017[acceso: 23/03/2018]; 34(4):1-5 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118471>
7. Ballesteros A. Cáncer de tiroides. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017[actualizado: 27/02/2017; acceso: 14/04/2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/tiroides?showall=1>
8. Fuenzalida RR, Vial LI, Rojas OV, Pizarro CF, Puebla RV, Vial LG. Cirugía profiláctica en cáncer medular de tiroides hereditario. Rev Chil Cir. 2017[acceso: 26/03/2018]; 69(3):1-5. Disponible en: <http://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v69n3/art17.pdf>
9. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. Rev Cubana Invest. Bioméd. 2004; 23(3):2-9.
10. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz RP Augusto, Fernández PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd. 2006;25(4):7-10.
11. Hend AS, Mina SN, El-Guindy Z, Omnia R, Ali D. Nuclear Morphometric Study in Different Thyroid Lesions. Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci. 2018[acceso: 18/04/2018]; 7(9): 3483-94. DOI: [10.20546/ijcmas.2018.709.432](https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.709.432)
12. Ferreira RC, Cunha LL, Matos PS, Adam RL, Soares FC, Vassallo. J, *et. al.* Chromatin changes in papillary thyroid carcinomas may predict patient outcome. Cell Oncol. 2013[acceso: 18/04/2018]; 36(3):1-7 Disponible en: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=87621748&S=R&D=aph&Ebs>

[coContent=dGJyMNLr40Sep7A4y9f3OLCmr02ep65SsK64TbeWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr06vr7JJuePfgeyx44Dt6fIA](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.001)

13. Sabo E, Beck AH, Montgomery EA, Bhattacharya B, Meitner P, Wang JY, Resnick MB. Computerized morphometry as an aid in determining the grade of dysplasia and progression to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Laboratory Investigation*. 2006[acceso: 18/04/2019]; 86(4):1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/3700481>
14. Heidarian A, Yousefi E, Somma J. Digital Image Analysis of Nuclear Morphometry in Thyroid Fine Needle Biopsies. *Journal of the American Society of Cytopathology* 2017;6(5):1-2.
15. Jung Mendaçolli P, Vilaverde Schmitt J, Amante Miot H. Nuclear morphometry and chromatin textural characteristics of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):874-8. DOI: [10.1590/abd1806-4841.20154076](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20154076)
16. López PR, García GM. Estudio histomorfométrico del núcleo celular del carcinoma papilar de Tiroides. *Medicent Electrón*. 2013[acceso: 18/04/2018]; 17(1):1-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v17n1/mdc03113.pdf>
17. Esin Celik Z, Altinay S, Kilinc F, Arslan N, Sanal Yilmaz B, Karabagli P, et al. Using Computerized Cytomorphometry to Distinguish between Benign and Malignant. Cases in Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathol*. 2016[acceso: 23/03/2018]; 44(11):2-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/dc.23611/asset/dc23611.pdf>
18. Elizondo CA. Histopatología del cáncer de tiroides. *Rev MED Costa Rica y Centroamérica*. 2014[acceso: 11/05/2015]; LXXI(610):253-8. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/610/art15.pdf>
19. Yourha K, Min-Hee K, Sora J, Jeeyoon K, Chankyung K, Ja Seong B, et al. Prognostic implication of histological features. *PLOS ONE*. 2017;12(3):3-11. DOI: [10.1371/journal.pone.0174737](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174737)
20. Lopamudra D, Shilpa G, Ruchika G, Kusum G, Kaur CG, Sompal S. Nuclear morphometry and texture analysis on cytological smears. *Malaysian J Pathol*. 2017[acceso: 23/03/2018]; 39(1):4-12. Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2017/v39n1/nuclear-morphometry.pdf>
21. Macedo AA, Pessoti HC, Almansa LF, Felipe JC, Kimura ET. Morphometric information to reduce the semantic. *Comp Method Programs Biomedic*. 2016[acceso: 23/03/2018]; 130:2-9.

Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0S016926071630236X.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0S016926071630236X.pdf?locale=es_ES)

22. Youngjin K, Yoo Jin L, Jiyeon J, Youngseok Lee, Nam Hee W, Yang Seok C. Morphometric Analysis of Thyroid Follicular Cells with Atypia. J Pathol Translat Med. 2016 [acceso: 23/03/2018]; 50:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963972/pdf/jptm-2016-04-04.pdf>

23. EE. UU. Instituto Nacional del Cáncer, Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. Conceptos de diferenciación. 2018 [actualizado: 10/06/2018; acceso: 12/12/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/diferenciacion?redirect=true>

24. Chung YJ, Lee JS, Park SY, Park HJ, Cho BY, Park SJ, et al. Histomorphological factors in the risk prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Histopathol. 2013 [acceso: 18/04/2018]; 62(4):3-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23379688>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Deimarys Toledo Hidalgo*: búsqueda bibliográfica y marco teórico, identificación del problema y los objetivos, selección de la muestra del estudio, análisis y discusión de los resultados.

*Pedro A. Díaz Rojas*: búsqueda bibliográfica y marco teórico, elaboración del instrumento de medición y realización del procesamiento estadístico.

*Marylú Torres Batista*: búsqueda bibliográfica y marco teórico.

*Alejandro Sánchez Anta*: análisis y discusión de los resultados.