



# BUAP

Facultad de Medicina

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Puebla,  
Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**"Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel."**

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidades en **Medicina Interna**

Presenta:

**Dra. Elvira Elizabeth Aguilar Oliva**

Directores

**Dra. Aquino Bonilla Ashli Guadalupe**

**Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo**

**Registro: R-2021-2101-045**

H. Puebla de Z. diciembre 2021





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Jueves, 27 de mayo de 2021

**M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-045

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Martes, 25 de mayo de 2021**

**M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN**

**PRESENTE**

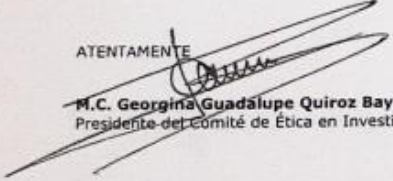
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Impedir

**IMSS**

SEGURO Y SOLIDARIO SOCIAL



GOBIERNO DE  
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 31 Agosto 2021

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: Dra. Maria Rayo Juarez Santesteban.  
Dra. Ashli Guadalupe Aguino Barilla.

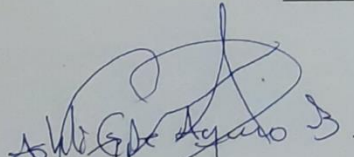
DE LA TESIS TITULADA:

Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el ultimo seguimiento de los pacientes con riesgo de recurrencia intermedia segun la asociacion Americana de Tiroideos en un hospital de tercer nivel.  
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Dra. Elvira Elizabeth Aguilera Oliva.

DE LA ESPECIALIDAD: Medicina Interna.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS  
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2021-2101-045

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

  
Dra. Maria del Rayo Juarez Santesteban  
Alergologia  
Mat. 8784612  
IMSS C.E. 1670269 C.E. 3223881  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

\_\_\_\_\_  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Puebla, Puebla, a 31 de Agosto de 20 21.

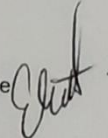
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Elvira Elizabeth Aguilar Oliva, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de \_\_\_\_\_ de fecha \_\_\_\_\_ y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Medicina Interna, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de Tiroides con riesgo de recurrencia internado según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel. \_\_\_\_\_, el cual ha sido asesorado por el (los)

doctor

(es) Maria Rayo Juárez Santisteban y la Dra. Ashi Guadalupe Aquino Real en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente 

Elvira Elizabeth Aguilar Oliva

Nombre y firma

## Dedicatoria

*A mis padres Martha Oliva y Antonio Aguilar, porque son la razón de sentirme tan orgullosa de culminar esta meta, gracias a ellos por confiar siempre en mí.*

*A mis asesores por sus enseñanzas para realizar este proyecto.*

*A mi compañero y amor Isaac Tetlalmatzi, por su apoyo incondicional.*

Atte. Dra. Elvira Elizabeth Aguilar Oliva

# Índice

Resumen .....	8
1. Introducción .....	10
1.1 Antecedentes generales.....	11
1.2 Antecedentes específicos.....	29
Objetivo general.....	34
2. Planteamiento del problema .....	35
3. Justificación.....	36
4. Material y métodos .....	37
Tipo de estudio: .....	37
Pacientes .....	37
Instrumentos.....	37
Procedimientos.....	38
5. Resultados.....	39
6. Discusión .....	57
7. Conclusiones.....	63
8. Bibliografía.....	64
9. Anexos .....	69

## Resumen

### Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel.

Aguilar Oliva Elvira Elizabeth<sup>1</sup>, Aquino Bonilla Ashli Guadalupe<sup>2</sup>, Juárez Santiesteban María del Rayo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Residente cuarto año Medicina Interna.

<sup>2</sup>Médico adscrito al servicio de Endocrinología.

<sup>3</sup>Médico adscrito al servicio de Alergología e Inmunología Clínica.

<sup>1,2,3</sup> Unidad médica de alta especialidad. Hospital de especialidades. Centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla.

Correspondencia: [elvira\\_12ao@hotmail.com](mailto:elvira_12ao@hotmail.com) Tel. cel.: (332) 178 5467

**Introducción.** El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común, se reporta un incremento de su incidencia a nivel mundial en las últimas 4 décadas, presenta altas tasas de supervivencia, sin embargo, entre 5% y el 20% de los pacientes desarrollan recidiva local o regional que requiere tratamiento adicional y entre 10% y el 15% desarrollan metástasis a distancia. Es necesario conocer la respuesta inicial al tratamiento ya que el 77% de las recidivas se descubren durante los primeros 5 años tras la cirugía. La estimación de riesgo se actualiza continuamente y se revisa en función de los datos generados durante las visitas de seguimiento. Con este enfoque dinámico, una proporción sustancial de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, cuya estadificación inicial revela un alto riesgo de enfermedad persistente o recurrente, en algún momento pueden ser reclasificados como de menor riesgo y pasar a un programa de vigilancia menos intensivo.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo que, incluyendo 38 pacientes, longitudinal, ambielectivo, unicéntrico, homodémico; cuyo objetivo fue comparar la respuesta al tratamiento inicial y la respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel. Los pacientes fueron seleccionados desde el 1 de diciembre de 2020 al 31 de mayo del 2021, los criterios de inclusión fueron edad mayor 18 años, que cuenten con tiroglobulina inicial y de seguimiento, así como estudios de imagen para evaluar la respuesta inicial y en el último seguimiento. *Criterios exclusión:* pacientes con cáncer de tiroides poco diferenciado o anaplásico, con tiroiditis linfocítica o con anticuerpos anti-tiroglobulina positivos. Y *Criterios de eliminación:* pacientes con

expediente incompleto y aquellos que no cuenten con los estudios necesarios para determinar la respuesta al tratamiento. Posteriormente se analizaron los datos por medio de pruebas estadísticas de dispersión y medidas de tendencia central con SPSS v26.0, utilizando t de student no parada para muestras relacionadas, para las correlaciones Rho de spearman o Pearson según la variable. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité interno de ética.

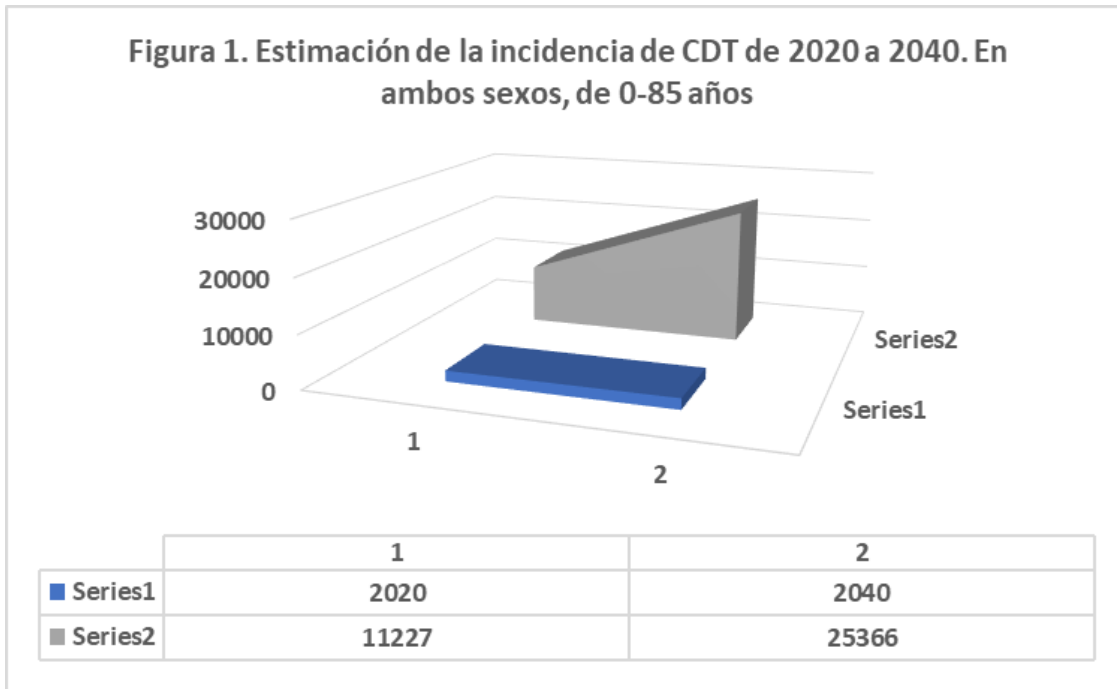
**Resultados:** El 87% fueron mujeres, la edad media de  $49.68 \pm 11.43$  años, la media de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico hasta el último seguimiento fue de  $67.19 \pm 34.601$  meses. El 42% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad, destacando hipertensión arterial sistémica con un 23%, no asociándose con actividad persistencia o recurrencia de enfermedad a mediano plazo (OR 1.05 IC 0.63- 1.77). Mientras mayor sea el diámetro del tumor, menor probabilidad de tener una respuesta final libre de enfermedad, relación de baja intensidad ( $r = -0.357$ ,  $p=0.028$ ). El 100% de los pacientes con respuesta estructural incompleta requirieron tratamiento adicional con yodo radiactivo, radioterapia o disección de cuello durante los primeros 2 años de seguimiento. A diferencia de los pacientes con respuesta excelente, donde solo 3 de los 7 pacientes (42.8%), requirió dosis terapéutica de I131 ( $p= 0.004$ ). La comparación entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento fueron diferentes con un p valor de 0.0093. La correlación entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento fueron altas, con un valor  $Rho_{(36)} = 0.72$   $p= 0.000$ .

**Conclusiones:** Los pacientes con respuesta estructural incompleta reciben un tratamiento más invasivo en comparación con los pacientes con respuesta excelente. Además, hubo una diferencia entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento, y mientras mejor sea la respuesta inicial, mayor será la probabilidad de tener una respuesta final libre de enfermedad.

## 1. Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común, pero representa sólo el 1% de todas las neoplasias (1). La incidencia sigue aumentando en todo el mundo, principalmente como resultado del mayor uso de imágenes de diagnóstico y vigilancia (2,3) observándose una triplicación en los últimos 40 años (3), la mortalidad es baja pero la persistencia o recurrencia es alta (4). El pronóstico a largo plazo para el cáncer diferenciado de tiroides es excelente, con tasas de supervivencia para adultos de 92 a 98% a los 10 años de seguimiento. Sin embargo, entre 5% y el 20% de los pacientes desarrollan recidiva local o regional que requiere tratamiento adicional y entre 10% y el 15% desarrollan metástasis a distancia (1). En EE UU. se estima que en 2015 se produjeron más de 62,000 casos nuevos en hombres y mujeres. Por lo tanto, la mayoría de los médicos atenderá algún paciente con esta enfermedad a lo largo de su carrera (5). Según el Globocan 2020 en México se reportaron un total de 11, 227 casos de cáncer de tiroides lo que representa 5.7% de todos los canceres, con una incidencia de 8.1 y mortalidad de 0.67. En mujeres ocupa el tercer lugar, sólo después del cáncer de mama y cervicouterino (6). Para el 2040 se espera un incremento de la incidencia de un 36.9% (Ver figura 1). De acuerdo al grado de diferenciación celular y su capacidad de mantener las características típicas de las células foliculares, se distinguen en bien diferenciado, poco diferenciado y anaplásico, representado el 85%, 5% y 3% respectivamente (7). Del bien diferenciado el carcinoma papilar tiroides es el subtipo más común, representa aproximadamente el 90% de todas las neoplasias malignas de la tiroides (8).

Los factores de riesgo de malignidad son la exposición a radiación ionizante a través de radioterapia o lluvia radiactiva, especialmente niños y adolescentes, el carcinoma tiroideo familiar o síndromes asociados con cáncer de tiroides como el PTEN, la enfermedad de Cowden, o la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (9). Otros factores son la dieta baja en yodo con bocio preexistente, obesidad, pero la información es escasa(10).



Fuente: The Global Cancer Observatory. Globocan 2020: México. Int Agency Res Cancer. 2020; 929:29–30.

## 1.1 Antecedentes generales.

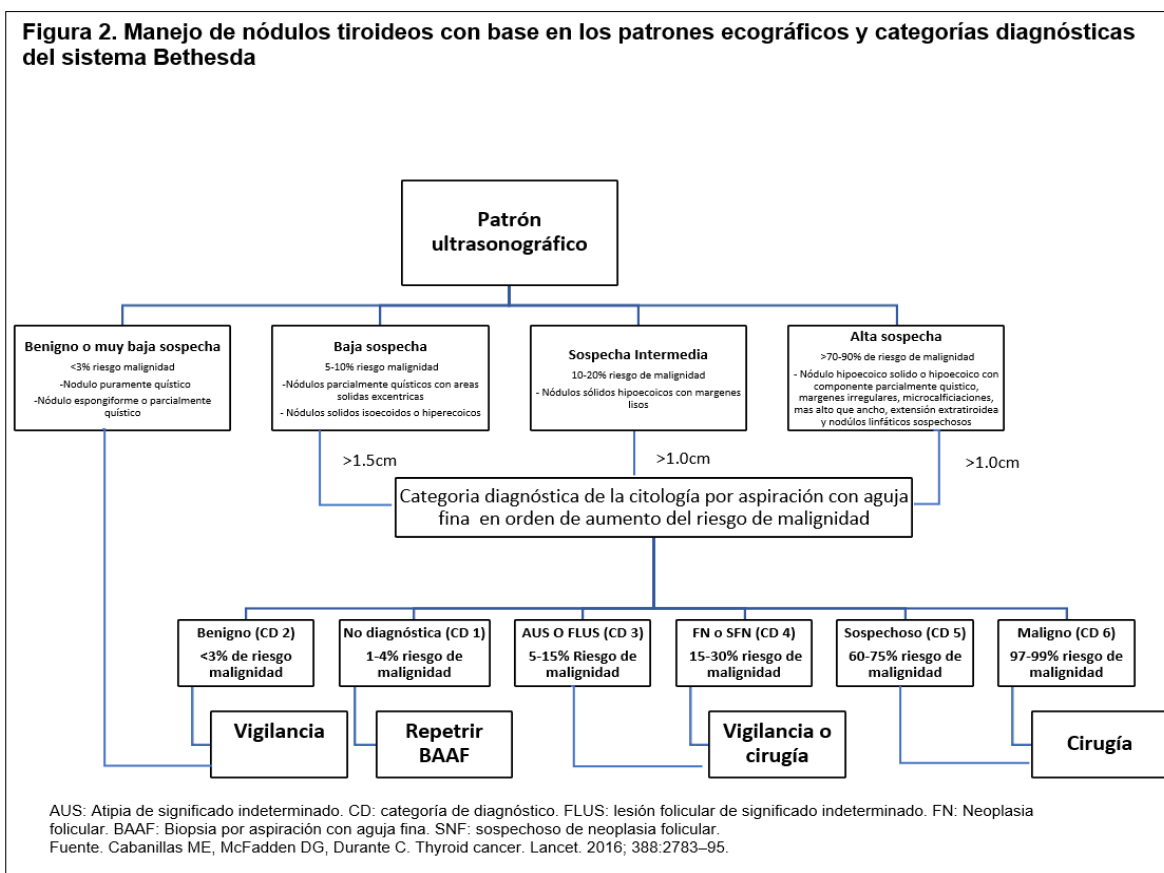
### Presentación clínica y diagnóstico.

Generalmente el carcinoma bien diferenciado de tiroides se manifiesta por la presencia de nódulo en cuello (glándula tiroides y/o crecimiento ganglionar cervical) y en raras ocasiones fuera de estos sitios (11). Las características clínicas asociadas con un mayor riesgo de malignidad en personas con nódulo tiroideo incluyen; edad menor de 20 años o mayor 60 años, nódulo pétreo a la palpación, crecimiento rápido, fijación a estructuras adyacentes, parálisis de cuerdas vocales, linfadenopatía asociada, antecedentes de irradiación en cuello, antecedentes familiares de cáncer de tiroides y antecedente de tiroiditis de Hashimoto (factor de riesgo para linfoma de tiroides) (1).

Para los pacientes con sospecha clínica de nódulos tiroideos, se deben realizar estudios de imagen para determinar el origen de la masa y evaluar los cambios asociados (12). La ecografía tiene una sensibilidad del 50-70% para la detección de nódulos tiroideos y se puede utilizar para determinar el tamaño y las características morfológicas, la afectación ganglionar, y la necesidad de biopsia por aspiración fina (BAAF) (Ver figura 2) (12). Si un nódulo tiene menos de 10mm de diámetro, no se recomienda la BAAF, a menos estén presentes

características asociadas a malignidad (1). En estos casos, la BAAF puede considerarse independientemente de las apariencias ecográficas (5); por lo cual fue necesaria la creación de una clasificación ultrasonográfica de donde surgió el TIRADS, propuesta por el Colegio Americano de Radiología (ACR) que pretende establecer riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo tomando en cuenta ciertas características sonográficas a las que se les otorga una puntuación, la suma de este puntaje indica la necesidad o no de realizar BAAF, a mayor puntaje también aumenta la probabilidad de que un nódulo sea maligno (13).

Los criterios de malignidad de los nódulos tiroideos en la ecografía de acuerdo a la asociación americana de tiroides incluyen hipoecogenicidad, microcalcificaciones, margen irregular y aumento de la vascularización intranodular, con un aumento del valor predictivo positivo cuando se encuentran múltiples criterios ecográficos (14,3).



La citología de la muestra obtenida por BAAF se analiza usando el sistema Bethesda (Ver figura 2). La categoría diagnóstica 2 incluye nódulos benignos, que pueden tratarse de forma segura con ecografías periódicas; los nódulos malignos (categoría 6) o que pueden ser

malignos (categoría 5) generalmente necesitan cirugía. Si los resultados no son diagnósticos (categoría 1), se debe volver a aspirar el nódulo. Los resultados indeterminados (categoría 3 y 4) pueden ser manejados quirúrgicamente o vigilancia estrecha, dependiendo de los factores de riesgo, patrón ecográfico y preferencias del paciente o con el uso de pruebas moleculares.

La tomografía (TC) de cuello o la resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste intravenoso pueden ser apropiadas en casos de sospecha de extensión retroesternal, tumores fijos (invasión local con o sin parálisis de cuerdas vocales) o cuando se informa hemoptisis. Cuando se usa TC contrastada antes de la operación, debe retrasarse dos meses el uso de contrastes yodados y la terapia subsiguiente con yodo radiactivo (12,1).

Los estudios moleculares han ampliado la comprensión del cáncer de tiroides diferenciado. Las alteraciones genéticas activadores exclusivas, no superpuestas, se han identificado con una notable correlación estructura-función (Ver Tabla 1) (15,16).

<b>Tabla 1. Mutaciones de BRAF y TERTp en el carcinoma de tiroides de origen folicular e impacto clínico-patológico.</b>		
<b>Mutación</b>	<b>Histología</b>	<b>Asociaciones clínico-patológicas</b>
<b>BRAF</b>	carcinoma papilar de tiroides (PTC)	recurrencia, multifocalidad, extensión extratiroidea, metástasis en los ganglios linfáticos, estadio avanzado, ausencia de cápsula, invasión vascular, subtipo histológico más agresivo
<b>BRAF</b>	micro PTC	multifocalidad, extensión extratiroidea, estadio avanzado, metástasis en los ganglios linfáticos
<b>BRAF</b>	carcinoma de tiroides derivado de células foliculares	sin asociación
<b>TERT</b>	carcinoma papilar de tiroides	estadio más avanzado por variante de células altas, mayor tamaño del tumor, invasión vascular, edad avanzada, mal pronóstico, ganglios linfáticos y metástasis a distancia
<b>TERT</b>	carcinoma de tiroides derivado de células foliculares	variantes histológicas más agresivas, presencia concomitante de RAS / BRAF mutado, edad > 45, mayor tamaño del tumor, invasión vascular, enfermedad persistente o recurrente, metástasis en los ganglios linfáticos
Fuente: Schmidbauer B, et al. Differentiated thyroid cancer—treatment: State of the art. Int J Mol Sci. 2017;18(1292):1–18.		

Los nódulos malignos positivos para BRAF muestran con mayor frecuencia características ecográficas preocupantes (hipoecogenicidad, márgenes irregulares) y se asocian a citología

positiva o sospechosa de Bethesda (9). Por el contrario, la neoplasia maligna positiva para RAS muestra con mayor frecuencia características ecográficas indolentes y se asocia comúnmente con citología “indeterminada”, y 96% son variantes foliculares de CPT (16). Jin, et al en un estudio realizado de 2018 a 2020 identificaron que las variantes agresivas de carcinoma papilar de tiroides tenían una mayor prevalencia de la mutación BRAF (89%) y una menor prevalencia de la mutación RAS (3%) que otros cánceres de tiroides (17).

Las 2 técnicas de prueba de marcadores moleculares más estudiadas para nódulos tiroideos indeterminados (categoría 3 o 4) incluyen el análisis del clasificador de expresión génica y la evaluación de mutaciones somáticas o reordenamientos que se encuentran comúnmente en el cáncer de tiroides (panel de 7 genes) (5). Los nódulos con resultados benignos en el análisis del clasificador de expresión génica se pueden asociar con menos del 5% de riesgo de cáncer y se pueden observar, mientras que los nódulos con resultados positivos en el panel de 7 genes pueden tener un mayor riesgo de cáncer (80% -100%) y se puede recomendar una cirugía definitiva (18).

### **Etiopatogenia.**

Las neoplasias malignas tiroideas surgen de la transformación de las células foliculares tiroideas derivadas del endodermo o las células tiroideas C derivadas de la cresta neural. Las células foliculares dan lugar a dos formas principales de cáncer diferenciado de tiroides (CDT): carcinoma papilar de tiroides (CPT) y carcinoma folicular de tiroides (CFT). Los carcinomas de tiroides anaplásicos y pobremente diferenciados son tumores raros que también surgen de las células foliculares y están asociados con una enfermedad agresiva. El carcinoma medular de tiroides es el tumor que surge de las células C y tiene características biológicas distintas. Alrededor del 95% de los tumores malignos de la glándula tiroides son carcinomas diferenciados de tiroides (19). El CPT es el subtipo más común (8), del cual existen varias variantes histológicas poco comunes, incluyendo la variante de células altas (TCV), variante de células columnares (CCV) y células en clavo “Hobnail” (HV), reconocidas por tener cursos clínicos más agresivos, como tasas de recurrencia más altas, metástasis a distancia y resistencia a la terapia con yodo radioactivo, a pesar del tamaño del tumor (20).

### **Fisiopatología.**

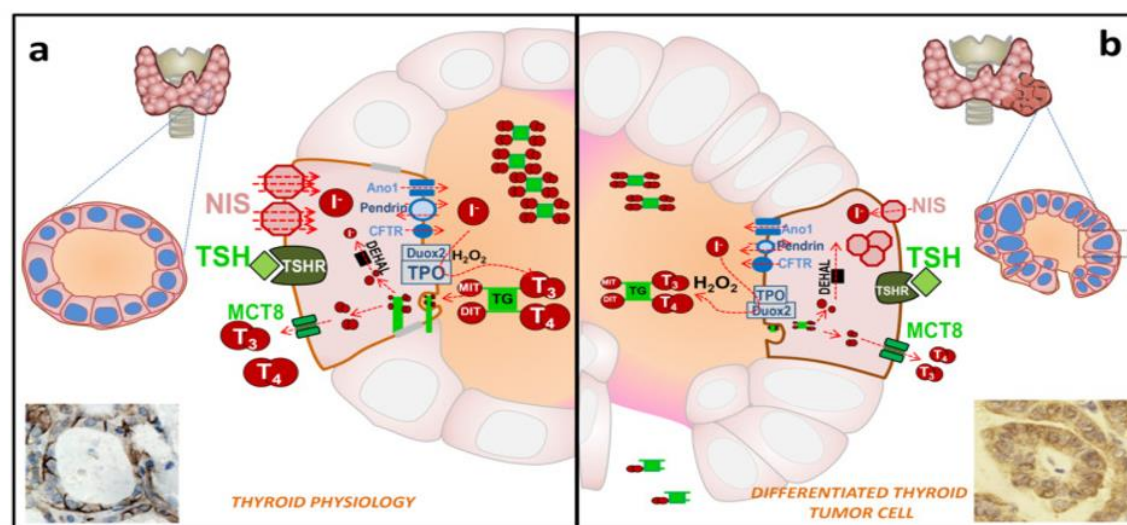
Los estudios moleculares de estos tumores han revelado que existen varias alteraciones que comprometen vías de señalización que favorecen la proliferación celular, angiogénesis e inhibición de apoptosis (21).

El folículo tiroideo está formado por células epiteliales, su membrana basolateral está en contacto con el torrente sanguíneo, donde llega el yoduro de la dieta o el yoduro reciclado de la deshalogenación en los tejidos periféricos. El yoduro es transportado por el simportador sodio/yoduro (NIS), gracias al gradiente de sodio proporcionado por la Na/K-ATPasa (22). El NIS puede concentrar más de 40 a 100 veces los valores de yoduro en sangre. Posteriormente, el yodo se transporta desde el citoplasma de la célula epitelial al coloide del folículo tiroideo a través de la membrana apical, con ayuda varias moléculas. Hasta ahora, se han identificado tres transportadores: pendrina, acotamina 1 y el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística. Tras el proceso de síntesis de hormonas tiroideas la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) incorpora yodo en los residuos de tirosina de la molécula de tiroglobulina dando lugar a monoyodotirosina (MIT) y/o diyodotirosina (DIT). Este proceso, también conocido como organificación, implica la oxidación del yodo. Para esta oxidación, se requiere la presencia de peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ), que es proporcionado por la molécula Dual oxidasa 2 (Duox2). Las enzimas, TPO y Duox2, son responsables de acoplar dos residuos yodados para formar las prehormonas T3 y T4 dentro de la TG, acumulándose en el coloide donde constituyen alrededor del 80% de las proteínas totales. A continuación, dependiendo de las necesidades metabólicas de hormonas tiroideas la TG yodada se internaliza en el citoplasma, se proteoliza y se liberan los residuos yodados. El yodo de los residuos MIT y DIT es reciclado por la enzima yodotirosina deshalogenasa 1 (DEHAL). La proteína de membrana monocarboxilato 8 (MCT8) transporta T3 y T4 al torrente sanguíneo. La TSH, a través de su receptor en la membrana basolateral (TSH-R), es la hormona que regula la mayoría de los procesos indicados a diferentes niveles, además de la proliferación y el crecimiento celular (Ver figura 3: panel a) (23).

En las células tumorales, la estructura folicular no siempre esta conservada y la TG puede liberarse al torrente sanguíneo. La expresión de proteínas clave en la síntesis de hormonas tiroideas se reduce (TSH-R, NIS, TPO y pendrina), o se modifica su localización, lo que impide la correcta síntesis de hormonas tiroideas. Además, Duox2 no suele estar disminuida,

por lo que la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no disminuye, lo que puede conducir a un incremento de ROS que altera la síntesis y degradación de los mecanismos celulares (Ver figura 3: panel b)(23).

**Figura 3: Representación esquemática de la biosíntesis de hormonas tiroideas en tejido tiroideo normal y del cáncer diferenciado de tiroides (CDT).**



NIS: Simportador Na/I; TSH: Hormona estimulante de tiroides; TSHR: Receptor de hormona estimulante de tiroides; I<sup>-</sup>: Yoduro; TG: tiroglobulina; TPO: enzima peroxidasa tiroidea; MIT: monoyodotirosina; DIT: diyodotirosina; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: presencia de peróxido de hidrogeno; Duox2: Dual oxidasa 2; Pendrin: pendrina; Ano1: acotamina 1; CFTR: regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; DEHAL: enzima yodotirosina deshalogenasa 1; MCT8: proteína de membrana monocarboxilato 8.

Fuente: De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-iodide treatment: From molecular aspects to the clinical view. *Cancers (Basel)*. 2021;13(995):1–21.

## Tratamiento.

Los objetivos del tratamiento inicial son mejorar la supervivencia general y específica de la enfermedad, reducir el riesgo de enfermedad persistente/recurrente y la morbilidad asociada, y permitir la estratificación de riesgo precisa, minimizando al mismo tiempo la morbilidad relacionada con el tratamiento y la terapia innecesaria (3).

El tratamiento estándar para el carcinoma diferenciado de tiroides incluye una triple estrategia; a) cirugía, b) radioyodo, c) supresión TSH (24).

No todos los CDT son iguales y por lo tanto su pronóstico será también diferente. A la hora de establecer de forma adecuada el seguimiento es fundamental clasificarlo. En primer lugar, debemos definir el riesgo de mortalidad que se determinará poco después de la cirugía, según la octava edición del sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer/

Tumor, Ganglio, Metástasis (AJCC/TNM) (ver Tabla 2; anexo 1)(25), para predecir la mortalidad específica y el sistema de estratificación de riesgo de la American Thyroid Association (ATA) para predecir el riesgo de enfermedad recurrente o persistente (ver Tabla 3). Estas estimaciones de riesgo iniciales luego se modifican con una evaluación dinámica de riesgo para definir la respuesta del paciente al tratamiento en cualquier momento durante el seguimiento (26), como excelente, bioquímicamente incompleta, estructural incompleto o indeterminado, que se utilizan posteriormente para planificar el tratamiento (27).

**Tabla 2. Grupos pronósticos para la octava edición de la AJCC para el cáncer diferenciado de tiroides**

	Edad <55 años	Edad ≥55 años	Supervivencia específica 10 años
• Estadio I	cualquier T, cualquier N y M0.	T1/T2, N0 o Nx y M0.	98-100%
• Estadio II	cualquier T, cualquier N, y M1.	T1/T2, N1, M0. T3, N0/N1, M0	85-95%
• Estadio III:		T4a, N0/N1, M0	60-70%
• Estadio IVA		T4b, N0/N1, M0	<50%
• Estadio IVB		Cualquier T y N, M1	

Fuente: Amin EM, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. Ca Cancer J Clin. 2017; 67:93–9

**Tabla 3. Sistema de estratificación del riesgo de persistencia/recurrencia del CDT de la American Thyroid Association 2009, modificado en 2015.**

<b>Riesgo bajo de recurrencia) (≤5%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CPT con las siguientes características:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0, M0</li> <li>• Resección macroscópica completa</li> <li>• Sin invasión loco-regional de tejidos estructuras</li> <li>• Ausencia de histología agresiva (células altas, variante Hobnail, esclerosante difusa)</li> <li>• 1er rastreo post-tratamiento con Yodo-131 sin captaciones fuera del lecho tiroideo (en caso de haber dado Yodo-131)</li> <li>• Sin invasión vascular</li> <li>• Clínicamente N0 o ≤5 ganglios afectados con micrometástasis (&lt;0,2 cm en su dimensión mayor)</li> </ul> </li> <li>- CPT variante folicular encapsulado intratiroideo</li> <li>- CFT bien diferenciado intratiroideo o con invasión capsular, pero con mínima o sin invasión vascular (&lt;4 focos)</li> </ul>
--	---

	- Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni o multifocal, incluyendo a los BRAFV600E mutados (si se conoce).
<b>Riesgo intermedio (5-20% de recurrencia)</b>	- Extensión extratiroidea microscópica a tejidos peritiroideos - Presencia de metástasis ganglionares cervicales en el 1er rastreo post-tratamiento con Yodo-131 - Histología agresiva - CPT con invasión vascular - Clínicamente N1 o > 5 ganglios metastásicos (todos < 3 cm en su dimensión mayor) - Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y mutación BRAFV600E (si conocida)
<b>Riesgo alto (&gt;20% de recurrencia)</b>	- Amplia invasión tumoral a tejidos peritiroideos (macroscópica) - Resección incompleta (R1) - M1 - Tiroglobulina postquirúrgica sugestiva de M1 - N1 con alguna de las metástasis ganglionares $\geq 3$ cm en su dimensión mayor - CFT con invasión vascular extensa (>4 focos)
*CPT: carcinoma papilar de tiroides; CFT: carcinoma folicular de tiroides. Fuente: Haugen BR, 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):1–133.	

## **Cirugía.**

La tiroidectomía total se recomienda para pacientes con tumores de más de 4 cm de diámetro o tumores de cualquier tamaño en asociación con alguna de las siguientes características: enfermedad multifocal, enfermedad bilateral, diseminación extratiroidea (pT3 y pT4a), enfermedad familiar y aquellos con clínica o ganglios radiológicamente afectados y/o metástasis a distancia (1).

Los pacientes con metástasis en el compartimiento lateral (N1b) deben someterse a una disección terapéutica de cuello del compartimiento lateral y central (28).

La Lobectomía es una opción para los tumores unifocales menores de 4 cm sin evidencia de extensión extratiroidea o metástasis en los ganglios linfáticos (1). Distintos estudios han demostrado que las resecciones unilaterales y bilaterales se asocian con una supervivencia similar a largo plazo. Las tasas de complicaciones asociadas con lobectomía son aproximadamente la mitad de las informadas con tiroidectomía total (5). Después de la lobectomía se podrá ofrecer tiroidectomía total a pacientes con evidencia de extensión extratiroidea o compromiso de ganglios linfáticos. Para pacientes cuidadosamente

seleccionados que presentan microcarcinomas papilares ( $\leq 1$  cm) sin evidencia de metástasis en ganglios linfáticos cervicales, el tratamiento no quirúrgico puede ser una opción (8).

### **Terapia con yodo radiactivo (I131).**

La finalidad de administrar radioyodo es para eliminar el remanente de tejido tiroideo normal, asegurando niveles séricos de Tg indetectables (en ausencia de tejido neoplásico), lo que facilita el seguimiento (terapia ablativa); para erradicar presuntos focos de células neoplásicas, reduciendo el riesgo de recurrencia (terapia adyuvante); y para tratar enfermedad persistente o recurrente (terapia curativa o paliativa) (3).

El beneficio se demostró en pacientes con CDT con alto riesgo de recurrencia. En pacientes con CDT muy bajo riesgo, los ensayos clínicos prospectivos no han demostrado un efecto positivo de la terapia con yodo radiactivo sobre la supervivencia general y libre de tumores (9).

Para asegura una alta captación de I-131 en tejido remanente, tumor sospechado o metástasis, se requiere un nivel sérico de TSH  $>30$  mU/l. Este nivel se puede alcanzar esperando no menos de 3 semanas después de la tiroidectomía o después de la suspensión de 3 o 4 semanas del tratamiento con levotiroxina. Alternativamente, TSH recombinante (rhTSH) se puede administrar por vía intramuscular (2 días previos 0.9 mg de rhTSH día) para evitar molestias y morbilidad debida a la falta de hormona tiroidea, sin embargo, no se recomienda en pacientes con riesgo alto debido a falta de estudios (29).

La eficacia del yodo radiactivo es directamente proporcional a la captación y retención por el tejido tumoral (30). Además de tejido tiroideo, se ha detectado mRNA-NIS en glándulas salivales, estómago, timo y mamas, en bajos niveles en próstata, ovario, glandular adrenales, pulmón y corazón (22).

La radiación con yodo aporta solo 10 % de radiación total y solo una pequeña fracción de rayos  $\gamma$  son absorbidos por el tejido funcional, mientras que la mayor sale a través de la superficie corporal; esta radiación puede detectarse para convertirse en imágenes y es responsable de que el paciente deba permanecer aislado cuando se suministran dosis mayores a 30 mCi, conforme la legislación internacional vigente (30).

Los posibles efectos secundarios, como el daño a las glándulas salivales o los conductos lagrimales, o el dolor y la hinchazón de las glándulas, son generalmente temporales y no superan los beneficios en el tratamiento de las neoplasias malignas de la tiroides (23).

La recomendación de terapia ablativa con I131 de 30 mCi después de la tiroidectomía total es para grupos ATA bajo riesgo o intermedio, con baja actividad metastásica central o sin enfermedad residual extensa. Dosis más altas se consideran en pacientes con tiroidectomía total o subtotal cuando se sospecha de alto remanente. Dosis de hasta 150 mCi como tratamiento inicial adyuvante para tratar enfermedad microscópica residual (31).

Se debe realizar una exploración posablación 3 a 10 días después de la ablación con radioyodo (1).

### **Tratamiento con hormona tiroidea.**

Después de la tiroidectomía, se requiere terapia con hormona tiroidea de por vida, generalmente como monoterapia con levotiroxina (LT4). Dado que la TSH puede promover el crecimiento de las células de CDT restantes, la dosis de LT4 debe ser inicialmente lo suficientemente alta para lograr una supresión de tirotropina. Este enfoque reduce significativamente la recurrencia y la mortalidad en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (7).

En la actualidad, sólo se recomienda supresión a largo plazo de TSH a valores  $<0.1$  mU/L para pacientes de alto riesgo y pacientes con enfermedad persistente de forma indefinida en ausencia de contraindicaciones específicas. En pacientes con enfermedad de alto riesgo, pero con respuesta excelente o intermedia a la terapia por 5 años, la TSH sérica debe mantenerse entre 0.1 y 0.5 mU/L. Así como un rango de 0.5 a 2 mU/L en pacientes con bajo riesgo de recurrencia y respuesta al tratamiento excelente (9).

Deben considerarse ciertos factores como la osteoporosis u osteopenia, las comorbilidades cardíacas, como la fibrilación auricular al momento de iniciar la terapia con hormonas tiroideas y sopesarse frente al riesgo de recurrencia (32) .

### **Carcinoma de tiroides diferenciado metastásico.**

Las metástasis afectan con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos cervicales y, con menor frecuencia a los pulmones (5). Aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes con CDT tienen metástasis a distancia al momento del diagnóstico o las desarrollaran durante el seguimiento. Cuando se identifican metástasis a distancia, generalmente se encuentran a nivel óseo o pulmonar, en menos del 5% se ven afectados otros órganos, especialmente hígado, cerebro o piel (33).

Si se detectan metástasis a los ganglios linfáticos locorregionales, se debe realizar cirugía. El I-131 se usa para metástasis ávidas de yodo para el control del tratamiento después de la cirugía o como terapia alternativa si la cirugía no es posible (9). La radiación de haz externo y tratamientos guiados por ecografía percutánea que incluyen radiofrecuencia o ablación con láser o etanol, deben considerarse siempre que la enfermedad esté representada por una lesión metastásica bien localizada y de pequeño volumen (34).

Se puede considerar tratamiento sistémico en pacientes con enfermedad refractaria a yodo radiactivo. Los pacientes refractarios a yodo radiactivo son aquellos con lesiones metastásicas que no tienen captación de I131, o una o más lesiones que no tienen captación de I131, o progresión de lesiones que sí tienen captación de radioyodo. La mayoría de las definiciones también incluyen a pacientes que han recibido una dosis acumulada de yodo radiactivo superior a 600mCi porque esos pacientes no parecen beneficiarse de un tratamiento adicional (29).

Por el momento el sorafenib y lenvatinib, fármacos antiangiogénicos e inhibidores de tirosinquinasa, son las únicas terapias dirigidas aprobadas por la FDA para el tratamiento de pacientes con CDT avanzados con enfermedad refractaria a yodo (7).

### **Seguimiento.**

Actualmente se encuentra incorporada en las guías ATA una evaluación dinámica de riesgo (EDR), según la cual se clasificará los pacientes en cuatro categorías de acuerdo con la respuesta al tratamiento (ver Tabla 4), y debe basarse principalmente en estudios de imagen, tiroglobulina sérica y anticuerpos anti-tiroglobulina a los 6-18 meses de la terapia inicial (35).

Se recomienda el seguimiento de por vida para monitorizar la recurrencia tardía (a menudo tratable y curable), los efectos de la supresión de TSH a largo plazo (fibrilación auricular y osteoporosis) y los efectos secundarios tardíos del yodo 131 (23).

<b>Tabla 4. Estratificación dinámica de riesgo (EDR) en CDT en función de la terapia inicial.</b>				
	<b>Tiroidectomía Total + terapia con Yodo 131</b>	<b>Riesgo de recurrencia (%)</b>	<b>Tiroidectomía total sin ablación con Yodo-131</b>	<b>Lobectomía</b>
<b>Respuesta excelente</b>	-Tg suprimida <0.2 ng/ml o Tg estimulada <1 ng/ml y -AbTg negativos y -Estudios de imagen sin hallazgos	<1-4	-Tg suprimida <0.2 ng/ml o Tg estimulada <2 ng/ml y -AbTg negativos y -Estudios de imagen sin hallazgos	-Tg suprimida <30 ng/ml, estable en el tiempo y -AbTg negativos y -Estudios de imagen sin hallazgos
<b>Respuesta bioquímica incompleta</b>	-Tg suprimida >1 ng/ml o Tg estimulada >10 ng/ml o -AbTg positivos en ascenso y -Sin anomalías en estudios de imagen	20	-Tg suprimida >5 ng/ml o Tg estimulada >10 ng/ml o Tg en ascenso progresivo o -AbTg positivos en ascenso y - Sin anomalías en estudios de imagen	-Tg suprimida >30 ng/ml o aumento progresivo de las cifras Tg o -AbTg positivos en ascenso y - Sin anomalías en estudios de imagen
<b>Respuesta indeterminada</b>	-Hallazgos inespecíficos en imagen y/o -Tg suprimida $\geq 0.2$ pero <1 ng/ml o Tg estimulada $\geq 1$ pero <10 ng/ml o -AbTg positivos estables o en descenso progresivo	15-20	-Hallazgos inespecíficos en imagen y/o -Tg suprimida $\geq 0.2$ pero <5 ng/ml o Tg estimulada $\geq 2$ pero <10 ng/ml o -AbTg positivos estables o en descenso progresivo	-Hallazgos inespecíficos en imagen y/o -AbTg positivos estables o en descenso progresivo
<b>Respuesta estructural incompleta</b>	Evidencia de enfermedad estructural o	100	Evidencia de enfermedad estructural o	Evidencia de enfermedad estructural o

	funcional en estudios de imagen	en de		funcional en estudios de imagen	en de	funcional en estudios de imagen
Fuente: Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):538–51.						

## Herramientas utilizadas para el seguimiento

### Tiroglobulina plasmática (Tg).

Es el mejor marcador para conocer la presencia de tejido tiroideo en el organismo, ya que es producida en exclusividad por las células foliculares tiroideas, así como por las neoplasias que derivan de estas células (36).

Existen dos tipos de ensayos para medir el nivel de Tg, los clásicos (sensibilidad funcional alrededor de 1ng/ml) y los ensayos ultrasensibles (sensibilidad funcional en torno a 0.1-0.2ng/ml. La estimulación con TSH mediante estimulación directa con TSH recombinante o la suspensión del remplazo de la hormona tiroidea durante 3-4 semanas, incrementa los niveles de Tg basal de 5 a 10 veces, aumentando la sensibilidad de los ensayos clásicos (3).

Los pacientes sometidos a tiroidectomía total más terapia ablativa de yodo 131, los niveles de Tg deben hacerse indetectables en ausencia de enfermedad, ya que esta última busca eliminar los restos de tejido tiroideo que haya podido quedas tras la cirugía. En los pacientes que no ha recibido terapia ablativa con yodo-131 tras la cirugía, los puntos de corte de tiroglobulina considerados negativos o normales no están bien validados, ya que es imposible distinguir si la Tg procede de tejido tiroideo sano o tumoral. No obstante, se han definido unos valores de referencia para realizar la EDR (ver tabla 4)(36).

Un aumento de la Tg puede sugerir una enfermedad recurrente o residual. En pacientes de bajo riesgo de recurrencia, se puede mantener una política expectante y realizar evaluaciones periódicas con Tg estimulada, con la expectativa de que los niveles de Tg disminuyan. La Tg en aumento o persistentemente elevada necesita evaluación adicional (5).

### Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (AbTg).

La presencia de AbTg interfiere con la medición de la Tg plasmática, encontrándose falsamente disminuida. Por lo tanto, en estos casos se tendrá que evaluar la estabilidad,

ascenso o descenso de los niveles de AbTg para conocer la evolución de la enfermedad. Deben ser determinados mediante el mismo método de laboratorio, para poder realizar análisis comparativos (3).

## Estudios de imagen y funcionales

### Ecografía cervical.

Como mayoría de las persistencias o recurrencias de CDT se producen en el área cervical, la ecografía cervical es de gran utilidad para su identificación. Entre sus ventajas destacan la ausencia de efectos adversos al no emitir radiación ionizante, su disponibilidad, bajo costo y su capacidad para detectar lesiones de hasta 2-3mm en lecho tiroideo o a nivel ganglionar. Como desventaja cabe mencionar su menor especificidad que el rastreo corporal, su carácter operador dependiente, y que no es útil para detectar recurrencias extracervicales incluyendo el mediastino superior (37).

La Asociación Europea de Tiroides establece cuales son los hallazgos de normalidad y sospecha de los nódulos cervicales en lecho tiroideo y en los ganglios linfáticos cervicales (ver tabla 5).

<b>Tabla 5. Clasificación de los hallazgos ecográficos postquirúrgicos en lecho tiroideo tras tiroidectomía total y en los ganglios linfáticos cervicales</b>			
	<b>Hallazgos de normalidad</b>	<b>Hallazgos indeterminados</b>	<b>Hallazgos de sospecha</b>
Lecho tiroideo	-Tejido conectivo fibroadiposo: área triangular aplanada bilateral y paratraqueal uniformemente hiperecoica respecto al tejido muscular. -Restos tiroideos normales: lesión ovoidea paratraqueal hiperecoica respecto al músculo.	-Lesión ovoidea hipoecoica paratraqueal sin otros hallazgos ecográficos de sospecha.	-Lesión más alta que ancha en el plano transversal. -Márgenes irregulares. -Microcalcificaciones. -Cambios quísticos. -Vascularización aumentada.
Adenopatías cervicales	-Presencia de hilio (hiperecoico). -Forma ovalada -Eje corto de adenopatía ≤8mm en	Ausencia de hilio + 1 o más de las siguientes: -Forma redondeada.	- Presencia de tejido hiperecoico similar al tiroides. -Microcalcificaciones - Cambios quísticos.

	nivel II y $\leq 5$ mm en nivel III, IV, V. -Vascularización únicamente hiliar o ausencia de esta.	-Eje corto de adenopatía $\geq 8$ mm en nivel II o $\geq 5$ mm en nivel III, IV-V. -Vascularización central aumentada.	-Vascularización periférica.
--	---	---	------------------------------

Fuente: Romero Lluch A, Dueñas Disotuar S, Navarro González E. Follow-up of differentiated thyroid cancer after surgery. Cirugía Andaluza. 2020;31(3):270–81.

### **Rastreo corporal con yodo radiactivo.**

Antes del uso de la ecografía de cuello, el rastreo corporal total era la piedra angular en el seguimiento. Actualmente en pacientes con gammagrafía corporal total post dosis ablativa normal (definida como ausencia de captación de yodo radiactivo fuera del lecho tiroideo), ya no hay necesidad de rastreos diagnósticos, ya que no mejoran la detección de recurrencias durante el seguimiento en comparación con Tg sérica y ecografía de cuello (37).

### **Imágenes transversales.**

La tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) son herramientas de segunda línea, establecidas como el método de elección para identificar metástasis a distancia debido a su alta definición. Se pueden aplicar los criterios RECIST para identificar la progresión de la enfermedad morfológica o para evaluar la respuesta al tratamiento (37).

La tomografía por emisión de positrones en 18 F-fluorodesoxiglucosa (PET con 18-FDG) proporciona información metabólica sobre la tasa de captación de glucosa por el tumor. Es eficaz para detectar lesiones, incluso óseas, en un solo procedimiento, proporcionando información pronóstica (37).

### **Estrategias de seguimiento.**

Los protocolos de seguimiento varían ampliamente en términos de las herramientas utilizadas y la frecuencia de evaluaciones, influenciadas por los recursos locales y las preferencias institucionales y/o profesionales. Las estrategias actuales recomiendan realizar un seguimiento individualizado de acuerdo con su riesgo de recurrencia inicial, su tratamiento y cómo responden al mismo (36).

### **Seguimiento en cáncer papilar de tiroides riesgo de recurrencia ATA bajo-intermedio.**

En los pacientes CDT clasificados inicialmente con riesgo bajo o intermedio de recurrencia, una respuesta excelente a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo se asocia con tasas de recurrencia subsiguientes de < 2%. Por lo cual, su seguimiento puede limitarse a análisis periódicos cada 12 meses, con niveles de Tg y anticuerpos contra tiroglobulina mientras el paciente esta en tratamiento con levotiroxina. Además de una ecografía cervical, para identificar pequeños focos de enfermedad. En pacientes con riesgo intermedio, tales hallazgos pueden ocurrir de 5.5 años y hasta 10 años después del tratamiento primario. El tratamiento con levotiroxina debe titularse para obtener un nivel de TSH normal-bajo (0.5-2 mUI/L), en este tipo de respuesta una supresión de TSH mayor no proporciona beneficio adicional, y puede causar varios efectos adversos, como arritmias, osteoporosis, ansiedad y/o insomnio (37).

Una respuesta bioquímica incompleta a tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo se encuentra en aproximadamente 10% de los pacientes con riesgo bajo y el 20% de los pacientes con riesgo intermedio, y aumenta la probabilidad de enfermedad estructural desde un 18% hasta el 47%. El seguimiento en este contexto debe realizarse cada 6-12 meses con tiroglobulina sérica y anticuerpos anti-tiroglobulina, así como ecografía de cuello. Los niveles de tiroglobulina estables o que disminuyen con el tiempo son indicativos de remisión de la enfermedad, y hasta dos tercios de estos pacientes cumplirá posteriormente criterios para una respuesta excelente sin tratamiento adicional. Por el contrario, el aumento de los niveles de tiroglobulina es muy sospechoso de enfermedad persistente y/o recurrente, y debe explorarse con ecografía de cuello, y si es necesario otras modalidades de imagen, incluida la PET-FDG (sensibilidad 97%), cuando ésta no está disponible, se puede considerar una gammagrafía diagnóstica de cuerpo entero con yodo radiactivo (sensibilidad 22%). Los tiempos de duplicación de tiroglobulina rápidos (<12meses) se han asociado con recurrencias y mal pronóstico (37).

La respuesta indeterminada a tiroidectomía y ablación de yodo radiactivo se observa en el 12-23% de los pacientes clasificados con riesgo bajo o intermedio, pero 80-90% de estos pacientes nunca experimentaran recurrencia de la enfermedad. En este contexto, debe en cuenta la tendencia de los anticuerpos anti-tiroglobulina y la tiroglobulina a largo plazo para

establecer el ritmo de las evaluaciones y la indicación de imágenes distintas de la ecografía cervical (37).

Actualmente está indicada la tiroidectomía total sin ablación en grupos de pacientes seleccionados, el seguimiento en estos pacientes puede ser complicado ya que los niveles de tiroglobulina sérica detectados pueden ser tanto de tejido sano como de tejido tumoral, se han propuesto criterios de respuesta (ver tabla 4). Se recomienda un seguimiento cada 6-12 meses con niveles basales de Tg, Ac anti- Tg y ecografía de cuello, en los que no logran una excelente respuesta (37).

En los pacientes de bajo riesgo tratados con lobectomía, el seguimiento se basa principalmente en los resultados de la ecografía de cuello. En 20 a 50% de los pacientes aparecen nódulos benignos y sólo en 5% existe recidiva tumoral. Los límites propuestos para la tiroglobulina se observan en la tabla 4, pero nuevamente la tendencia de los niveles séricos será la guía más adecuada para el seguimiento (37).

#### **Seguimiento en cáncer papilar de tiroides riesgo de recurrencia ATA alto.**

En este grupo de pacientes, incluso después de que se haya documentado una excelente respuesta al tratamiento, tiene un riesgo de recurrencia de 14% ya que los niveles séricos indetectables de tiroglobulina no excluyen la recurrencia en histotipos poco diferenciados. En aquellos con respuesta bioquímica incompleta, se debe considerar PET FDG y TAC con contraste de cuello y tórax, para la búsqueda intencionada de recurrencia y/o persistencia. En último caso, la exploración corporal total con radioyodo puede ser una opción, pero tiene muy baja sensibilidad. Las evaluaciones deben ser cada 6 a 12 meses, vigilando mantener la TSH sérica  $<0.1\text{mUI/L}$  en ausencia de contraindicación, ajustando según la respuesta en seguimientos posteriores.

En los pacientes con enfermedad estructural se debe tener en cuenta la carga tumoral, su ubicación y el ritmo de progresión. El sitio más común es el cuello. Por lo que la clasificación de estas lesiones según sus características ecográficas es eficaz para diferenciar las lesiones que probablemente persistan y crecerán con el tiempo, de las que se espera que permanezcan estables o incluso desaparezcan (ver tabla 5). En las lesiones sospechosas es recomendable

realizar citología por aspiración con ajuga fina, preferiblemente con determinación del nivel de tiroglobulina, y de acuerdo con el resultado valorar terapia adicional.

Las imágenes transversales son la mejor herramienta para el seguimiento de metástasis a distancia. La modalidad de elección y la necesidad de medio de contraste dependerá de la localización de las lesiones. El tratamiento supresor con levotiroxina se asoció con tasas de morbilidad y recurrencia reducidas.

### **Otros histotipos de cáncer de tiroides.**

La evidencia sobre el seguimiento del paciente con cáncer folicular de tiroides es limitada y su manejo suele ser similar al de los pacientes con CPT. El ritmo de las evaluaciones debe guiarse por el riesgo de enfermedad persistente o recurrente.

## **1.2 Antecedentes específicos.**

La evaluación de la respuesta al tratamiento inicial es necesaria, ya que el 77% de las recidivas se descubren durante los primeros 5 años tras la cirugía. Aun así, la estimación de riesgo se actualiza continuamente y se revisa en función de los datos generados durante las visitas de seguimiento. Con este enfoque dinámico, una proporción sustancial de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, incluidos algunos cuya estadificación inicial reveló un alto riesgo de enfermedad persistente o recurrente, en algún momento pueden ser reclasificados como de menor riesgo y pasar a un programa de vigilancia menos intensivo (5).

En un estudio realizado por Pitoia, F y Schmidt A. (38) en 2019, con el objetivo de describir la evolución de la respuesta inicial al final del seguimiento para demostrar que esta es la definición más importante, independientemente del riesgo de recurrencia al diagnóstico en pacientes con CDT. Se realizó un estudio retrospectivo, en donde se incluyeron 341 pacientes de la base de datos de la División de Endocrinología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, desde octubre de 1987 hasta agosto 2017. Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años, con carcinoma diferenciado de tiroides, que recibieron tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo, con un periodo de seguimiento mínimo de 3 años. Adicionalmente cada paciente debía tener documentada correctamente la respuesta inicial (durante los primeros 2 años de seguimiento) y la respuesta final (último control clínico) al tratamiento implementado. También analizó la mortalidad específica de los pacientes. Según el riesgo de recurrencia ATA 2015 el 52% fue clasificado como riesgo bajo, 24.4% riesgo intermedio y 23.6% riesgo alto. Durante el seguimiento inicial las respuestas al tratamiento fueron: excelente 36%, estructural incompleta 30%, indeterminada 22.5% y bioquímica incompleta 11.5%. Al final del seguimiento, (mediana de 6 años desde el diagnóstico inicial, rango 0.9 a 28 años) el 53% de los pacientes se encontraba sin evidencia de enfermedad, 22% presentaron recurrencia o persistencia y 6% murieron como consecuencia de la enfermedad. Aquellos pacientes con respuesta excelente inicial no volvieron a presentar evidencia de enfermedad estructural, independientemente del riesgo de recurrencia inicial. Cuando la respuesta inicial fue estructural incompleta, a pesar de recibir tratamientos adicionales, el 58% permaneció en este estado al final del seguimiento, y estuvo

relacionado con el riesgo de recurrencia inicial. Pacientes con respuesta inicial indeterminada 22.5%, también presentaron respuesta estructural incompleta creciente de acuerdo con ATA para los de 4.6% para los de bajo riesgo, 20% riesgo intermedio y 33% riesgo alto. Por último, cuando la respuesta inicial fue bioquímica incompleta, se encontró respuesta estructural incompleta en 12.5% para los de riesgo bajo, 7% para los de intermedio y 44% para riesgo algo. Las conclusiones del estudio mencionan que la carencia de un correcto riesgo de recurrencia inicial no parecería ser imprescindible únicamente en los pacientes con respuestas excelentes al tratamiento.

En 2017 Shen y colaboradores (39), realizaron un estudio en un hospital de tercer nivel en Taiwán, en 356 pacientes con CDT después de tiroidectomía y ablación de remanente con el objetivo de comparar los sistemas de estadificación para la predicción de la enfermedad a largo plazo en paciente con CDT y descubrir el predictor más temprano del período posoperatorio de la persistencia/ recurrencia de la enfermedad. Se estratificó el riesgo mediante AJCC/TNM 7° ed. estadio I-IV y ATA (riesgo bajo, intermedio y alto) después de la operación y la primera ablación del remanente con yodo 131, de 6 a 24 meses después de la ablación se usó la reclasificación de la terapia inicial (RTR) (Excelente, indeterminada, bioquímico incompleto y estructural incompleta). El resultado clínico se definió como ninguna evidencia de enfermedad (NED; Tg suprimida <0.5ng/ml, Tg estimulada <1ng/ml y ninguna enfermedad estructural detectable), enfermedad bioquímica persistente (DBP; Tg suprimida  $\geq 0.5$ ng/ml o Tg estimulada  $\geq 1$  ng/ml en ausencia de enfermedad estructural), enfermedad estructural persistente (SPD; metástasis locorregionales o distantes con cualquier nivel de Tg) o enfermedad recurrente (RD; enfermedad bioquímica o estructural identificada después de un periodo de NED). Con los siguientes resultados riesgo ATA bajo 51.2%, intermedio 17.1% y alto 31.7%. El 0.5% con riesgo bajo, 4.9% con riesgo intermedio y 28.3% con riesgo alto tuvieron enfermedad estructural persistente durante el seguimiento. La enfermedad bioquímica persistente se encontró en 3.9% pacientes con bajo riesgo, 8.2% riesgo intermedio y 18.6% riesgo alto sin evidencia de enfermedad 78.4%; persistencia bioquímica 9,3%; estructural persistente 10.1% y enfermedad recurrente 2.2%. Concluyendo que los resultados respaldan en gran medida la incorporación del sistema reclasificación de la terapia inicial para modificar la estimación del riesgo inicial durante el seguimiento entre los pacientes chinos con CDT.

En 2014 Cano Palomares, et. al. (40), realizaron un estudio retrospectivo con 176 pacientes con CDT en el Hospital general de Granollers y en el Hospital Universitario Parc Taulí Sabadell, España, entre el 2000 y 2012. La mediana de seguimiento fue de 7 años. Incluyeron pacientes sometidos a tiroidectomía total o casi total, más a ablación con yodo radiactivo y tratamiento supresor con levotiroxina. El objetivo de este estudio fue comparar la capacidad predictiva de los sistemas clásicos de estratificación de riesgo propuestos por la Asociación Europea de Tiroides (ETA), la Asociación Americana de Tiroides (ATA) con el sistema propuesto por Tuttle et al. en 2010, basado en la respuesta a la terapia inicial (RIT). Se determinó el valor predictivo negativo (VPN) y el valor predictivo positivo (VPP). Además, se calculó el área bajo la curva de característica operativo del receptor (ROC) para comparar la capacidad predictiva. Los resultados mostraron un VPN de 97.7% para RIT, 93.9% para ETA y 94.9% para ATA, así como un VPP de 70.8%, 40.3% y 41% respectivamente. El área bajo la curva ROC fue 0.7535 para ETA, 0.7876 para ATA y 0.9112 para RIT mostrando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). De acuerdo con los resultados, los investigadores concluyen que la respuesta a la terapia inicial es un sistema de estratificación de riesgo útil para adaptar y modificar la intensidad del seguimiento, evitando pruebas diagnósticas innecesarias en aquellos pacientes que han presentado una excelente respuesta y, por otro lado, siendo más agresivo en los que han presentado una respuesta incompleta independientemente del riesgo inicial.

Vaisman F, junto con Hernán, Ravinder y Tuttle en 2011 (41), buscaron determinar si una respuesta incompleta a la terapia basada únicamente en valores de Tg persistentemente anormales tendría mejores resultados que los pacientes con una enfermedad estructuralmente identificable. De su población estudiada el 67% presentaron una respuesta estructural incompleta y 33% bioquímica, estos pacientes fueron seguidos de 11 a 156 meses con una media de 70 meses, identificando que los pacientes con respuesta estructural incompleta tienen una probabilidad significativamente mayor de enfermedad estructural, progresión estructural y bioquímica, e incluso muerte en comparación con los pacientes que muestran una respuesta bioquímica incompleta.

En 2010 Tuttle y colaboradores (35), realizaron un estudio con el objetivo de validar el sistema de estadificación del riesgo de recurrencia de la American Thyroid Association

(ATA), además de determinar si una evaluación de la respuesta al tratamiento durante los 2 años de seguimiento puede modificar estas estimaciones de riesgo iniciales. Encontrando que la respuesta a la reestratificación posterior a la terapia inicial es más evidente en pacientes clasificados como de riesgo intermedio o alto de recurrencia. En estos pacientes, una respuesta excelente al tratamiento da como resultado una disminución significativa de la probabilidad de tener enfermedad estructural persistente o recurrente (del 18% al 2% en los pacientes con riesgo intermedio y del 66% al 14% en los de riesgo alto).

<b>Tabla 6. Antecedentes específicos</b>					
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
<b>Pitoia, F, Schmidt A. (38)</b>	2018	340	Describir la evolución de la respuesta inicial al final del seguimiento para demostrar que esta es la definición más importante, independientemente del riesgo de recurrencia al diagnóstico en pacientes con CDT.	36% de los pacientes presentó una respuesta excelente al tratamiento (n=122) y de ellos, ninguno presentó evidencia estructural de la enfermedad al final del seguimiento, independientemente del RR inicial.	La carencia de un correcto riesgo de recurrencia inicial no parecería ser imprescindible en pacientes con respuestas excelentes al tratamiento.
<b>Shen (39)</b>	2017	356	Comparar los sistemas de estadificación para la predicción de la enfermedad a largo plazo en paciente con CDT y descubrir el predictor más temprano del período posoperatorio de la persistencia/recurrencia de la enfermedad.	-Sin evidencia de enfermedad 78% -Persistencia bioquímica 9,3% -Estructural persistente 10.1% -Enfermedad recurrente 2.2%	Los resultados respaldan en gran medida la incorporación del sistema reclasificación de la terapia inicial para modificar la estimación del riesgo inicial durante el seguimiento entre los pacientes chinos con CDT.
<b>Cano et al. (40)</b>	2014	176 casos CDT	Comparar la capacidad	RIT mostro un VPN de 97.7%,	RIT predice el resultado a largo

			<p>predictiva de los sistemas clásicos de estratificación de riesgo propuestos por la ETA, ATA y Tuttle basado en la respuesta a la terapia inicial (RIT)</p>	<p>ETA 93.9% y ATA 94,9%. En tanto el VPP fue de 40.3% para ETA, 41% para ATA y 70.8% para RIT.</p>	<p>plazo de DTC mejor que los sistemas ETA/ATA, convirtiéndose en un sistema útil para adaptar las estrategias de tratamiento.</p>
<b>Vaisman (41)</b>	2011	192	<p>Determinar sin la respuesta incompleta a la terapia basada únicamente en valores de Tg persistentemente anormales mejores resultados que los pacientes con una enfermedad estructural persistente.</p>	<p>33% bioquímica incompleta. 67% estructural incompleta. Los pacientes con respuesta estructural incompleta frente a bioquímica incompleta: Evidencia de estructural al final del seguimiento (37% vs 17% p:0.0004) Progresión estructural (52% vs 5%, p &lt;0.001), progresión bioquímica (45 vs 11% p&lt; 0.001) y muerte por enfermedad (38% frente a 0% p&lt;0.0001)</p>	<p>Una respuesta estructural incompleta a la terapia inicial se asocia con un resultado clínico significativamente peor que una respuesta bioquímica incompleta a la terapia.</p>
<b>Tuttle et al. (35)</b>	2010	588 cáncer derivado de células foliculares	<p>Validar el sistema de estadificación del riesgo de recurrencia ATA y determinar si una evaluación de la respuesta al tratamiento durante los primeros 2 años de seguimiento puede</p>	<p>-Enfermedad estructural persistente o recurrente, estadificación inicial. 3% bajo riesgo 21% riesgo intermedio 68% alto riesgo</p>	<p>Estadificación del riesgo inicial permite identificar una cohorte de pacientes de CDT con riesgo muy bajo de recurrencia de enfermedad estructural</p>

			<p>modificar estas estimaciones de riesgo iniciales.</p>	<p>La reestratificación durante los 2 años de seguimiento en los pacientes con excelente respuesta.  2% riesgo bajo  2% riesgo intermedio  14% alto riesgo  Reestratificación durante los 2 años de seguimiento en los pacientes con respuesta incompleta  13% bajo riesgo  41% riesgo intermedio  79% alto riesgo</p>	<p>después del tratamiento con lobectomía o TT sin ablación. Los datos apoyan firmemente un enfoque selectivo para el tratamiento inicial.</p>
--	--	--	--	--	--

**Objetivo general**

- Comparar la respuesta al tratamiento inicial y la respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia ATA intermedio en un hospital de tercer nivel.

## 2. Planteamiento del problema

En la actualidad, el mayor porcentaje de pacientes que acude al servicio de endocrinología del IMSS UMAE HE Gral. De división Manuel Avila Camacho es por cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides (ATA). El enfoque actual en el seguimiento de estos pacientes es con una estratificación dinámica de riesgo en el que las estimaciones iniciales se modifican continuamente a lo largo del tiempo a medida que se dispone de nuevos datos, haciéndose más confiables y pueden lograr una proporción de varianza explicada hasta 70% al 80%.

El hospital de especialidades tiene a su disposición de las herramientas necesarias para el seguimiento de estos pacientes, entre ellas encontramos la ecografía cervical, el rastreo corporal con yodo radiactivo, los niveles de tiroglobulina ultrasensible, la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada de alta resolución. No se cuenta con niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina y tomografía por emisión de positrones en 18F-fluorodesoxiglucosa, éste último importante para el seguimiento de los pacientes con alto riesgo de recurrencia. Se desconoce si el tratamiento integral que se aplica en estos pacientes está generando las respuestas reportadas en la literatura en donde se observa que los pacientes con riesgo de recurrencia intermedio logran respuesta excelente en 60% de los casos, bioquímica incompleta 15 a 20%, estructural incompleta en 20% e indeterminada en <5%. Además, aquellos con respuesta excelente tiene una tasa de recurrencia de <2%, no así en los que presentan una respuesta bioquímica incompleta en donde se observa que puede ser desde el 18% hasta el 47%, o con respuesta indeterminada del 20%.

Por lo anterior, sabiendo que nuestra mayor población se encuentra en un riesgo inicial de recurrencia intermedio, surge la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

- ¿Cuál es la diferencia en la respuesta al tratamiento inicial y la respuesta en el último seguimiento, de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel?

### **3. Justificación.**

El cáncer diferenciado de tiroides ha incrementado su incidencia en los últimos años. Su forma de presentación más frecuente es con nódulo tiroideo o en ocasiones asintomático, presenta una supervivencia de más del 95% a 10 años, sin embargo, el riesgo de recurrencia o recaída es de más del 20%. El seguimiento en estos pacientes es de por vida, se observado que la respuesta excelente supone un riesgo de persistencia o recurrencia prácticamente despreciable en los pacientes de bajo riesgo inicial (<1%), muy bajo en los pacientes de riesgo inicial intermedio (1-4%) pero algo mayor en los pacientes de alto riesgo (14%), por lo que no se debe olvidar que la estadificación de riesgo dinámica complementa y mejora la clasificación inicial del riesgo ATA, pero no la sustituye.

Este estudio tiene como importancia que al conocer la respuesta inicial y durante el seguimiento de los pacientes con riesgo de recurrencia ATA intermedio, se podrá adaptar la intensidad del tratamiento y seguimiento a largo plazo. Limitando los costos de atención en aquellos pacientes con respuestas excelentes al tratamiento, e intensificando la búsqueda de recurrencia o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides en aquellos pacientes con respuesta bioquímica incompleta, así como adaptar el tratamiento para aquellos en enfermedad estructural recurrente o persistente.

#### 4. Material y métodos

**Tipo de estudio:** comparativo, con las siguientes características: observacional, longitudinal, ambilectivo, unicéntrico, homodémico. Tipo de muestreo determinístico, número de muestra a conveniencia del investigador.

**Pacientes:** se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que acudieron a la consulta externa de endocrinología de la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho durante el periodo comprendido del 1ro de diciembre de 2020 al 31 de mayo de 2021, se seleccionaron los pacientes con riesgo de recurrencia ATA intermedio que cumplieron los criterios de selección. *Criterios de inclusión:* edad mayor 18 años, con los estudios necesarios para evaluar la respuesta inicial y en el último seguimiento. *Criterios exclusión:* pacientes con cáncer de tiroides poco diferenciado o anaplásico, con tiroiditis linfocítica o con anticuerpos anti-tiroglobulina positivos. *Criterios de eliminación:* pacientes con expediente incompleto y aquellos que no cuenten con los estudios necesarios para determinar la respuesta al tratamiento.

**Instrumentos:** Recursos humanos: alumno investigador: Dra. Elvira Elizabeth Aguilar Oliva, residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades Puebla, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho. Se encargará de la recolección de datos del expediente. Asesor experto: Dra. Aquino Bonilla Ashli Guadalupe, médico de base adscrita al servicio de endocrinología en Centro Médico Nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho. Se encargará del manejo de los pacientes y selección de casos. Asesor metodológico: Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban, médico de base adscrita al servicio de Alergología e Inmunología Clínica en Centro Médico Nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho. Realizará el análisis de los datos y revisión del escrito final.

Recursos materiales: Hojas de papelería, material de escritura, computadora, expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, impresora.

Recursos financieros: No se solicitaron financiamientos para este estudio. Ni se tomaron muestras adicionales de sangre, ni estudios de laboratorio, no se requieren citas extra, por lo cual no se consumirán recursos del paciente ni el instituto.

**Procedimientos:** Se acudió a la consulta de endocrinología de lunes a viernes de 11:00 a 14:00hrs desde el 1ro de diciembre de 2020 al 31 de mayo del 2021 para seleccionar los casos de pacientes en seguimiento por cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia ATA intermedio. Se revisaron los expedientes de los pacientes seleccionados y se llenaron las hojas de recolección de datos. Se corroboró que los pacientes seleccionados cumplieran con los criterios inclusión, exclusión y eliminación. Se realizó el análisis estadístico de los datos que cumplan los criterios establecidos para esta investigación. Publicación resultados

**Análisis estadístico:** Se analizaron los datos por medio de pruebas estadísticas de dispersión y medidas de tendencia central con SPSS v26.0, utilizando t de student no pariada para muestras relacionadas, para las correlaciones Rho de spearman o Pearson según la variable. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité interno de ética.

## 5. Resultados

Durante el período de recolección de datos se identificaron 94 pacientes con Cáncer diferenciado de tiroides. De acuerdo con el riesgo de recurrencia establecido por la Asociación Americana de Tiroides 21 pacientes fueron catalogados con riesgo alto, 22 riesgo bajo y 51 con riesgo intermedio.

De los pacientes con riesgo intermedio sólo 38 cumplieron con los criterios de inclusión, fueron eliminados 12 pacientes por no contar por lo menos con una evaluación posterior a la respuesta del tratamiento inicial y 1 paciente por ser menor de 18 años.

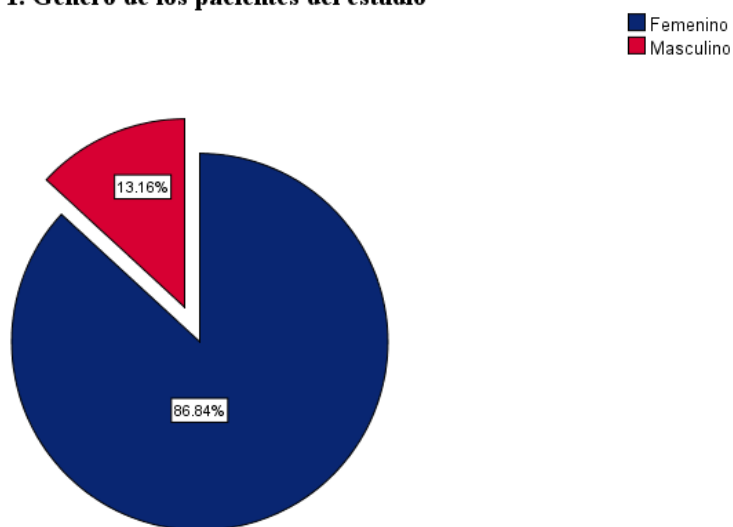
### Características demográficas

Del total de pacientes incluidos hubo predominio del género femenino, representando el 87 % de los casos. Con una tasa de 1.5 hombres por cada 10 mujeres (Tabla 10, Gráfico 1).

<b>Tabla 10. Género de los pacientes del estudio</b>							
Genero	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Masculino	5	0.13	13%	0.15	1.5	5.44	2.81 < 13 < 23.19
Femenino	33	0.84	87%	6.6	66	5.44	76.81 < 87 < 97.19

Fuente: Hoja de recolección

**Gráfico 1. Genero de los pacientes del estudio**



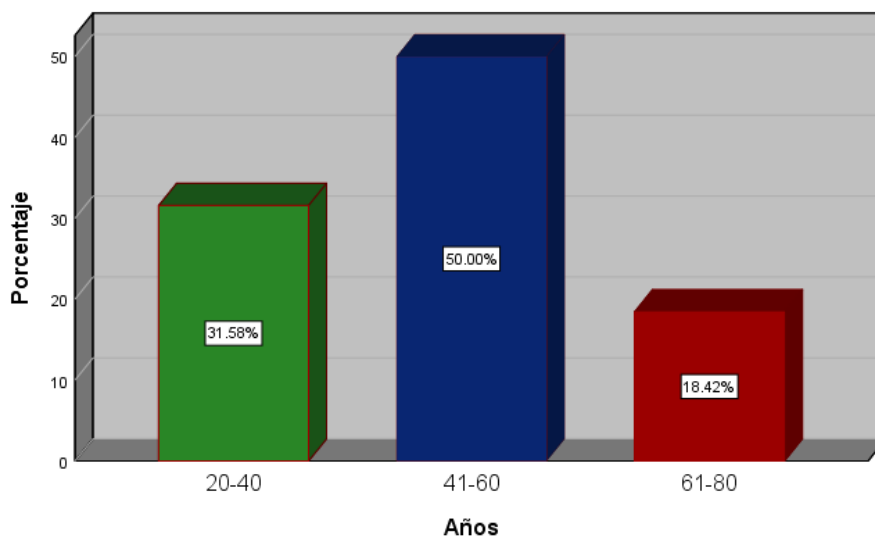
Fuente: Hoja de recolección de datos.

La media de edad fue de  $49.68 \pm 11.43$  años, el 50% de la población se concentró entre los 41 y 60 años (Tabla 11, Gráfico 2).

Tabla 11. Edad de los pacientes del estudio (años)						
No	Media	Mediana	DE	Varianza	Mínimo	Máximo
38	49.68	50	11.43	130.65	28	70

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Gráfico 2. Edad de los pacientes del estudio**



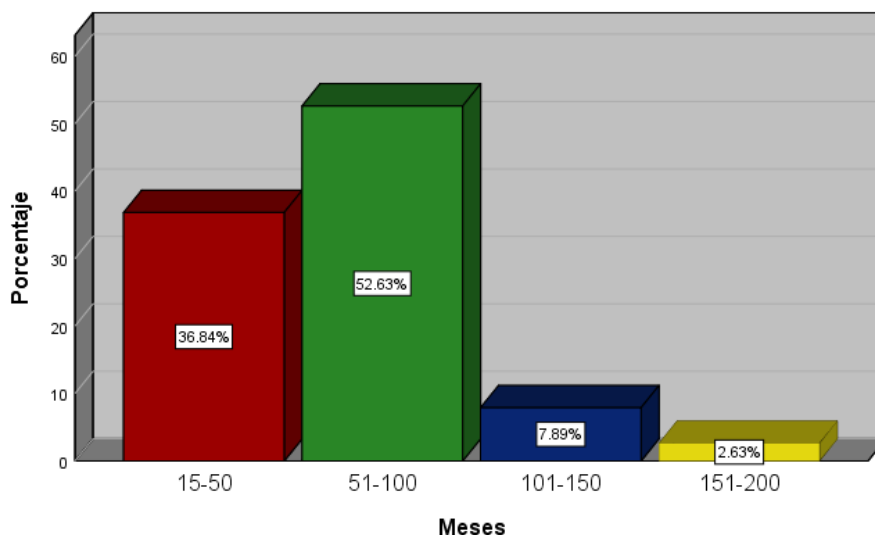
Fuente: Hoja de recolección de datos.

### Tiempo de seguimiento

La media de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico hasta el último seguimiento fue de  $67.19 \pm 34.601$  meses, con un mínimo de 16 meses y máximo de 180 meses. En el 63.15% el seguimiento fue por más de 51 meses (4.25 años) (ver tabla 12 y gráfico 3).

Tabla 12. Tiempo de seguimiento de los pacientes del estudio (meses)						
No	Media	Mediana	DE	Varianza	Mínimo	Máximo
38	67.19	68.00	34.601	1197.257	16	180
Fuente: Hoja de recolección de datos.						

Gráfico 3. Tiempo desde el diagnóstico hasta el último seguimiento en los pacientes del estudio



Fuente: Hoja de recolección de datos.

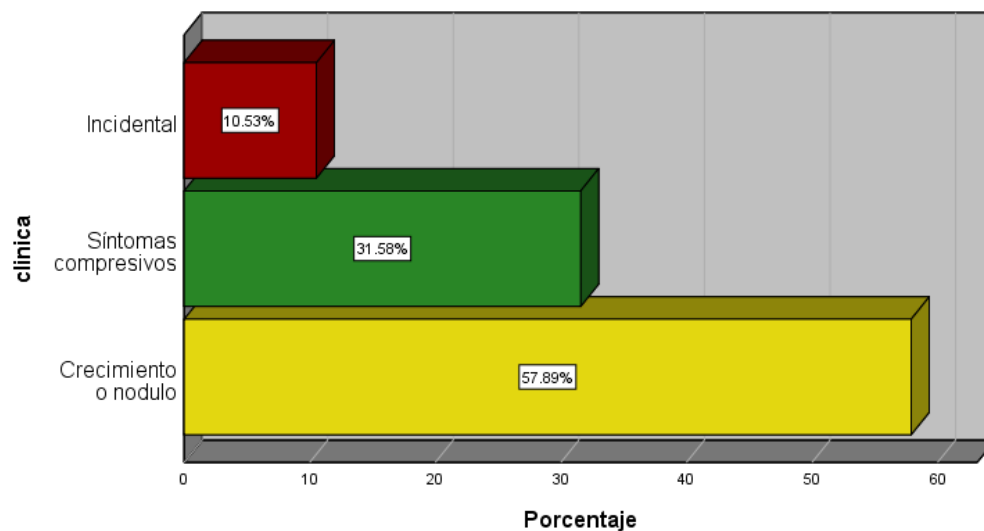
### Presentación clínica

La presentación clínica inicial más común en los pacientes estudiados fue crecimiento en la región anterior de cuello o nódulo en 22 pacientes, representando el 57.9% de los casos. Seguido de síntomas compresivos (disnea, disfagia o disfonía), en el 31.6% y el hallazgo incidental solo fue reportado en el 10.5%. Con una tasa de 1.8 casos incidentales por cada 10 casos de crecimiento en región anterior de cuello o nódulo (ver tabla 13, gráfico 4).

Tabla 13. Presentación clínica inicial de los pacientes del estudio								
	No.	Proporción	Porcentaje	Razón		Tasa	EM	IC
(a) Incidental	4	0.105	10.5	a/b	0.18	1.8	4.96	5.54- 15.46
				a/c	0.33			
(b) Crecimiento anterior cuello o nódulo	22	0.579	57.9	b/a	5.5	55	9.33	48.57-67.2
				b/c	1.8			
(c) Síntomas compresivos	12	0.316	31.6	c/a	3	30	7.53	24.07-39.13
				c/b	0.54			

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Gráfico 4. Presentación clínica al diagnóstico**



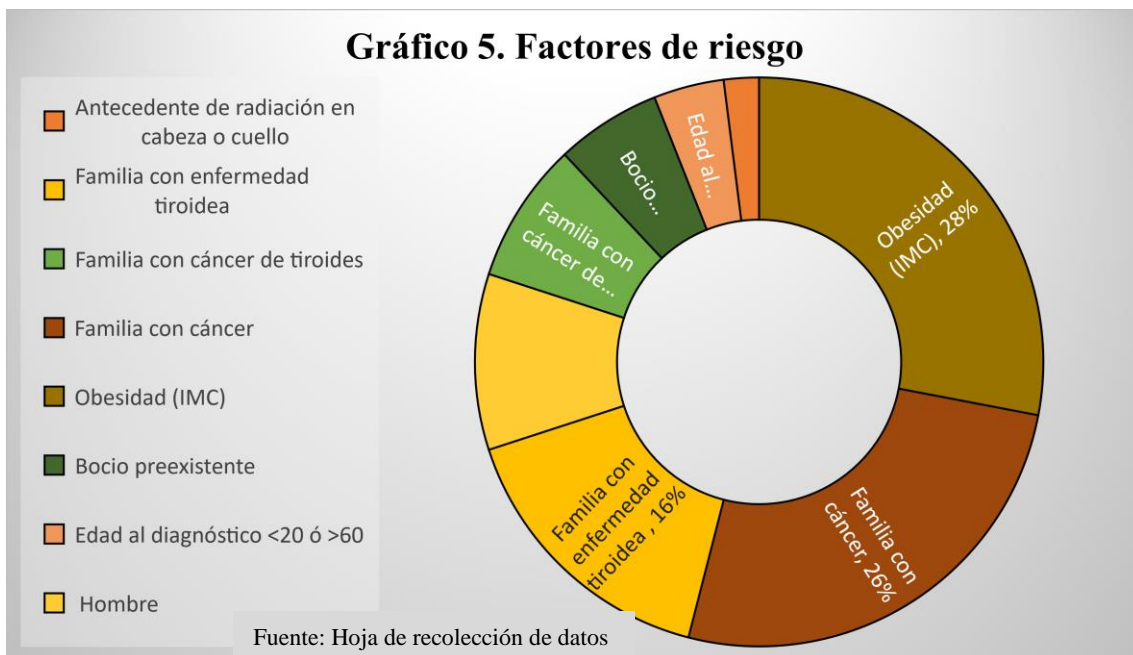
Fuente: Hoja de recolección de datos

### Factores de riesgo

En 29 pacientes se encontró la presencia de factores de riesgo. Siendo los más prevalentes en el estudio obesidad (28%), familiar con cáncer (26%), familiar con enfermedad tiroidea (16%) y género masculino en 10%. El resto de los factores se identificaron en menos del 10%. (ver tabla 14, Gráfico 5).

<b>Tabla 14. Presencia de factores de riesgo en los pacientes del estudio</b>							
	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	29	0.763	76.3	3.2	32	6.89	69.41-83.19
Ausente	9	0.237	23.7	0.31	3.1	6.89	16.81-30.59

Fuente: Hoja de recolección

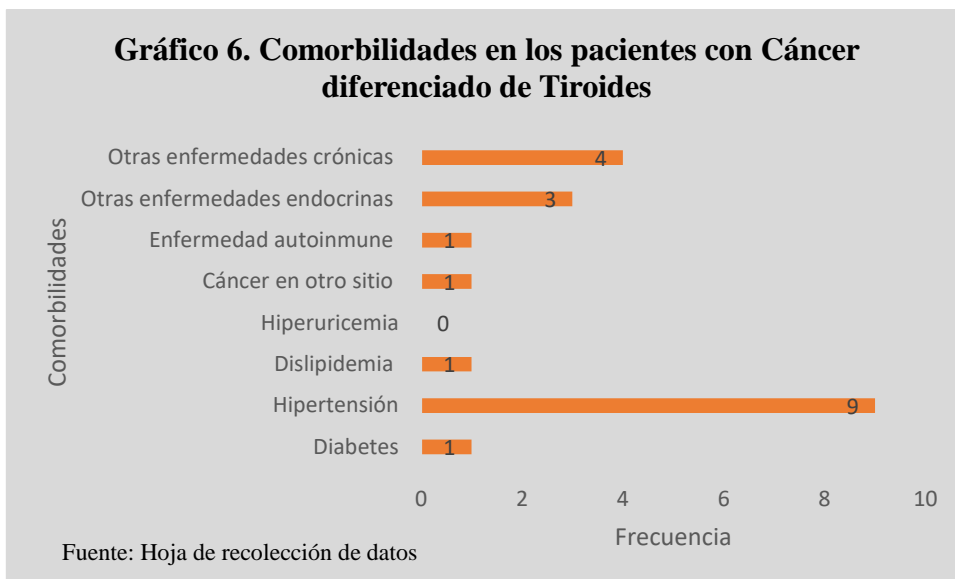


## Comorbilidades

El 42% de los pacientes presentó alguna comorbilidad. Se identificó Hipertensión arterial sistémica en 9 pacientes. Otras enfermedades crónicas en 4 pacientes, representadas por infección por VIH, trasplante renal, depresión y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Otras enfermedades endócrinas en 3 pacientes, dos de éstos con prolactinoma y uno con hipotiroidismo. Hubo un paciente con cáncer en otro sitio, de origen mamario (ver tabla 15, gráfico 6).

	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	16	0.421	42.1	0.72	7.2	8.0	34.1-50.1
Ausente	22	0.579	57.9	1.3	13	8.0	49.9-65.9

Fuente: Hoja de recolección de datos.



### Tratamiento Inicial

El tratamiento inicial en cáncer diferenciado de tiroides incluye una triple terapia con cirugía, dosis ablativa con yodo radiactivo y supresión con levotiroxina.

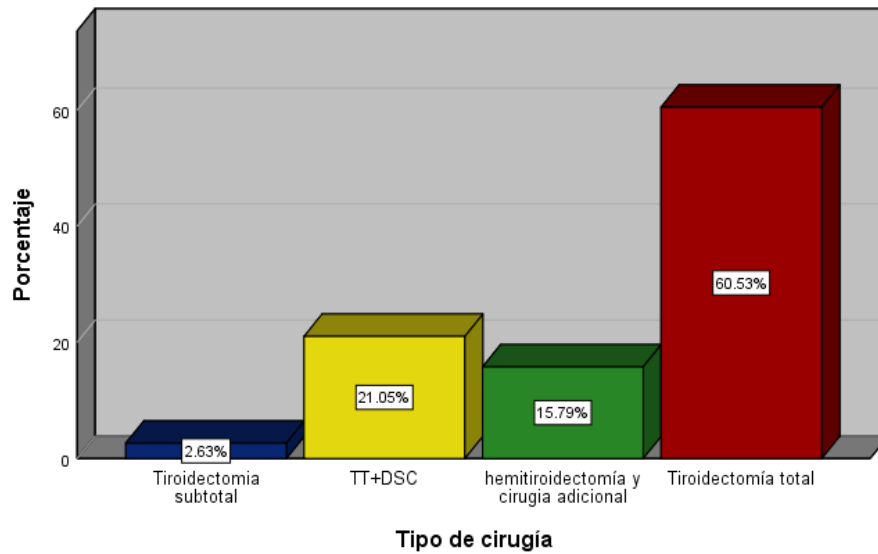
La tiroidectomía total fue la técnica quirúrgica empleada en el 60% de los casos, en el 21% se efectuó tiroidectomía total más disección de cuello y en el 15.8% el tratamiento se realizó en dos tiempos quirúrgicos (ver tabla 16, gráfico 7). La dosis ablativa fue de 100mCi en el 89%, dosis máxima de 200, con una media de  $107.89 \pm 24.73$  (ver tabla 17, gráfico 8).

**Tabla 16. Tratamiento quirúrgico en los pacientes del estudio**

	No.	Proporción	Porcentaje	Razón		Tasa	EM	IC
(a)Tiroidectomía total	23	0.895	60.5%	a/b	23	230	7.92	52.58-68.42
				a/c	2.8	28		
				a/d	3.8	38		
(b)Tiroidectomía subtotal	1	0.053	2.6%	b/a	0.04	0.4	2.58	0.02-5.18
				b/c	0.12	1.2		
				b/d	0.16	1.6		
(c) TT+DSC	8	0.053	21.1%	c/a	0.34	3.4	6.6	14.5-27.7
				c/b	8	80		
				c/d	1.3	13		
(d)Hemitiroidectomía y cirugía adicional	6	0.158	15.8%	d/a	0.26	2.6	5.84	9.96-21.64
				d/b	6	60		
				d/c	0.75	7.5		

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 7. Tratamiento quirúrgico en pacientes del estudio



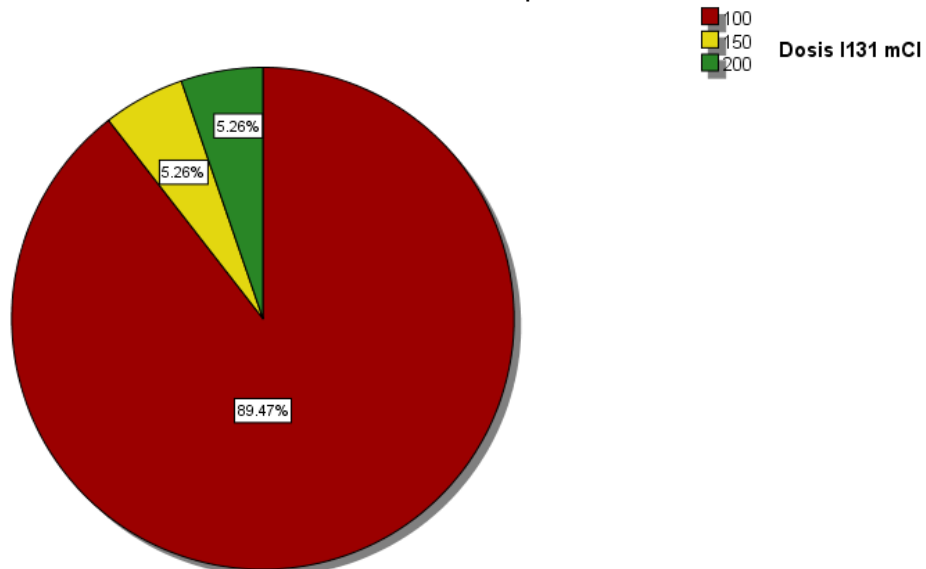
Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 18. Dosis ablativa de Yodo radiactivo (mCi)

No	Media	Mediana	DE	Varianza	Mínimo	Máximo
38	107.89	100	24.732	611.664	100	200

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 8. Dosis ablativa de Yodo 131 de los pacientes del estudio



Fuente: Hoja de recolección de datos.

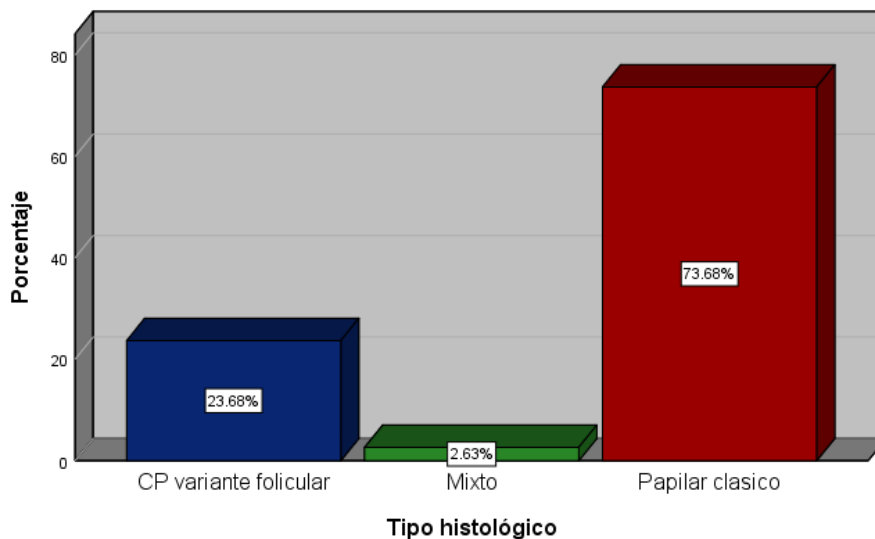
## Características histopatológicas

El 100% de los pacientes se concentraron en 3 tipos histológicos: papilar clásico 73%, papilar variante folicular 23.6% y mixto 2.6% (ver tabla 19, gráfico 9). La media del diámetro mayor del tumor fue de  $2.32 \pm 1.4$  cm. En el 89% de los casos el tamaño fue  $\leq 4$  cm (ver tabla 20, gráfico 10).

	No	Proporción	%	Razón		Tasa	EM	IC
				a/b	a/c			
a) Cáncer Papilar (CP) clásico.	28	0.736	73.68	3.1	28	31	7.14	66.54-80.82
b) CP variante folicular.	9	0.236	23.68	0.32	9	3.2	6.89	16.79-30.57
c) Mixto (%).	1	0.026	2.63	0.03	1	0.3	2.59	0.04-5.22
				0.11	1	1.1		

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 9. Variante histológica de los pacientes del estudio

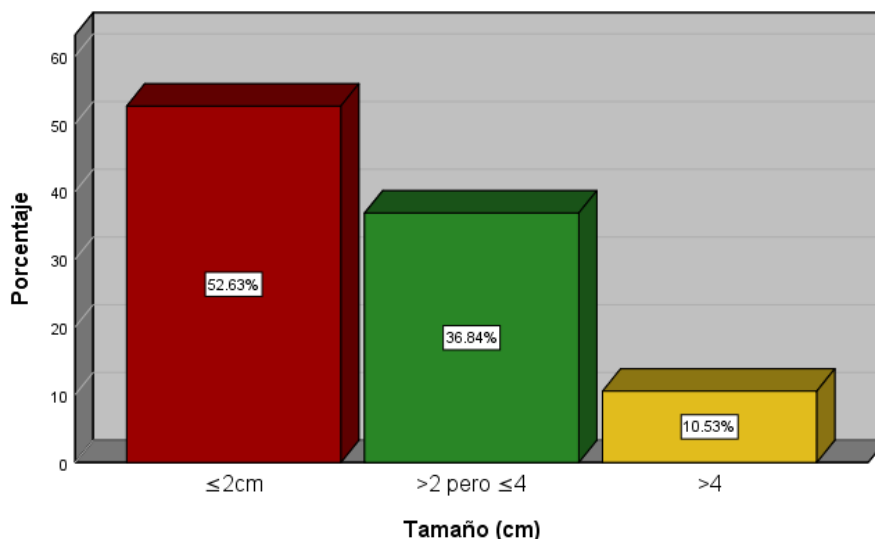


Fuente: Hoja de recolección de datos.

No	Media	Mediana	DE	Varianza	Mínimo	Máximo
38	2.324	2.0	1.4087	1.985	0.7	6.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 10. Diametro mayor del tumor



Fuente: Hoja de recolección de datos.

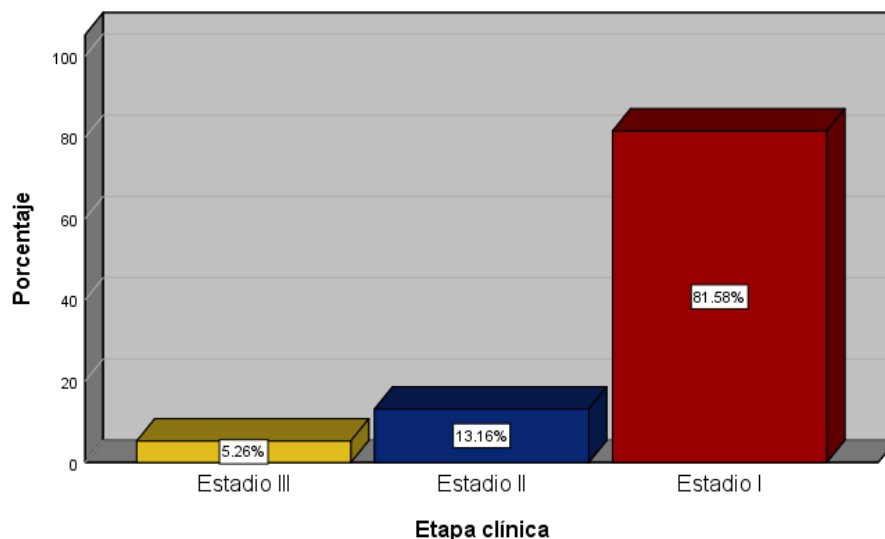
**Sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer/ Tumor, Ganglio, Metástasis (AJCC/TNM) 8va Ed.**

Cuando se estadifico a los pacientes por el riesgo de mortalidad según la AJCC/TNM 8va edición el 81.6% fue estadio I, 13.2% estadio II y 5.3% estadio III, ninguno fue estadio IV porque solo fue riesgo de recurrencia intermedio.

Tabla 21. Estadio clínico según la AJCC/TNM 8va Ed.								
	No.	Proporción	Porcentaje	Razón		Tasa	EM	IC
a) Estadio I	31	0.816	81.6%	a/b	6.2	62	6.28	75.32-87.88
				a/c	15.5	155		
b) Estadio II	5	0.132	13.2%	b/a	0.16	1.6	5.49	7.71-18.89
				b/c	2.5	25		
c) Estadio III	2	0.053	5.3%	c/a	0.06	0.6	3.6	1.7-8.9
				c/b	0.4	4		
d) Estadio IV	0	0	0%	d/x	0	0	0	0

Fuente: Hoja de recolección

Gráfico 11. Etapa clínica TNM 8va ed. de los pacientes del estudio



Fuente: Hoja de recolección de datos

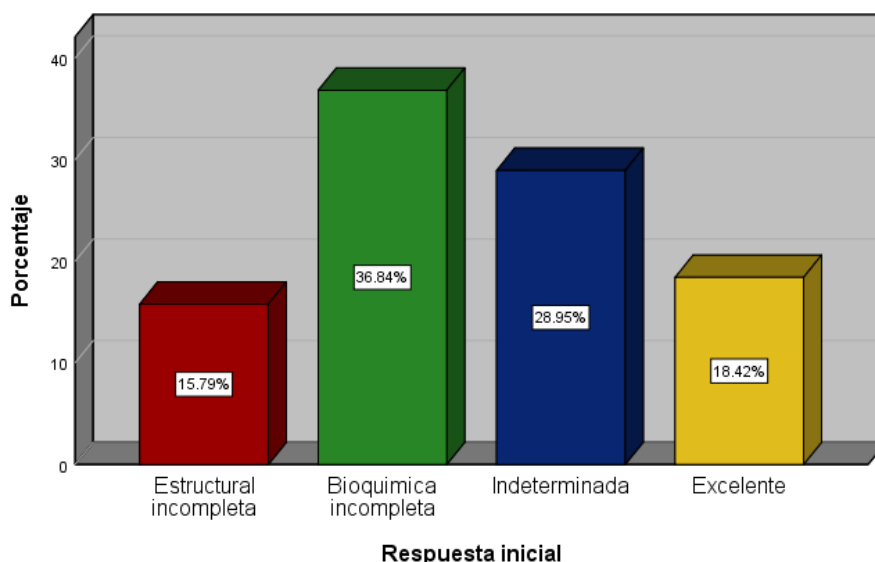
### Respuesta al tratamiento inicial

Posterior al tratamiento quirúrgico y la terapia con yodo radiactivo, se determinó la respuesta inicial de con base en los resultados de tiroglobulina suprimida y/o estimulada, así como con los estudios de imagen. Se encontró una respuesta excelente en el 18.4%; indeterminada en 28.9%, bioquímica incompleta en 36.8% y estructural incompleta en 15.8%.

	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
a) Estructural	6	0.158	15.8	a/b	0.42	4.2	5.91-9.89-21.71
				a/c	0.54	5.4	
				a/d	0.85	8.5	
b) Bioquímica incompleta	14	0.368	36.8	b/a	2.3	23	7.82-28.98-44.62
				b/c	1.27	12.7	
				b/d	2	20	
c) Indeterminada	11	0.289	28.9	c/a	1.83	18.3	7.35-21.55-36.25
				c/b	0.78	7.8	
				c/d	1.57	15.7	
d) Excelente	7	0.184	18.4	d/a	1.16	11.6	6.28-12.12-24.68
				d/b	0.5	5	
				d/c	0.63	6.3	

Fuente: Hoja de recolección

Gráfico 12. Respuesta al tratamiento inicial de los pacientes del estudio



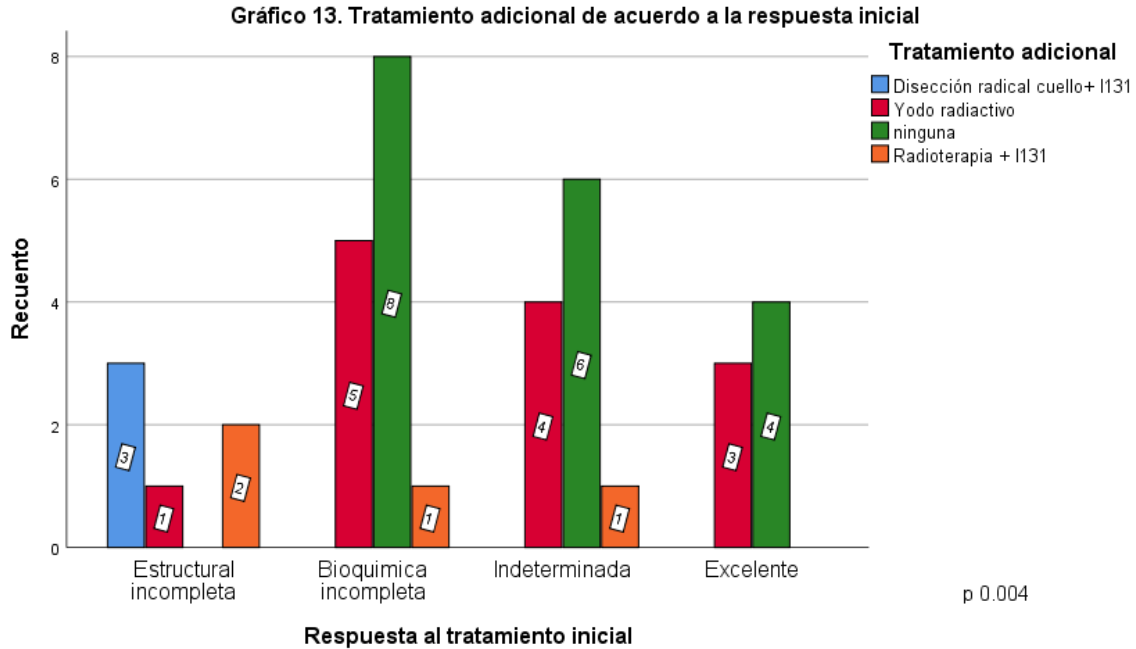
Fuente: Hoja de recolección de datos

### Tratamiento adicional

Todos pacientes con respuesta estructural incompleta requirieron tratamiento adicional con yodo radiactivo, radioterapia o disección de cuello. A diferencia de los pacientes con respuesta excelente, donde solo 3 de los 7 pacientes (42.8%), requirió dosis terapéutica de I131 (ver tabla 23, gráfico 13). La media de dosis acumulada de radioyodo fue de 207.53 mCi, con un mínimo de 100 mCi y máximo de 750 mCi (ver tabla 24, gráfico 14).

	No.	Proporción	Porcentaje	Razón		Tasa	EM	IC
a) Radioterapia + I131	4	0.105	10.5	a/b	1.33	13.3	4.97	5.53-15.47
				a/c	0.30	3.0		
				a/d	0.22	2.2		
b) Disección radical cuello+I131	3	0.079	7.9	b/a	0.75	7.5	4.37	3.53-12.27
				b/c	0.23	2.3		
				b/d	0.16	1.6		
c) Yodo radiactivo	13	0.342	34.2	c/a	3.25	32.5	7.69	26.51-41.89
				c/b	4.33	43.3		
				c/d	0.72	7.2		
d) Ninguno	18	0.474	47.4	d/a	4.5	45	8.1	39.3-55.5
				d/b	6	60		
				d/c	1.38	13.8		

Fuente: Hoja de recolección

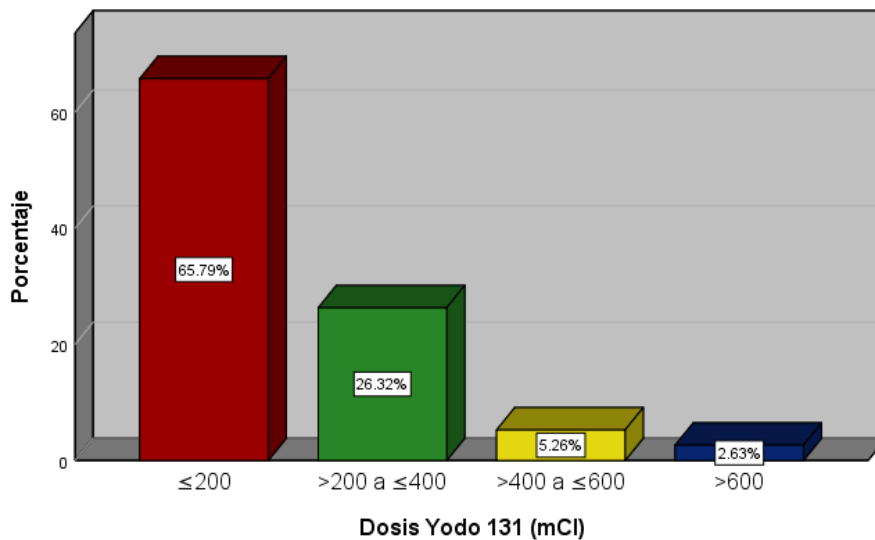


Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Tabla 24. Dosis acumulada de radioyodo (mCI)**

No	Media	Mediana	DE	Varianza	Minimo	Máximo
38	207.53	118	149.724	22417.391	100	750

**Gráfico 14. Dosis acumulada de Yodo radiactivo al final del seguimiento**



Fuente: Hoja de recolección de datos.

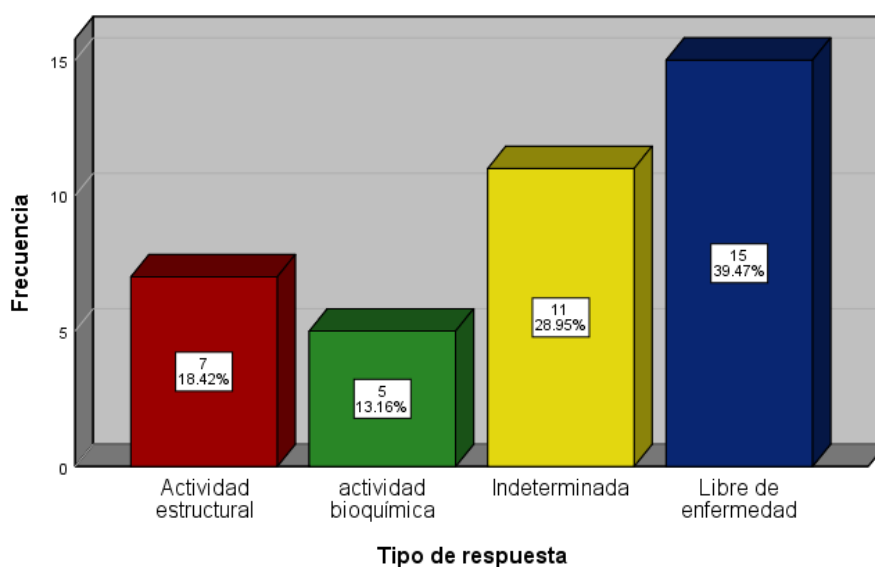
## Respuesta al tratamiento en el último seguimiento

De acuerdo con la evaluación dinámica de riesgo los pacientes de este estudio mostraron una actividad estructural en el 18.42%, actividad bioquímica en 13.16%, indeterminada en el 28.95% y libre de enfermedad en el 39.47% durante el último seguimiento. Con una tasa de 4.6 casos con respuesta estructural por cada 10 libres de enfermedad. (Tabla 25, gráfico 15).

	No.	Proporción	Porcentaje	Razón		Tasa	EM	IC
a) Actividad estructural	7	0.184	18.42	a/b	1.4	14	6.28	12.14-24.7
				a/c	0.63	6.3		
				a/d	0.46	4.6		
b) Actividad bioquímica	5	0.131	13.16	b/a	0.71	7.1	5.48	7.68-18.64
				b/c	0.45	4.5		
				b/d	0.33	3.3		
c) Indeterminada	11	0.289	28.95	c/a	1.5	15	7.35	21.6-36.3
				c/b	2.2	22		
				c/d	0.73	7.3		
d) Libre de enfermedad	15	0.394	39.47	d/a	2.14	21.4	7.92	31.55-47.39
				d/b	3	30		
				d/c	1.36	13.6		

Fuente: Hoja de recolección

Gráfico 15. Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio

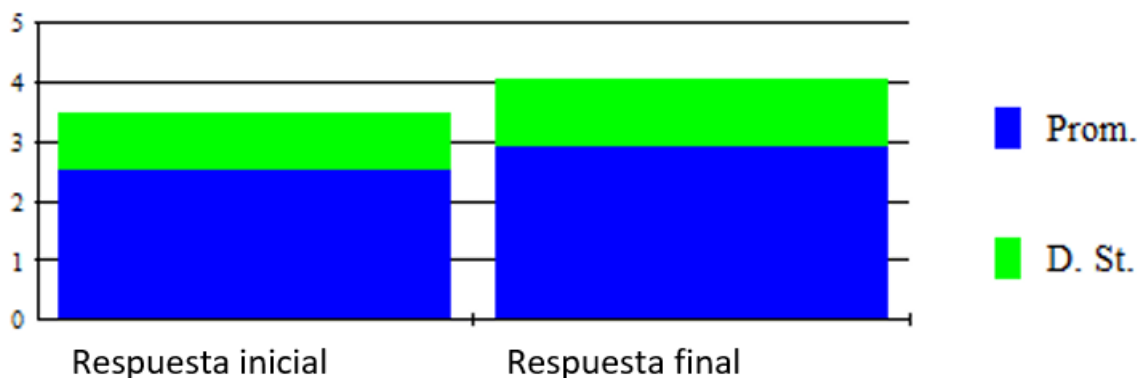


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se encontró una diferencia significativa ( $p= 0.0093$ ), entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la ATA (tabla 26, gráfico 16).

Tabla 26. Diferencias entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento.				
	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
Respuesta inicial (muestra 1)	2.5	0.9795	0.1589	38
Respuesta final (muestra 2)	2.8947	1.134	0.184	38
Diferencias	0.3947	0.8865	0.1438	38

**Gráfico 16. Diferencias entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento.**



Fuente: Hoja de recolección de datos

Los resultados de la correlación entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento fueron altas, con un valor  $Rho_{(36)} = 0.72$   $p= 0.000$ . (ver tabla 26, gráfico 17)

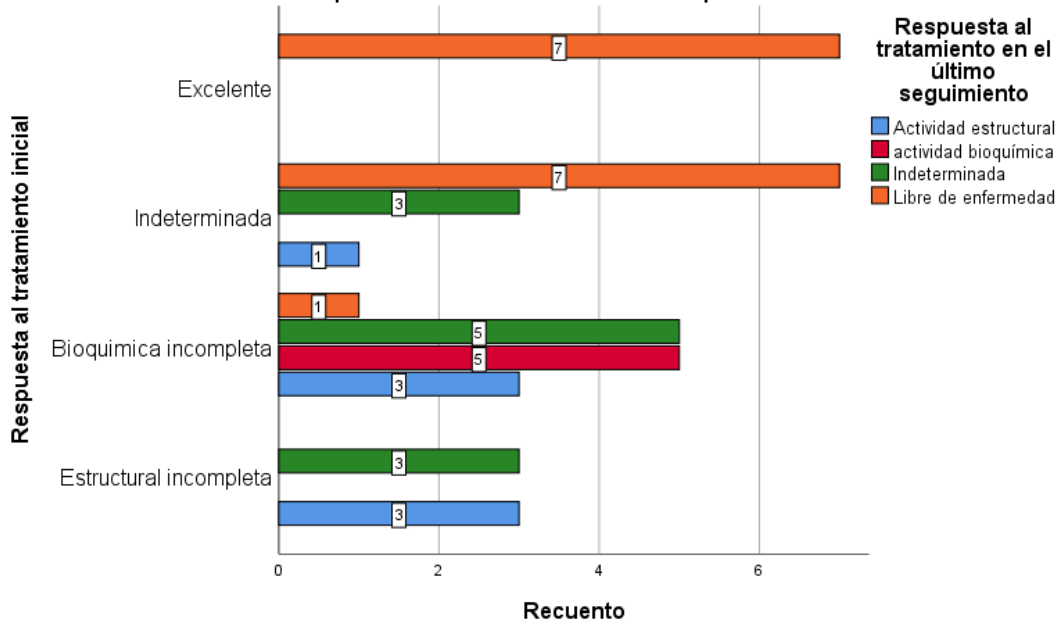
Tabla 26. Correlación entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento

	Respuesta al tratamiento inicial de los pacientes del estudio	de	Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio
Rho de Spearman	Respuesta al tratamiento inicial de los pacientes del estudio	Coefficiente de correlación	1.000
		Sig. (bilateral)	.720**
		N	38
	Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio	Coefficiente de correlación	1.000
		Sig. (bilateral)	.720**
		N	38

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 17. Respuesta inicial en relación con la respuesta final al tratamiento



Fuente: Hoja de recolección de datos.

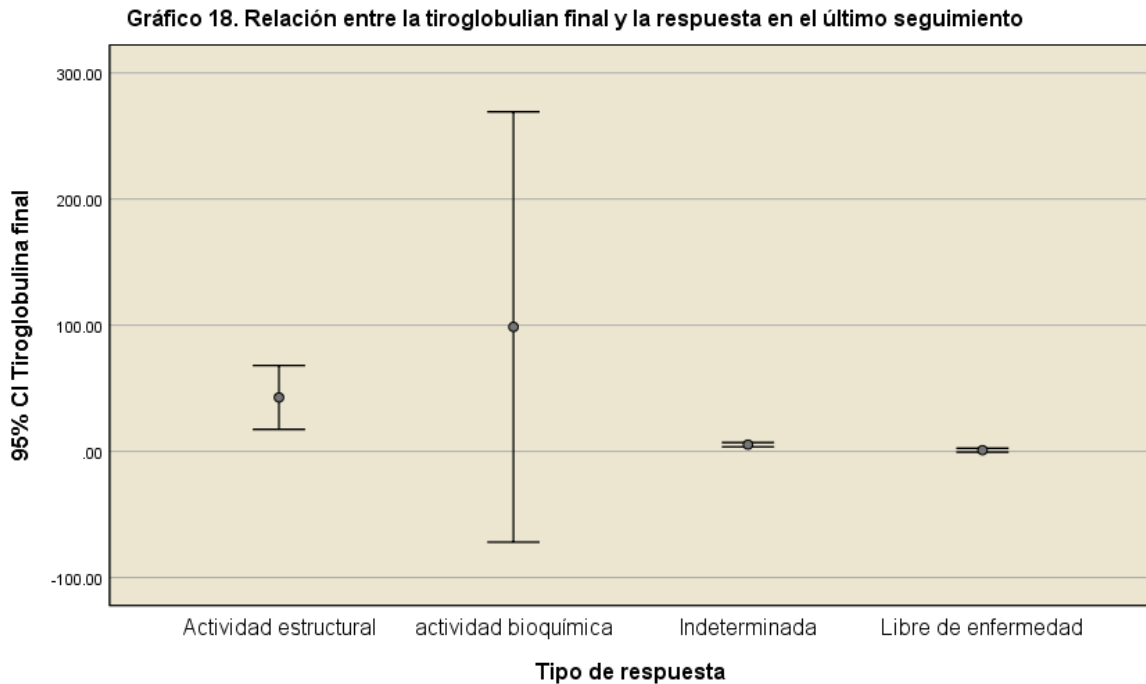
Y la correlación entre la respuesta en el último seguimiento y la tiroglobulina final fue baja, con un valor  $r_{(36)} -0.40$   $p=0.011$  (tabla 27 y gráfico 18).

**Tabla 27. Correlación entre la respuesta en el último seguimiento y la tiroglobulina final.**

		Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio	Tiroglobulina final de los pacientes del estudio
Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio	Correlación de Pearson	1	-.409*
	Sig. (bilateral)		.011
	N	38	38
Tiroglobulina final de los pacientes del estudio	Correlación de Pearson	-.409*	1
	Sig. (bilateral)	.011	
	N	38	38

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

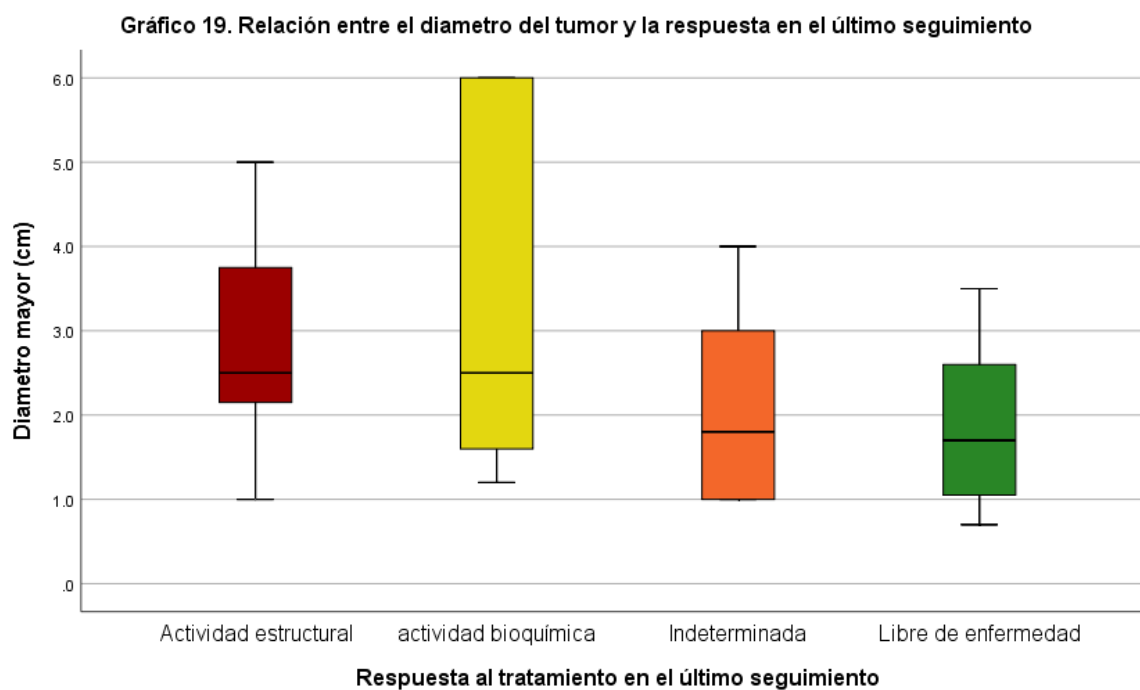
Los resultados de la correlación entre el diámetro del tumor y la respuesta en el último seguimiento fueron bajas, con un valor  $r_{(36)} = -.357$ ,  $p = .028$ . (ver tabla 28 y gráfico 19).

**Tabla 28. Relación entre el diámetro mayor del tumor y la respuesta al final del seguimiento.**

		Diámetro mayor del tumor de los pacientes del estudio	Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio
Diámetro mayor del tumor de los pacientes del estudio	Correlación de Pearson	1	-.357*
	Sig. (bilateral)		.028
	N	38	38
Respuesta al tratamiento en el último seguimiento de los pacientes del estudio	Correlación de Pearson	-.357*	1
	Sig. (bilateral)	.028	
	N	38	38

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

## 6. Discusión

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común, presenta altas tasas de supervivencia, pero alta comorbilidad por recaída o persistencia (1). Es necesario conocer la respuesta inicial al tratamiento ya que el 77% de las recidivas se descubren durante los primeros 5 años tras la cirugía (5). La estimación de riesgo se actualiza continuamente en función de los datos generados durante las visitas de seguimiento. Con este enfoque dinámico, una proporción importante de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, cuya estadificación inicial reveló un alto riesgo de enfermedad persistente o recurrente, en algún momento pueden ser reclasificados como de menor riesgo y pasar a un programa de vigilancia menos intensivo (3).

El servicio de endocrinología de la UMAE HE Gral. De división Manuel Avila Camacho, IMSS es un centro de concentración de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, donde se cuenta con la mayoría de las herramientas necesarias para el seguimiento de estos pacientes, se desconoce si el tratamiento integral está generando las respuestas tanto inicial como en el seguimiento reportadas en la literatura y si existen diferencias en ellas. Con lo anterior se justificó la realización del siguiente estudio.

Fueron seleccionados pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio, posterior al tratamiento quirúrgico y dosis ablativa con yodo radiactivo. Se excluyeron los pacientes con bajo riesgo de recurrencia, ya que en estos pacientes el tratamiento inicial puede ser menos intensivo, incluso solo con vigilancia o lobectomía y los estándares de seguimiento aún no están bien establecidos (41). Al igual, no se incluyó a los pacientes con riesgo alto debido a que estos pacientes requieren estudios como la tomografía por emisión de positrones en 18F-fluorodesoxiglucosa, no disponible en la unidad.

La muestra final fue de 38 pacientes que cumplieron con los criterios de selección para el estudio, en cuanto a las características demográficas el 87% fueron mujeres, con una tasa estimada de 1.5 hombres por cada 10 mujeres. La media de edad fue de  $49.68 \pm 11.43$  años. Estos resultados fueron similares a los reportados por Pitoia F, et al. en 2018 en donde reportaron el 85% (289) como género femenino, con una media de edad de  $46 \pm 15.4$  años.

Cano y colaboradores en 2014 reportaron un porcentaje discretamente menor 74.3%, pero la media de edad siguió dentro de la cuarta década de la vida  $43.4 \pm 14.1$ .

Los pacientes tuvieron una media de seguimiento desde el diagnóstico hasta el último seguimiento de  $67 \pm 34$  meses, lo que equivale a  $5.5 \pm 2.8$  años, con un máximo de 15 años. En el estudio de Tulltle y colaboradores realizados en 2010, su media de seguimiento fue mayor con  $8 \pm 3$  años, con un máximo también de 15 años, al igual que Cano en 2018 que reportó un tiempo medio de seguimiento de  $93 \pm 55.8$  meses.

Generalmente el carcinoma bien diferenciado de tiroides se manifiesta por la presencia de nódulo en cuello (glándula tiroides y/o crecimiento ganglionar cervical) y en raras ocasiones fuera de estos sitios (11). En este estudio el crecimiento o nódulo en cuello se presentó en el 57.9% de los casos, de manera incidental se reportaron 10.5% y los síntomas compresivos en 31.6% mayor a lo reportado en otras series, sin embargo, puede atribuirse al riesgo de recurrencia intermedio establecido.

En el estudio se encontró que el 76% de los pacientes presentaron algún factor de riesgo de malignidad o factor de peor pronóstico (1,9,10). Siendo los más prevalentes en el estudio obesidad (28%), familiar con cáncer (26%), familiar con enfermedad tiroidea (16%) y género masculino en 10%. De los factores más importantes como el antecedente de radiación o familiar con cáncer de tiroides, se reportaron 2% y 8%, respectivamente.

El 42% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad, destacando hipertensión arterial sistémica con un 23%. Sin embargo, el contar con comorbilidades no se asoció con persistencia de enfermedad (OR 1.05 IC 0.63- 1.77).

En un estudio realizado en 2018 (31), que incluía pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, sin especificar el riesgo de recurrencia inicial, encontraron que se realizó tiroidectomía total en el 79.3%, lobectomía en 20.7%, dentro de los cuales se realizó resección de ganglios linfáticos en el 33.8%. En comparación con este estudio en el que se realizó tiroidectomía total (TT) en un 60.5%, TT más disección ganglionar de cuello en el 21.1%, hemitiroidectomía con cirugía adicional en el 15.8%. Se presentó un caso de tiroidectomía subtotal. No se encontraron casos de lobectomía, debido a que fue uno de los criterios de exclusión para este estudio.

En cuanto al tratamiento con yodo radiactivo como dosis ablativa, definiéndola como aquella que se administra posterior al tratamiento quirúrgico con el fin de eliminar el remanente de tejido tiroideo normal, asegurando niveles de tiroglobulina indetectables. Se encontró una media de  $107 \pm 24.73$  mCi, otros estudios reportaron medias de  $93.0 \pm 26.0$  (39) y  $132 \pm 72$  mCi(35), destacando que en el primer estudio el 50% de su población fueron pacientes con riesgo de recurrencia bajo, no así en el segundo estudio donde el riesgo bajo fue únicamente del 23%. Además de que el 50% de su población era de riesgo de recurrencia intermedio siendo más comparable con este estudio.

De manera similar que en otras series (35, 38, 39, 40) el cáncer papilar de tiroides fue el subtipo más común en el 97% de los casos, de estos la variante clásica se encontró en el 73% y la variante folicular en el 23%, en comparación a lo reportado por Cano-Palomares, A. et al. en 2018 con 51.7 y 26.1% respectivamente. El cáncer diferenciado de tiroides con componente folicular y papilar se presentó en menos del 3%. No se encontraron pacientes con carcinoma de tiroides folicular.

En el estudio de Shen y colaboradores en 2017 (39), la media del tumor fue de  $2.7 \pm 1.2$  y aquellos con carcinoma de tiroides folicular (CFT) tuvieron un tamaño mayor en comparación con los pacientes con carcinoma papilar de tiroides (CPT) ( $3.5 \pm 1.6$  vs  $2.6 \pm 1.2$  cm,  $p < 0.000$ ). En este estudio, la media fue de  $2.32 \pm 1.4$  cm, similar a los pacientes del grupo con CPT, recordando que el 97% de nuestra población correspondía a este subtipo.

Se encontró una relación inversa entre el tamaño de tumor y la respuesta en el último seguimiento, de baja intensidad  $r = -0.357$ ,  $p = 0.028$ . Es decir, mientras mayor sea el diámetro del tumor, menor probabilidad de tener una respuesta final libre de enfermedad.

El 81.6% de la población de estudio fue clasificado en estadio clínico I según la AJCC/TNM 8va ed., el porcentaje restante fue para estadio II con un 13% y estadio III 5.3%, no se registró ningún paciente con estadio IV debido a que se incluyeron solo pacientes con riesgo intermedio de recurrencia en los cuales no existen metástasis a distancia al momento del diagnóstico. En el estudio de Pitoia y Schmidt (38), el estadio clínico I se encontró en el 72%, estadio II en el 19%, estadio III en el 4% y IV en el 5%. Shen y col. Encontraron un estadio I en el 67%, estadio II en 17.7%, estadio III en 3.4% y estadio IV en 11.5%. En estos dos estudios el mayor porcentaje de su población pertenecían a riesgo bajo. Observando un

cambio en el trabajo de Tuttle, et. al. (35) donde la muestra incluyo mayor número de pacientes con riesgo alto e intermedio, presentando un estadio I en el 48%, estadio II en el 12%, estadio III en 15% y estadio IV 25%.

Actualmente se encuentra incorporada en las guías ATA una evaluación dinámica de riesgo (EDR), según la cual se clasifican los pacientes en cuatro categorías de acuerdo con la repuesta al tratamiento, y debe basarse principalmente en estudios de imagen, tiroglobulina sérica y anticuerpos anti-tiroglobulina a los 6-18 meses de la terapia inicial. En este estudio el se encontró una respuesta excelente en el 18.4%; indeterminada en 28.9%, bioquímica incompleta en 36.8% y estructural incompleta en 15.8%. Tuttle, et al. 2010 incluyeron 294 pacientes con riesgo de recurrencia intermedio de acuerdo con ATA representando el 50% de su población. De estos la respuesta inicial al tratamiento fue 57% (166) sin evidencia de enfermedad, 22% (64) actividad bioquímica, 19% (56) actividad estructural y 2% (5) enfermedad recurrente. Pitoia F y Schmidt A. en 2018 incluyeron 83 pacientes con riesgo intermedio representando el 24.4% de su población. De estos la respuesta inicial al tratamiento fue de 24% (20) excelente, 17% (14) bioquímica incompleta, 29% (24) estructural incompleta y 30% (25) indeterminada.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.004$ ), entre el tratamiento que recibieron los pacientes con respuesta estructural incompleta y los pacientes con respuesta excelente. El 47.4% de los casos no requirió terapia adicional, ubicados en los grupos de respuesta bioquímica incompleta, indeterminada y excelente, con un 21%, 15.7% y 10.5% respectivamente.

La media de dosis acumulada de radioyodo fue de  $207.53 \pm 149$  mCi, con un mínimo de 100 mCi y máximo de 750 mCi. En comparación con Pitoia F y Schmidt A. que en 2018 reportaron una media de  $580 \pm 420$  mCi, otros estudios no reportan las terapias adicionales. De hecho, los mencionan entre los como limitaciones del estudio.

Al final del seguimiento un 39.47% de los pacientes terminaron libres de enfermedad, 28.95% con respuesta indeterminada, el 18.42% con actividad estructural y el 13% restante con actividad bioquímica. En otros estudios se observa que los pacientes con riesgo de recurrencia intermedio logran respuesta excelente en 60% de los casos, bioquímica incompleta 15 a 20%, estructural incompleta en 20% e indeterminada en  $<5\%$ .

Analizando cada brazo de pacientes los que iniciaron con respuesta estructural incompleta, un 50% persistió con actividad estructural y el otro 50% cambio a una respuesta indeterminada. En el grupo que inicio con actividad bioquímica se presentaron la mayoría de los cambios, ya que el 21.3% paso a actividad estructural, el 35.7% se mantuvo con actividad bioquímica, y 3 de ellos no solo se mantuvieron en esta categoría, sino que incrementaron su valor de tiroglobulina con predicción a una probable transformación a riesgo alto. En aquellos que iniciaron con una respuesta indeterminada el 63.6% migro a una respuesta libre de enfermedad y 9.1% a actividad estructural, el 27.3% restante se mantuvo con respuesta indeterminada. Y, por último, se evidencio que los pacientes que iniciaron con una respuesta excelente el 100% se mantuvo libre de enfermedad durante el seguimiento.

En el estudio de Pitoia F y Schmidt A (38), los pacientes con respuesta estructural incompleta al final del seguimiento 54 % continuaron con actividad estructural, 8.5% actividad bioquímica, 29% indeterminada y 8.5% excelente. De los pacientes con respuesta inicial bioquímica incompleta al final del seguimiento 7% migro a actividad estructural, 21.5% a indeterminada y 28.5% con excelente, el resto se mantuvo en actividad bioquímica persistente 43%. Pacientes que iniciaron con respuesta indeterminada, al final 20% pasaron a actividad estructural, 4% actividad bioquímica y 28% a libres de enfermedad, un 48% se mantuvo con respuesta indeterminada. Y finalmente, los pacientes que iniciaron con respuesta excelente el 100% se mantuvo libre de enfermedad.

Por último, se realizó una comparación entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento encontrando que estas son diferentes estadísticamente ( $p=0.0093$ ). Se encontró una relación directa entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento, de alta intensidad  $Rho .72$ ,  $p=.000$ . Es decir, mientras mejor se la respuesta inicial, mayor probabilidad de tener una respuesta final libre de enfermedad.

Como ocurre con todos los estudios retrospectivos, los datos tienen varias limitaciones importantes. A pesar de que la media de seguimiento fue de 5.5 años, se necesitan estudios más prolongados para evaluar el riesgo de recurrencia tardía. Es probable que un pequeño número de los pacientes clasificados en el estudio como libres de enfermedad puedan desarrollar enfermedad recurrente clínicamente significativa en los próximos años. De hecho, la literatura reporta que los pocos pacientes que recurrieron después de mostrar una respuesta

excelente a la terapia inicial manifestaron enfermedad clínicamente evidente en los 4 y 11 años después de la terapia inicial. También la exclusión de pacientes más jóvenes o con anticuerpos positivos.

Al finalizar el estudio surgen las siguientes interrogantes: la supervivencia en estos pacientes, ya que por el tipo de selección de muestra esta no se puede definir. Además, no se determinó si existieron complicaciones del tratamiento adicional, tanto al tratamiento quirúrgico como la terapia con yodo, la influencia de mutaciones genéticas que confieren mayor agresividad al tumor y por lo tanto mayor riesgo de recurrencia y persistencia.

## **7. Conclusiones**

De acuerdo con los resultados encontrados se concluye que en la población de este estudio la presentación clínica fue más agresiva probablemente por deberse a un riesgo de recurrencia intermedio. Además, se observó que mientras mayor sea el diámetro del tumor, menor probabilidad de tener una respuesta final libre de enfermedad. Al igual que en otros estudios la mayoría de los pacientes se encontraron en estadio I de la AJCC/TNM. Los pacientes con respuesta estructural incompleta reciben un tratamiento más invasivo en comparación con los pacientes con respuesta excelente, recalcar que otros estudios no mencionan la terapia adicional en los pacientes. Finalmente, hubo una diferencia entre la respuesta inicial y la respuesta en el último seguimiento, y mientras mejor se la respuesta inicial, mayor será la probabilidad de tener una respuesta final libre de enfermedad.

## 8. Bibliografía

1. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S150–60.
2. Sources D, Selection S, Extraction D, Outcomes M. Screening for Thyroid Cancer. *JAMA.* 2017;317(18):1888–903.
3. 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):1–133.
4. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1–9.
5. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet.* 2016;388:2783–95.
6. The Global Cancer Observatory. Globocan 2020: México. *Int Agency Res Cancer.* 2020;929:29–30.
7. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6467–77.
8. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid.* 2016;26(1):150–5.
9. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: State of the art. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1292):1–18.
10. García MG, Takahashi AML, Huerta FJG, Aslan ZAT. Cáncer diferenciado de

tiroides: Una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gac Med Mex.* 2014;150:65–77.

11. Consejo de Salubridad. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Tumor Maligno de Tiroides. Catálogo Maest Guías Práctica Clínica. 2009;1–59.
12. Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim J, et al. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2021;1–21.
13. Sollini M, Cozzi L, Chiti A, Kirienko M. Texture analysis and machine learning to characterize suspected thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Where do we stand? *Eur J Radiol.* 2018;99:1–8.
14. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules—indications, procedures and interpretation. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:353–9.
15. Asa SL. The evolution of differentiated thyroid cancer. *Pathology.* 2017;49(3):229–37.
16. Kakarmath S, Heller HT, Alexander CA, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA, et al. of RAS-Positive Versus BRAF-Positive Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4938–44.
17. Jin M, Song DE, Ahn J, Song E, Lee YM, Sung TY, et al. Genetic profiles of aggressive variants of Papillary thyroid carcinomas. *Cancers (Basel).* 2021;13(892):1–11.
18. Yip L, Sosa JA. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Surg.* 2016;151(7):663–70.
19. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med [Internet].* 2016 Sep 15;375(11):1054–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1501993>
20. Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Aggressive variants of papillary thyroid

microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: A population-level analysis. *Thyroid*. 2013;23(10):1305–11.

21. Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Markers Involved in Tumorigenesis of Thyroid Carcinoma: Focus on Aggressive Histotypes. *Cytogenet Genome Res*. 2016;150:194–207.
22. Eskandari S, Loo DDF, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na<sup>+</sup> / I<sup>-</sup> symporter - Mechanism , stoichiometry , and specificity. *J Biol Chem*. 1997;272(43):27230–8.
23. De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-iodide treatment: From molecular aspects to the clinical view. *Cancers (Basel)*. 2021;13(995):1–21.
24. Campennì A, Barbaro D, Guzzo M, Capocchetti F, Giovanella L. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life – practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine*. 2020;280–91.
25. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67:93–9.
26. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the Management of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Endocr Rev*. 2017;38(4):351–78.
27. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: From detection to final follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):4087–100.
28. Sapuppo G, Palermo F, Russo M, Tavarelli M, Masucci R, Squatrito S, et al. Latero-cervical lymph node metastases (N1b) represent an additional risk factor for papillary thyroid cancer outcome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1355–63.
29. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125:111–20.
30. Medina-Ornelas S, García-Pérez F, Granados-García M. Impacto de la medicina

nuclear en el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Gac Med Mex.* 2018;154:509–19.

31. Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Haymart MR. Treatment-Free Survival in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2720–7.
32. Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, Batisse-lignier M, Aubert B. Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Reduction Index Predict Excellent Response in Differentiated Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3462–72.
33. Kreissl MC, Janssen MJR, Nagarajah J. Current Treatment Strategies in Metastasized Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(1):9–15.
34. Gray JL, Singh G, Uttley L, Balasubramanian SP. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer—Where is the evidence? *Endocrine.* 2018;62:26–33.
35. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association S. *Thyroid.* 2010;20(12):1341–9.
36. Romero Lluch A, Dueñas Disotuar S, Navarro González E. Follow-up of differentiated thyroid cancer after surgery. *Cirugía Andaluza.* 2020;31(3):270–81.
37. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):538–51.
38. Pitoia F, Schmidt A. La respuesta excelente al tratamiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se mantiene a lo largo del seguimiento independientemente del riesgo de recurrencia inicial TT - Excellent response to treatment in patients with differentiated thyroi. *Rev argent endocrinol metab.* 2019;56(1):40–9.
39. Shen FC, Hsieh CJ, Huang IC, Chang YH, Wang PW. Dynamic risk estimates of outcome in Chinese patients with well-differentiated thyroid cancer after Total

thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation. *Thyroid*. 2017;27(4):531–6.

40. Cano-Palomares A, Castells I, Capel I, Bella MR, Barcons S, Serrano A, et al. Response to initial therapy of differentiated thyroid cancer predicts the long-term outcome better than classical risk stratification systems. *Int J Endocrinol*. 2014;2014(February).
41. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle RM. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:112–9.

## 9. Anexos

### Anexo 1

<b>Clasificación TNM 8va edición</b>
T nos habla del tamaño del tumor, existiendo:
• TX: tumor que no puede ser evaluado.
• T0: sin evidencia de tumor primario.
• T1: tumores de menor o igual a 2 cm en sus ejes más largos, tumor limitado a la tiroides.
o T1a: Tumor de menor o igual a 1cm en sus ejes más largos, tumor limitado a la tiroides.
o T1b: Tumor de más de 1 cm, pero menor o igual a 2 cm en sus ejes más largos, tumor limitado a la tiroides.
• T2: Tumor de más de 2 cm, pero menor o igual a 4 cm en sus ejes mayores, limitado a la tiroides
• T3: Tumor de más de 4 cm, limitado a la tiroides o con dimensión extratiroidea invadiendo músculos infrahioideos.
o T3a: Tumor de más de 4 cm, limitado a la tiroides.
o T3b: Tumor extratiroidea que invade músculos infrahioideos con un tumor de cualquier tamaño.
• T4: Extensión extratiroidea dentro de estructuras mayores del cuello.
o T4a: Extensión extratiroidea que invade tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente de un tumor de cualquier tamaño.
o T4b: Extensión extratiroidea que invade fascia prevertebral o revestimiento de la arteria carótida o vasos mediastínicos de un tumor de cualquier tamaño N del número de ganglios con metástasis.
N nos habla del ganglio, existiendo:
• NX: Ganglios regionales que no pueden ser evaluados.
• N0: Sin evidencia de ganglios regionales o metástasis a este nivel.

o N0a: Nódulo metastásico de 1 cm o mayor confirmado por histopatología o por citología.
o N0b: Sin evidencia radiológica o clínica de ganglios locorregionales con metástasis.
• N1: Metástasis en ganglios regionales.
o N1a: Metástasis ganglionares a nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, o perilaríngeo) pueden ser bilaterales o unilaterales.
o N1b: Metástasis ganglionares unilaterales, bilaterales o contralaterales en niveles I, II, III, IV y V, o ganglios retrofaríngeos.
<b>M, presencia de metástasis a distancia:</b>
• MX: No se puede evaluar la metástasis a distancia
• M0: Sin metástasis a distancia.
• M1: Metástasis a distancia.
<b>En esta edición se realiza la división de grupos pronóstico de pacientes con edad corte de 55 años al diagnóstico de la siguiente manera:</b>
<b>Menores de 55 años al diagnóstico</b>
• Estadio I: cualquier T, cualquier N y M0.
• Estadio II: cualquier T, cualquier N, y M1.
<b>Mayores a 55 años al diagnóstico:</b>
• Estadio I: T1, N0 o Nx y M0.
• Estadio II: T2, N0 y M0.
• Estadio III: T3, cualquier N0, y M0 o T1, T2 o T3, N1a, y M0.
• Estadio IVA: T4a, cualquier N, y M0 o T1, T2 o T3, N1b, M0
• Estadio IVB: T4b, cualquier N y M0
• Estadio IVC: Cualquier T, Cualquier N, M1

## Anexo 2

**Tabla 3. Sistema de estratificación del riesgo de persistencia/recurrencia del CDT de la American Thyroid Association 2009, modificado en 2015.**

<p><b>Riesgo bajo</b> (≤5% de recurrencia)</p>	<p>- CPT con las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N0, M0</li> <li>• Resección macroscópica completa</li> <li>• Sin invasión loco-regional de tejidos estructuras</li> <li>• Ausencia de histología agresiva (células altas, variante Hobnail, esclerosante difusa)</li> <li>• 1er rastreo post-tratamiento con Yodo-131 sin captaciones fuera del lecho tiroideo (en caso de haber dado Yodo-131)</li> <li>• Sin invasión vascular</li> <li>• Clínicamente N0 o ≤5 ganglios afectados con micrometástasis (&lt;0,2 cm en su dimensión mayor)</li> </ul> <p>- CPT variante folicular encapsulado intratiroideo</p> <p>- CFT bien diferenciado intratiroideo o con invasión capsular, pero con mínima o sin invasión vascular (&lt;4 focos)</p> <p>- Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni o multifocal, incluyendo a los BRAFV600E mutados (si se conoce).</p>
<p><b>Riesgo intermedio</b> (5-20% de recurrencia)</p>	<p>- Extensión extratiroidea microscópica a tejidos peritiroideos</p> <p>- Presencia de metástasis ganglionares cervicales en el 1er rastreo post-tratamiento con Yodo-131</p> <p>- Histología agresiva</p> <p>- CPT con invasión vascular</p> <p>- Clínicamente N1 o &gt; 5 ganglios metastásicos (todos &lt; 3 cm en su dimensión mayor)</p> <p>- Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y mutación BRAFV600E (si conocida)</p>
<p><b>Riesgo alto</b> (&gt;20% de recurrencia)</p>	<p>- Amplia invasión tumoral a tejidos peritiroideos (macroscópica)</p> <p>- Resección incompleta (R1)</p> <p>- M1</p> <p>- Tiroglobulina postquirúrgica sugestiva de M1</p> <p>- N1 con alguna de las metástasis ganglionares ≥3 cm en su dimensión mayor</p>

- CFT con invasión vascular extensa (>4 focos)

\*CPT: carcinoma papilar de tiroides; CFT: carcinoma folicular de tiroides.

Fuente: Haugen BR, 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):1–133.

### Anexo 3

**Tabla 4. Estratificación dinámica de riesgo (EDR) en CDT en función de la terapia inicial.**

	<b>Tiroidectomía Total + terapia con Yodo 131</b>	<b>Riesgo de recurrencia (%)</b>	<b>Tiroidectomía total sin ablación con Yodo-131</b>	<b>Lobectomía</b>
<b>Respuesta excelente</b>	-Tg suprimida <0.2 ng/ml o Tg estimulada <1 ng/ml y -AbTg negativos y -Estudios de imagen sin hallazgos	<1-4	-Tg suprimida <0.2 ng/ml o Tg estimulada <2 ng/ml y -AbTg negativos y -Estudios de imagen sin hallazgos	-Tg suprimida <30 ng/ml, estable en el tiempo y -AbTg negativos y -Estudios de imagen sin hallazgos
<b>Respuesta bioquímica incompleta</b>	-Tg suprimida >1 ng/ml o Tg estimulada >10 ng/ml o -AbTg positivos en ascenso y -Sin anomalías en estudios de imagen	20	-Tg suprimida >5 ng/ml o Tg estimulada >10 ng/ml o Tg en ascenso progresivo o -AbTg positivos en ascenso y	-Tg suprimida >30 ng/ml o aumento progresivo de las cifras Tg o -AbTg positivos en ascenso y

			- Sin anomalías en estudios de imagen	- Sin anomalías en estudios de imagen
<b>Respuesta indeterminada</b>	-Hallazgos inespecíficos en imagen y/o -Tg suprimida $\geq 0.2$ pero $< 1$ ng/ml o Tg estimulada $\geq 1$ pero $< 10$ ng/ml o -AbTg positivos estables o en descenso progresivo	15-20	-Hallazgos inespecíficos en imagen y/o -Tg suprimida $\geq 0.2$ pero $< 5$ ng/ml o Tg estimulada $\geq 2$ pero $< 10$ ng/ml o -AbTg positivos estables o en descenso progresivo	-Hallazgos inespecíficos en imagen y/o -AbTg positivos estables o en descenso progresivo
<b>Respuesta estructural incompleta</b>	Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen	100	Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen	Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen
Fuente: Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):538–51.				

#### Anexo 4

**Tabla 5. Clasificación de los hallazgos ecográficos postquirúrgicos en lecho tiroideo tras tiroidectomía total y en los ganglios linfáticos cervicales**

	<b>Hallazgos de normalidad</b>	<b>Hallazgos indeterminados</b>	<b>Hallazgos de sospecha</b>
Lecho tiroideo	-Tejido conectivo fibroadiposo: área triangular aplanada bilateral y paratraqueal uniformemente hiperecoica respecto al tejido muscular. -Restos tiroideos normales: lesión ovoidea paratraqueal hiperecoica respecto al músculo.	-Lesión ovoidea hipoecoica paratraqueal sin otros hallazgos ecográficos de sospecha.	-Lesión más alta que ancha en el plano transversal. -Márgenes irregulares. -Microcalcificaciones. - Cambios quísticos. -Vascularización aumentada.
Adenopatías cervicales	-Presencia de hilio (hiperecoico). -Forma ovalada -Eje corto de adenopatía $\leq 8$ mm en nivel II y $\leq 5$ mm en nivel III, IV, V. -Vascularización únicamente hilar o ausencia de esta.	Ausencia de hilio + 1 o más de las siguientes: -Forma redondeada. -Eje corto de adenopatía $\geq 8$ mm en nivel II o $\geq 5$ mm en nivel III, IV-V. -Vascularización central aumentada.	- Presencia de tejido hiperecoico similar al tiroides. -Microcalcificaciones - Cambios quísticos. -Vascularización periférica.

Fuente: Romero Lluch A, Dueñas Disotuar S, Navarro González E. Follow-up of differentiated thyroid cancer after surgery. Cirugía Andaluza. 2020;31(3):270–81.

### Anexo 5


HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
Fecha:	Nombre:

Edad actual:		Gener o:	NSS:
Factores de riesgo:	0) Antecedente de radiación en cabeza o cuello 1) Familia con enfermedad tiroidea 2) <b>Familia con cáncer de tiroides</b> 3) Familia con cáncer 4) Obesidad 5) Bocio preexistente 6) Edad al diagnóstico <b>&lt;20 ó &gt;60</b> 7) Hombre		
Comorbilidades	<b>1) Diabetes</b> <b>2) Hipertensión</b> <b>3) Dislipidemia</b> <b>4) Hiperuricemia</b> <b>5) Cáncer en otro sitio</b> <b>6) Enfermedad autoinmune</b> <b>7) Otras enfermedades endocrinas</b> <b>8) Otras enfermedades crónicas</b>		
Presentación de la enfermedad:	0) Incidental 1) <b>Crecimiento región anterior de cuello</b> 2) Nódulo palpable en cuello 3) Síntomas compresivos (disfagia, disfonía o disnea) 4) <b>Hallazgo quirúrgico</b>		
<b>CIRUGÍA</b>			
Fecha:	Tipo de cirugía:		
<b>REPORTE  HISTOPATOLÓGICO  DEFINITIVO</b>			

Fecha: Folio:	<b>Diámetro mayor del tumor (cm)</b>	Variante histopatológica: 0) <b>Cáncer Papilar (CP) clásico.</b> 1) CP variante folicular. 2) CP células altas. 3) <b>CP células columnares.</b> 4) CP células clavo. 5) Cáncer Folicular 6) Mixto (%).	
Extensión extratiroidea: 0) Mínima 1) Ausente	Enfermedad ganglionar (N1 >5) 0) Si 1) No	Invasión capsular: 0) Si 1) No	Invasión vascular 0) Si 1) No
Estadio TNM 8va ed. 0) Estadio I 1) Estadio II 2) Estadio III 3) Estadio IV			
<b>TRATAMIENTO INICIAL</b>			
Dosis ablativa yodo radiactivo (mCI)	Rastreo corporal total 0) Positivo 1) Normal	0) Radioterapia 1) Quimioterapia 2) Cirugía adicional	
Dosis levotiroxina (mcg/kg/día)		Peso (kg)	
<b>RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL</b>			
Tg S (ng/ml)	Tg E (ng/ml)	Ac anti-Tg (Ui/ml)	USG cervical 0) Actividad estructural 1) Negativo

Tipo de respuesta	0) Respuesta excelente 1) Respuesta bioquímica incompleta 2) Respuesta estructural incompleta 3) Respuesta indeterminada			
<b>TRATAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO</b>				
Terapia adicional:			Dosis acumulada de radioyodo (mCi)	
0) Radioterapia 1) Disección radical de cuello 2) Yodo radiactivo 3) Quimioterapia				
<b>RESPUESTA EN EL ÚLTIMO SEGUIMIENTO</b>				
Tg S (ng/ml)	Tg E (ng/ml)	Ac anti-Tg (Ui/ml)	USG cervical 0) Actividad estructural 1) Negativo	TSH (mUI/ml)
Tipo de respuesta	0) Libre de enfermedad 1) Actividad bioquímica 2) Actividad estructural 3) Recidiva tumoral			Tiempo de seguimiento (meses)
Otros estudios realizados de imagen	0) Actividad estructural o funcional 1) Negativos.			

**Anexo 6**

	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b></p> <p><b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD</b></p> <p><b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p> <p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b></p> <p><b>(ADULTOS)</b></p>	
<p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b></p>		
<p>Nombre del estudio:</p>	<p>Respuesta al tratamiento inicial y respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio según la Asociación Americana de Tiroides en un hospital de tercer nivel.</p>	
<p>Patrocinador externo (si aplica):</p>	<p>No aplica.</p>	
<p>Lugar y fecha:</p>	<p>Puebla, Puebla. 1ro de diciembre 2020- 30 junio 2021</p>	
<p>Número de registro:</p>		
<p>Justificación y objetivo del estudio:</p>	<p>Objetivo: Comparar la respuesta al tratamiento inicial y la respuesta en el último seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo de recurrencia ATA intermedio en un hospital de tercer nivel.</p>	
<p>Procedimientos:</p>	<p>Recolección datos expediente clínico</p>	

Posibles riesgos y molestias:	Ninguna
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ninguna
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ninguna
Participación o retiro:	No aplica
Privacidad y confidencialidad:	No aplica
En caso de colección de material biológico (si aplica): <b>NO APLICA</b>	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Elvira Elizabeth Aguilar Oliva
Colaboradores:	Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban, Dra. Aquino Bonilla Ashli Guadalupe.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
Nombre y firma del sujeto _____	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	

**Anexo 7**

Tabla 7. Variables poblacionales				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Genero	Cualitativa	Dicotómica	Masculino Femenino	Instrumento de recolección de datos
Edad actual	Cuantitativa	Discreta	Años	Número absoluto
Presentación inicial	Cualitativa	Nominal	-Incidental -Crecimiento anterior de cuello -Nódulo palpable en cuello -Síntomas compresivos -Hallazgo quirúrgico	Instrumento de recolección de datos
Factores de riesgo	Cuantitativa	Discreta	1-2 3-4 5-6 7-8	Instrumento de recolección de datos

Comorbilidades	Cuantitativa	Discreta	1-2 3-4 5-6 7-8	Instrumento de recolección de datos
Estadio clínico	Cualitativa	Ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Sistema de estadificación AJCC/TNM 8va Ed.
Variables de estudio				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Riesgo de recurrencia intermedio	Cualitativa	Ordinal	Bajo Intermedio Alto	Sistema de estratificación de riesgo ATA
Respuesta al tratamiento inicial	Cualitativa	Ordinal	-Respuesta excelente -Respuesta bioquímica Incompleta -Respuesta indeterminada -Respuesta estructural incompleta	Estadificación dinámica de riesgo de Tuttle 2010
Respuesta al tratamiento final	Cualitativa	Ordinal	-Libre de enfermedad -Actividad bioquímica -Actividad estructural -Recidiva	Estadificación dinámica de riesgo de Tuttle 2010

Variables confusoras				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Variante histológica	Cualitativa	Nominal	-Papilar clásico. -CP variante folicular. -CP células altas. -CP células altas. - CP células clavo. -Cáncer Folicular -Mixto (%)	Tinción hematoxilina-eosina.
Diámetro mayor del tumor	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Regla graduada
Tipo de cirugía	Cualitativa	Ordinal	- Tiroidectomía subtotal - Tiroidectomía total - Tiroidectomía total + disección ganglionar	Instrumento de recolección de datos

Dosis ablativa yodo radiactivo	Cuantitativa	Discreta	Milicurios (mCi)	Número absoluto
Dosis de levotiroxina	Cuantitativa	Continua	Mcg/kg/día	Numero de tabletas por semana
Tirotopina (TSH) en último seguimiento	Cuantitativa	Continua	<0.1 mUI/L 0.1-0.49 mUI/L 0.5-2.0 mUI/L >2.0 mUI/L	Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia
Terapia adicional	Cualitativa	Nominal	-Radioterapia -Cirugía -Radioyodo - Quimioterapia	Instrumento de recolección de datos
Dosis acumulada de yodo radiactivo	Cuantitativa	Discreta	Milicurios (mCi)	Número absoluto
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa	Discreta	Meses	Número absoluto

Tabla 8. Definición de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Genero	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculino o femenino.	Se expresará en masculino o femenino con los datos obtenidos con el instrumento de recolección.

Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo reportada en expediente.	Se expresará en el número absoluto de años cumplidos durante la última evaluación.
Presentación inicial	Síntomas o signos clínicos al momento del diagnóstico.	Características clínicas presentes al momento del diagnóstico englobadas en el instrumento de recolección.
Factores de riesgo	Toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Se expresará en el número de factores de riesgo al diagnóstico que presenten de acuerdo con el instrumento de recolección.
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Se expresará en el número de enfermedades que presenten durante la última evaluación de acuerdo con el instrumento de recolección.
Estadio clínico AJCC/TNM 8va Ed.	Sistema de clasificación pronóstica utilizada para predecir mortalidad relacionada al cáncer. Escala con fines pronósticos que toma en cuenta tumor, ganglios linfáticos y metástasis a distancia. (Estadio I 2%, estadio II 5-15%, estadio III 30-40% y estadio IV >50% de mortalidad a 10 años)	Se expresará en estadio I, II, III y IV, utilizando la clasificación AJCC/TNM 8va ed. que requiere la edad del paciente, el tamaño del tumor, la extensión ganglionar y la presencia de metástasis a distancia.

<p>Riesgo de recurrencia ATA intermedio</p>	<p>Sistema de estratificación recomendado por la Asociación Americana de Tiroides para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, tratados con tiroidectomía y dosis ablativa, para predecir riesgo de recurrencia y/o persistencia. (Bajo &lt;5%, intermedio 5-20%, alto &gt;20% de recurrencia o recidiva)</p>	<p>Todos los pacientes seleccionados deberán pertenecer a un riesgo de recurrencia intermedio de acuerdo con ATA, es decir aquellos que no cumplan criterios para riesgo alto ni bajo.</p>
<p>Respuesta al tratamiento inicial según Tuttle.</p>	<p>Evaluación dinámica de riesgo en el que se vigila el comportamiento de la enfermedad entre los 6-18 meses posteriores al tratamiento inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Respuesta excelente, cuando no exista evidencia de enfermedad estructural (por imagen con ultrasonido o SPECT/CT) y clínica o bioquímica (Tg suprimida &lt; 0.2 ng/mL o estimulada &lt; 1 ng/mL).</li> <li>-Respuesta bioquímica incompleta, cuando exista un método de imagen negativo, pero niveles de Tg suprimida &gt; 1 ng/mL, Tg estimulada &gt; 10 ng/mL o elevación de los Ac-antiTg.</li> <li>-Respuesta indeterminada, pacientes con hallazgos inespecíficos en estudios de imagen, niveles de Tg suprimida <math>\geq 0.2</math> ng/ml, pero &lt; 1 ng/mL, niveles de Tg estimulada <math>\geq 1</math> ng/ml, pero &lt; 10 ng/mL o niveles estables de Ac-antiTg.</li> <li>-Respuesta estructural incompleta, en los pacientes con evidencia estructural (ecografía de cuello, tomografía computarizada o</li> </ul>	<p>Se expresará en respuesta excelente, bioquímica incompleta, estructural incompleta e indeterminada en el lapso de 6-18 meses después del tratamiento quirúrgico y dosis ablativa de yodo radiactivo, con base en los resultados del ultrasonido cervical, niveles de tiroglobulina y niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina en caso de estar presentes.</p>

	resonancia magnética) o funcional (gammagrafía de cuerpo entero o PET con 18 fluorodesoxiglucosa), con cualquier nivel de Tg o Ac-antiTg.	
Respuesta al tratamiento final según Tuttle.	<p>Evaluación dinámica de riesgo en el que se vigila el comportamiento de la enfermedad en el último seguimiento, posterior a la respuesta inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Libres de enfermedad cuando presenten una Tg suprimida &lt;0.2ng/ml, Tg estimulada &lt;1ng/ml y ninguna enfermedad estructural detectable.</li> <li>- Actividad bioquímica en los pacientes con Tg suprimida &gt;1 ng/ml o Tg estimulada &gt;10 ng/ml, o elevación de Ac-antiTg en ausencia de enfermedad estructural.</li> <li>- Actividad estructural cuando presenten metástasis locorregionales o distantes con cualquier nivel de Tg</li> <li>- Recidiva en los pacientes con enfermedad bioquímica o estructural identificada después de una respuesta inicial excelente.</li> </ul>	Se expresará como estado libre de enfermedad, actividad bioquímica, actividad estructural y recidiva, determinado en la última consulta de seguimiento posterior a la valoración de la respuesta a la terapia inicial, se utilizarán los niveles de tiroglobulina estimulada o no estimulada, niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina, ultrasonido cervical y tomografía axial computarizada de alta resolución.
Variante histológica	Histología final de la neoplasia maligna de glándula tiroides	Se expresará en cáncer de tiroides papilar y su variante, folicular o mixto según lo reportado por la tinción de hematoxilina-eosina del reporte histopatológico.

Diámetro mayor	Es el segmento de recta que pasa por el centro y une dos puntos opuestos de una circunferencia.	Se expresará en centímetros, determinados por una regla graduada y reportado en el estudio de histopatología.
Tipo de cirugía	procedimiento quirúrgico utilizado que implican el corte de un órgano o un extremo del tejido.	Procedimiento quirúrgico realizado en la nota posquirúrgica, recabado en el instrumento de recolección.
Dosis ablativa yodo radiactivo	Dosis aplicada de manera inicial posterior al tratamiento quirúrgico para erradicar presuntos focos de células neoplásicas, reduciendo el riesgo de recurrencia.	Cantidad de milicurios reportados en el consentimiento de autorización, recabado en el instrumento de recolección.
Dosis de levotiroxina	Dosis administrada de hormona tiroidea, con el fin de evitar una progresión de la enfermedad.	Se expresará en mcg/kg/h, se obtendrá con los microgramos administrados por semana dividida entre 7 y entre el peso del paciente en la última evaluación.
Tirotropina (TSH) en último seguimiento	Concentración en sangre de hormona producida por la hipófisis, regula la producción de hormonas tiroideas.	Se expresará en <0.1 mUI/L, 0.1-0.49 mUI/L, 0.5-2.0 mUI/L ó >2.0 mUI/L, de acuerdo con lo reportado en la última evaluación según el

		instrumento de recolección.
Terapia adicional	Tratamiento adyuvante en caso de persistencia o recurrencia.	Se identificará como aquel tratamiento recibido posterior a determinar la respuesta al tratamiento inicial.
Dosis acumulada de yodo radiactivo	Dosis total de yodo radiactivo durante seguimiento.	Cantidad total de milicurios administrada desde el diagnóstico hasta la última evaluación, recabada con el instrumento de recolección.
Tiempo de seguimiento	Número de meses desde el diagnóstico hasta la última evaluación.	Cantidad total de meses desde el reporte histopatológico que confirma la presencia de cáncer diferenciado de tiroides hasta la fecha de la última consulta.

Actividades	2020	2021								
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
1. Planificación de la investigación										
Establecimiento y validación de la idea										

Rastreo de fundamento teórico										
Elaboración de protocolo de investigación										
Validación de protocolo de investigación										
Diseño de instrumento de recolección de datos y cronograma de actividades										
Autorización por la Dirección de educación e investigación en salud										
2.Elaboración de la investigación										
Recolección de datos (Expedientes)										
Cumplimiento de los criterios de investigación										
Análisis estadístico										

3. Divulgación de la información										
Presentación del informe final										