

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Residencia de Cirugía Oncológica

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER  
ENERO – JUNIO, 2019



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

Sustentante:

Arlette Bienvenida Matos Rosario

Asesores:

Dr. Julián Marte (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2021

## **CONTENIDO**

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco teórico	16
IV.1. Cáncer de tiroides	16
IV.1.1. Historia	16
IV.1.2. Definición	19
IV.1.3. Epidemiología	19
IV.1.4. Factores de riesgo	21
IV.1.5. Clasificación	23
IV.1.6. Fisiopatología	25
IV.1.7. Anatomía patológica	28
IV.1.7.1. Carcinoma papilar	28
IV.1.7.2. Carcinoma folicular	33
IV.1.8. Diagnóstico	34
IV.1.8.1. Clínico	34
IV.1.8.2. Laboratorio	36
IV.1.8.3. Imágenes	36
IV.1.9. Diagnóstico diferencial	40
IV.1.10. Estadificación	40
IV.1.11. Tratamiento	44

IV.1.11.1. Quirúrgico	44
IV.1.11.2. Yodoterapia	45
IV.1.11.3. Radioterapia	46
IV.1.11.4. Quimioterapia	47
IV.1.11.5. Terapia dirigida	47
IV.1.12. Complicaciones	47
IV.1.13. Pronóstico y evolución	53
IV.1.14. Prevención	55
V. Hipótesis	56
VI. Operacionalización de las variables	57
VII. Material y métodos	59
VII.1. Tipo de estudio	59
VII.2. Área de estudio	59
VII.3. Universo	59
VII.4. Muestra	60
VII.5. Criterio	60
VII.5.1. De inclusión	60
VII.5.2. De exclusión	60
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	60
VII. 7. Procedimiento	60
VII.8. Tabulación	61
VII.9. Análisis	61
VII.10. Aspectos éticos	61
VIII. Resultados	63
IX. Discusión	71
X. Conclusión	72
XI. Recomendaciones	75
XII. Referencias	76
XIII. Anexos	82
XIII.1. Cronograma	82

XIII.2. Instrumento de recolección de datos	83
XIII.3. Costos y recursos	84
XIII.4. Evaluación	85

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios:

Ante todo, te agradezco, padre celestial, por permitirme realizar y llegar a concluir esta investigación, y por permitirme subir un peldaño más en la escalera de la profesionalidad. Gracias, porque siempre me acompañas y guías.

A mis padres:

Muchas gracias por su apoyo, desde el momento en que escogí esta carrera, durante todo el camino y todavía lo hacen. Este logro también es de ustedes, porque sin su ayuda no hubiese podido culminarlo.

Al Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter:

Por todo lo aprendido y por todos los lugares donde sus ramas del saber se extienden. Por el aporte que me hizo y la preparación brindada.

A todos los profesores:

Principalmente a aquellos que tuvieron que ver directamente para que esto se llevara a cabo. Por sus conocimientos, aliento y directrices. Gracias por enseñarme que las metas se alcanzan con trabajo, esfuerzo y dedicación.

Al asesor metodológico Rubén Darío Pimentel:

Gracias por todo el conocimiento y la experiencia dada para poder culminar este trabajo.

Al asesor clínico Dr. Julián Marte:

Gracias por todo el conocimiento y la experiencia brindada.

A todas las personas que de alguna forma intervinieron para que este trabajo se realizara y a todas aquellas que me tuvieron siempre en oraciones, mil gracias.

La sustentante.

## DEDICATORIA

A Dios, por permitirme alcanzar mis sueños y por permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional, gracias por ayudarme a mantenerme firme en mis convicciones y derribar cada obstáculo. Porque sin ti nada es posible, gracias por todo lo que permites en mi vida cada día.

A mis padres gracias a sus enseñanzas, a su firme creencia en que el trabajo duro y el sacrificio dan buenos resultados, forjaron lo que soy hoy y la profesional en la que me he convertido.

A mi madre, por ser el pilar más importante de mi vida y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional, eres la mejor del mundo mundial.

A mi padre, que no estas físicamente a mi lado, sé que siempre sostienes mi mano y me acompañas en cada paso que doy, siempre te recuerdo con tanto amor.

A mis hermanos y mi socio, eternamente agradecida por la confianza que depositan en mí.

A mi esposo, porque el camino se vuelve mas fácil cuando se tiene con quien compartirlo.

A mis amigos, porque siempre están ahí, con una palabra de aliento o motivación, incluso en los momentos mas difícil, gracias por acompañarme a llevar cargas difíciles de cargar.

A ti, mi compañera de siempre, que, aunque no esté tan dependiente de ti, espero tenerte a mi lado toda la vida.

A todo aquel que no he mencionado, pero en silencio o no me apoyo y siguió los pasos que me dirigían a ser hoy Cirujana Oncóloga, también para los que ya no están pero que están en el lugar mas importante.

*Arlette Matos Rosario*

## RESUMEN

Con el objetivo de determinar el manejo quirúrgico del cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2019, se realizó un estudio retrospectivo, donde se observó que de 45 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de tiroides bien diferenciado en el Servicio de Cabeza y Cuello, el 53.3 por ciento de los pacientes eran mayores de 50 años, con un 31.1 por ciento para las edades comprendidas entre 50 a 59 años y una media de 49.6. El sexo más afectado fue el femenino, correspondiendo a 39 pacientes con un 86.7 por ciento. El 40 por ciento de los casos (18 pacientes) presentaron algún factor de riesgo, siendo el uso del cigarrillo el más frecuente con un 28.9 por ciento para un total de 13 pacientes. Los hallazgos sonográficos más frecuentes correspondieron a un tamaño nodular menor a 2 cm y la presencia de vascularidad central y/o periférica con un 51.1 por ciento (23 pacientes) y 35.6 por ciento (16 pacientes) respectivamente. El diagnóstico citológico correspondió a un Bethesda II en el 33.3 por ciento de los casos (15 pacientes), seguido del Bethesda V con un 31.1 por ciento (14 pacientes). Al 95.6 por ciento de los casos (43 pacientes), se les realizó una tiroidectomía total. La disfonía fue la complicación más frecuente con un 17.8 por ciento (8 pacientes), seguida de la hipocalcemia vista en 3 pacientes (6.7 por ciento) y lesión del nervio laríngeo recurrente bilateral en 1 paciente para un 2.2 por ciento. El carcinoma papilar fue el tipo histológico predominante con un 91.1 por ciento (41 pacientes). De este, la variante folicular fue la más frecuente con 22 casos para un 48.9 por ciento.

**Palabras clave:** Cáncer de tiroides, manejo quirúrgico, complicaciones, factores de riesgo.

## **ABSTRACT**

In order to determine the surgical management of well-differentiated thyroid cancer at the Doctor Heriberto Pieter Institute of Oncology in the period January - June 2019, a retrospective, where the objective was that of 45 patients who underwent a surgical procedure for well-differentiated thyroid cancer in the Head and Neck Service, 53. 3 percent of the patients were older than 50 years, with 31.1 percent for the ages between 50 to 59 years and an average of 49.6. The most affected sex was female, corresponding to 39 patients with 86.7 percent. 40 percent of the cases (18 patients) presented some risk factor, being cigarette use the most frequent with 28.9 percent for a total of 13 patients. The most frequent sonographic results correspond to a nodular size less than 2 cm and the presence of central and / or peripheral vascularity with 51.1 percent (23 patients) and 35.6 percent (16 patients) respectively. The cytological diagnosis corresponded to a Bethesda II in 33.3 percent of cases (15 patients), followed by Bethesda V with 31.1 percent (14 patients). In 95.6 percent of the cases (43 patients), a total thyroidectomy was performed. Dysphonia was the most frequent complication with 17.8percent (8 patients), followed by hypocalcemia seen in 3 patients (6.7%) and bilateral recurrent laryngeal nerve injury in 1 patient for 2.2 percent. Papillary carcinoma was the predominant histological type with 91.1 percent (41 patients). Of this, the follicular variant was the most frequent with 22 cases for 48.9 percent.

**Key words:** Thyroid cancer, surgical management, complications, risk factors.



## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es una neoplasia maligna, infrecuente, que constituye el 2 por ciento de todos los cánceres, pero más del 90 por ciento de las patologías malignas endocrinas. Desde el punto de vista de sus características patológicas, las neoplasias primarias de la tiroides se clasifican en diferenciado e indiferenciado. Se denomina cáncer diferenciado a aquel en que las células que lo conforman se parecen mucho a las células normales del tiroides que le dio origen y suelen tener una sobrevida a largo plazo, con bajo riesgo de recurrencia y de muerte. Los cánceres diferenciados derivan de las células epiteliales foliculares y son responsables de la gran mayoría de los cánceres de tiroides; el cáncer papilar comprende aproximadamente el 85 por ciento de los casos en comparación con aproximadamente el 10 por ciento que tienen histología folicular y el 3 por ciento que son tumores de células de Hürthle u oxífilos.

El pilar fundamental del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides es la cirugía; sin embargo, la extensión y radicalidad de ésta ha estado históricamente rodeada de controversia; anteriormente se podían distinguir dos conductas terapéuticas, soportada cada una por dos grupos médicos: los que abogaban por la tiroidectomía total seguida de administración de yodo radiactivo en forma rutinaria (en todo paciente) y quienes proponían un tratamiento selectivo, con base en el riesgo individualizado de los pacientes.<sup>1</sup>

Durante muchos años se consideró a la tiroidectomía total como el estándar terapéutico para todos los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides mayores de 1 cm con objeto de mejorar el control local, disminuir la recurrencia local, facilitar la ablación con yodo radiactivo, el seguimiento y la detección de enfermedad recurrente o metastásica, así como incrementar la supervivencia global.<sup>2</sup> Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en ciertos pacientes la evolución es similar si se les efectúa una lobectomía, una tiroidectomía casi total o una tiroidectomía total con morbilidad ciertamente menor en los que se realiza una cirugía más conservadora.

Esta investigación busca producir información sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, las pautas que se siguen, que tan acertadas, beneficiosas, erradas o innecesarias son estas, para de esta forma reducir el sobre tratamiento y las complicaciones que se pudieran presentar.

### I.1. Antecedentes

Adam M, Pura J, Gu L, Dinan M, Tyler D, Reed S, realizaron un estudio sobre el alcance de la cirugía para el cáncer papilar de tiroides no se asocia con la supervivencia: un análisis de 61,775 pacientes, con el objetivo de examinar la asociación entre el grado de la cirugía y la supervivencia general en una gran cohorte contemporánea de pacientes con cáncer papilar de tiroides. De la Base Nacional de Datos sobre el Cáncer 1998-2006, se incluyeron 61,775 pacientes con carcinoma papilar de tiroides de 1.0 – 4.0cm sometidos a tiroidectomía. De los cuales 54,926 se sometieron a tiroidectomía total y 6,849 lobectomía. En comparación con la lobectomía, los pacientes sometidos a tiroidectomía total tuvieron más enfermedad nodal (7% frente a 27%), extratiroidea (5% frente a 16%) y multifocal (29% frente a 44%). La mediana de seguimiento fue de 82 meses (rango, 60 – 179 meses). Después del ajuste multivariable, la supervivencia general fue similar en los pacientes sometidos a tiroidectomía total versus lobectomía para tumores de 1.0 – 4.0 cm. La edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra, los ingresos más bajos, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis ganglionares o distantes se asociaron de forma independiente con la supervivencia comprometida.<sup>3</sup>

Haigh P, Urbach D, Rotstein L, realizaron un estudio sobre la extensión de la tiroidectomía, la cual no es un determinante importante de la supervivencia en el cáncer papilar de tiroides de bajo o alto riesgo, con el objetivo de evaluar el efecto de la tiroidectomía total o la tiroidectomía parcial en la supervivencia en pacientes de bajo y alto riesgo. Utilizaron en el 2005 la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) para identificar a los pacientes con cáncer papilar de tiroides que se sometieron a una tiroidectomía. Los efectos

independientes de la edad, la metástasis a distancia, la extensión extratiroidea, el tamaño del tumor, el sexo, las metástasis a los ganglios linfáticos, el uso de yodo radioactivo y el grado de tiroidectomía en la supervivencia se analizaron para clasificarlo en alto y bajo riesgo. Hubo 4,402 (81%) de bajo riesgo y 1,030 (19%) pacientes de alto riesgo. El 84.9 por ciento se sometió a tiroidectomía total. La supervivencia a 5 y 10 años fue del 95 por ciento y 89 por ciento en los pacientes de bajo riesgo y del 84 por ciento y 73 por ciento en los pacientes de alto riesgo. En los pacientes de bajo riesgo, la supervivencia a 10 años después de la tiroidectomía total fue del 89 por ciento, en comparación con el 91 por ciento después de la tiroidectomía parcial. La edad avanzada, el sexo masculino, el tumor más grande, las metástasis a los ganglios linfáticos y la falta de yodo radiactivo se asociaron con una mayor mortalidad. En los pacientes de alto riesgo, la supervivencia a 10 años después de la tiroidectomía total fue del 72 por ciento, en comparación con el 78 por ciento después de la tiroidectomía parcial; la edad avanzada, las metástasis a distancia, los tumores más grandes y la falta de yodo radiactivo se asociaron con una mayor mortalidad.<sup>4</sup>

Barney B, Hitchcock Y, Sharma P, Shrieve D, Tward J, realizaron un estudio sobre la supervivencia global y por causa específica para pacientes sometidos a lobectomía, tiroidectomía casi total o total para el cáncer de tiroides diferenciado. El propósito de este estudio fue evaluar el tipo de resección, la edad, la clasificación según el tamaño (T), el estado ganglionar (N) y el año de diagnóstico para la supervivencia general (SG) y la supervivencia por causa específica (CSS) utilizando una gran base de datos, mediante el uso de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), donde se identificaron 23,605 sujetos con cáncer papilar o folicular de tiroides entre 1983 y 2002. Se estimaron la SG y la CSS, y los resultados para la escisión local, lobectomía, tiroidectomía casi total o total. La SG y la CSS a 10 años por cirugía fueron: tiroidectomía total, 90.4 por ciento y 96.8 por ciento, respectivamente; tiroidectomía casi total, 89.5 por ciento y 96.6 por ciento, respectivamente; y lobectomía, 90.8 por ciento y 98.6 por ciento, respectivamente. Al controlar los factores de riesgo, la tiroidectomía casi total fue inferior a la tiroidectomía total para la SG y CSS, pero

esta fue inferior a la lobectomía. La edad, la enfermedad T3 / T4, los ganglios positivos y el tamaño del tumor se asociaron con resultados más deficientes. La lobectomía resultó en una mejor supervivencia.<sup>5</sup>

Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Whitcher M, Tuttle R, realizaron un estudio sobre la Lobectomía tiroidea para el tratamiento de neoplasias intratiroideas bien diferenciadas, con el objetivo de informar su experiencia de cáncer de tiroides bien diferenciado T1T2N0 manejado con lobectomía tiroidea o tiroidectomía total. Se incluyeron ochocientos ochenta y nueve pacientes con cánceres intratiroideos pT1T2 tratados quirúrgicamente entre 1986 y 2005 fueron identificados a partir de una base de datos de 1810 pacientes. La tiroidectomía total se realizó en 528 (59%) y la lobectomía tiroidea en 361 (41%) pacientes. Con una mediana de seguimiento de 99 meses, la supervivencia global (SG), la supervivencia específica de la enfermedad (DSS) y la supervivencia libre de recurrencia (RFS) a 10 años para todos los pacientes fueron 92 por ciento, 99 por ciento y 98 por ciento, respectivamente. El análisis univariado no mostró diferencias significativas en la SG por la extensión de la resección quirúrgica. El análisis multivariado mostró que la edad de más de 45 años y el sexo masculino eran factores predictivos independientes para una SG más deficiente, mientras que el estadio y el tipo de cirugía no lo eran. La comparación del grupo de lobectomía tiroidea y el grupo de tiroidectomía total no mostró diferencias en la recidiva local (0% para ambos) ni en la recidiva regional. Por lo que los pacientes con pT1T2 N0 pueden tratarse de forma segura mediante la lobectomía tiroidea sola. En pacientes adecuadamente seleccionados, la hemitiroidectomía tiene tasa de recurrencia entre 1 y 4 por ciento y la tiroidectomía residual es la solución a este escaso número de pacientes sin impacto en la supervivencia.<sup>6</sup>

Torres J, Vásquez C, realizaron un estudio descriptivo retrospectivo, con la finalidad de determinar las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca durante los años 2010-2015. Se revisó 519 historias clínicas con diagnóstico de CDT, el 60.1 por ciento en  $\geq 45$  años de edad. Fue más frecuente en mujeres (83.6%). El nódulo palpable supuso la principal forma de presentación (68.2%). Relacionando

el tipo histológico de carcinoma diferenciado de tiroides con los pacientes que únicamente tuvieron registro del resultado ecográfico según la clasificación TIRADS, 292 pacientes; se encontraron resultados en donde la categoría IV (sospechoso de malignidad) predomina con un 39.38 por ciento, seguido de categoría VI (100% maligno) con 26.36 por ciento. De los pacientes en los que se realizó PAAF (282 pacientes), la categoría VI con 38.65 por ciento predominando en el tipo histológico papilar, seguido del Bethesda IV con 24.11 por ciento. Un dato curioso se presentó en la categoría II (benigno) con un 18.43 por ciento de casos que posteriormente resultaron ser carcinoma diferenciado de tiroides. La variante histológica más frecuente fue la papilar (95.4%). El 91.7 por ciento se realizó tiroidectomía total. La ecografía (96.6%) y la Tiroglobulina sérica (96.0%) fueron los métodos de control más utilizados. <sup>7</sup>

## I.2. Justificación

La cirugía es el tratamiento principal en casi todos los cánceres de tiroides. En la actualidad existe consenso en la importancia de categorizar a los pacientes por grupo de riesgo a la hora de determinar la selección del tratamiento quirúrgico adecuado en pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides. Realizar una cirugía de tiroides conservadora según los criterios ya establecido puede disminuir la morbilidad, disminuyendo el riesgo de las complicaciones que pudieran presentarse en una cirugía más agresiva.

Esta investigación, busca producir información sobre el manejo quirúrgico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, y así contribuir en el conocimiento objetivo de los criterios que se utilizan para realizarla, posterior a ello motivar la intervención dirigida hacia cada situación según se amerite.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de tiroides es uno de los cánceres más frecuentes del sistema endocrino, pero en general es una patología poco común, y a pesar de esto se han realizados muchas investigaciones sobre su tratamiento convirtiéndolo en uno de los cánceres con mejor respuesta a los tratamientos planteados.

La *American Thyroid Association* (ATA) publicó la actualización de las guías terapéuticas basadas en la evidencia científica existente y precisa el tratamiento que cada uno de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides debe recibir. Los diversos factores pronósticos indican la magnitud de la cirugía; no existe una terapéutica estándar o rutinaria; esto es, la tiroidectomía total con administración postoperatoria de yodo radiactivo no puede ser considerada, en la actualidad, el tratamiento estándar para todos los pacientes.<sup>1</sup>

A pesar de que ya está establecida la extensión del tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides de acuerdo con los factores de riesgo, se evidencia muy poco la cirugía conservadora, ya sea por comodidad del cirujano, decisión del paciente o por recomendación del endocrinólogo de una tiroidectomía total en la mayoría de los casos.

Estos hechos motivaron a encaminar esta investigación y a plantearse la siguiente interrogante:

¿Cuál es el manejo quirúrgico del cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

Determinar el manejo quirúrgico del cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019.

#### III.2. Específicos

Determinar el manejo quirúrgico del cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019, según:

1. Tratamiento Quirúrgico
2. Edad
3. Sexo
4. Factores de riesgo
5. Hallazgos sonográficos
6. Diagnóstico citológico
7. Complicaciones
8. Diagnóstico histopatológico

## **IV.1. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Cáncer de tiroides**

El cáncer es el crecimiento descontrolado de células en una parte del cuerpo, con alteración de su material genético e incapacidad de repararlo. Estas células tienen la capacidad de propagarse a tejidos distantes a través de vasos linfáticos y torrente sanguíneo proceso denominado metástasis. El Cáncer de Tiroides es el cáncer que se origina en la glándula tiroides, esta glándula tiene dos tipos de células: foliculares y células parafoliculares. Se clasifica en 3 grandes grupos: diferenciado, medular e indiferenciado o anaplásico. El cáncer diferenciado es aquel que se origina de las células foliculares, diferenciándose del carcinoma medular que se desarrolla de las células parafoliculares.<sup>7</sup>

#### **IV.1.1. Historia**

La glándula recibe su nombre de la palabra griega thyroeoies o escudo, debido a su forma bilobulada. La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto Adenographia. La tiroxina fue identificada en el siglo XIX. Los italianos de la época del renacimiento ya habían documentado la tiroides. Leonardo da Vinci incluyó la tiroides en algunos de sus dibujos con la forma de dos glándulas separadas una a cada lado de la laringe. En 1776 Albrecht von Haller describió la tiroides como una glándula sin conducto. Se le atribuía a la tiroides varias funciones imaginativas, incluyendo la lubricación de la laringe, un reservorio de sangre para el cerebro y un órgano estético para mejorar la belleza del cuello femenino.<sup>8</sup>

La cirugía de la tiroides era un procedimiento peligroso con extremadamente elevadas tasas de mortalidad. El primer relato de una operación de tiroides fue en 1170 por Roger Frugardi. Para la mitad del siglo XIX, aparecieron avances en anestesia, antisepsia y en el control de la hemostasis, lo que le permitió a los cirujanos operar en la tiroides con tasas de mortalidad reducidas. Los cirujanos de tiroides más conocidos de la época fueron Emil Theodor Kocher (1841-1917) y C. A. Theodor Billroth (1829-1894).<sup>8</sup>



El tratamiento quirúrgico de los bocios y del tiroides ha aparecido, como veremos a continuación, tardíamente. No obstante, se ha afirmado erróneamente que se habrían practicado tiroidectomías en los faraones o posteriormente por el mítico Abulcasis (936-1013). O también, se le dio crédito a Aulo Cornelio Celsus de haber practicado cirugía sobre el tiroides.<sup>8</sup>

Los primeros reportes descriptivos aparecen en el siglo XII, en la escuela de Salerno, donde se propone la introducción, con la ayuda de fierros incandescentes a través de pequeñas incisiones en la piel, de hilos empapados en sustancias causticas que hacían disminuir el tamaño de la tiroides afectada de bocio. En 1646 en escritos publicados en Alemania, Wilhelm Fabricius Hildanus (1560-1634) hace un reporte de un caso de un médico en Ginebra que opera a una niña de 10 años de un bocio. La paciente fallece en la mesa de operaciones y el médico es llevado a prisión, sin embargo, no hay ningún registro de la técnica utilizada.<sup>8</sup>

Lorenz Heister (1683-1758), cirujano y anatomista alemán, en su tratado *Dissertatio inauguralis medica et chirurgica de tumoribus cysticis singularibus* publicado en 1744, describe tres técnicas de manejar quirúrgicamente los bocios: La “ligadura” del bocio si este es pediculado; el “corte”, en uno o más segmentos; y la “cauterización”, técnicas que sin embargo podrían dar lugar a la muerte por hemorragia. Técnicas similares fueron propuestas posteriormente por el médico francés François Emmanuel Fodéré (1764-1835).<sup>8</sup>

El primer registro fidedigno de una tiroidectomía, si bien fue parcial, data del año 1791, y fue hecha por otro cirujano francés, Pierre Joseph Desault (1744-1795). Su hazaña, sin embargo, estuvo condenada al olvido por décadas.<sup>8</sup>

Más tarde, a principios del siglo XIX, la ligadura de las arterias tiroideas era la técnica que más se utilizaba. En 1821 Johan August Wilhelm Hedenus (1793-1849) reporta 6 casos de bocio operados con esta técnica, igualmente utilizada por William Blizard (1743-1825), Henry Earle (1789-1823), Aston Key (1793-1849). Sin embargo, algunos cirujanos emularían el ejemplo de Desault. Es el caso de Joseph Henry Green (1791-1863), pero el paciente murió víctima de una infección 15 días más tarde. La mayoría de las tiroidectomías realizadas en esa época

(menos de una decena) fallecieron en el postoperatorio, por lo que en 1850 la academia de medicina desaconseja formalmente esta cirugía.<sup>8</sup>

Con la aparición de la anestesia y la asepsia la cirugía del tiroides despegó, numerosos cirujanos comienzan a operar bocios Just Lucas-Championnière (1843-1913) en Francia, Richard von Volkman (1830-1889) en Alemania, Theodor Bilroth (1829-1894) en Austria, Timothy Holmes (1825-1907) en Inglaterra. Las complicaciones perioperatorias eran frecuentes: infección, hemorragia y asfixia.<sup>8</sup>

En Europa central el bocio en esa época era endémico, es por esto que los cirujanos que ejercían en esta región estaban particularmente interesados en este tema. En Suiza, Félix Heusser (1817-1875) lleva a cabo 35 tiroidectomías entre 1842 y 1859 con solamente 4 fallecidos, lo cual es todo un acontecimiento para la época. Operaba ayudado por su hijo y su mujer, que le administraba la anestesia. Georg Albert Lücke (1829-1894), jefe de Kocher en Berna, realiza 10 tiroidectomías entre 1865 y 1872. Las series eran escasas en 1877: cuando Kocher reanuda el trabajo de su predecesor, los casos operados en el mundo desde 1850 eran 146.<sup>8</sup>

Es sin duda Emil Theodor Kocher (1841-1917) quien es el verdadero pionero de la cirugía tiroidea, desde que asume funciones como jefe de servicio de la Clínica Universitaria Quirúrgica de Berna, en 1872. Durante sus dos primeros años realiza 9 enucleaciones de nódulos, 2 marsupializaciones de quistes y 2 tiroidectomías totales. Sin embargo 2 (16%) pacientes fallecen de infección. Es destacable que ninguno de hemorragia, debido a su técnica prolija y su minuciosa hemostasia. En los años siguientes se dedica a mejorar la técnica, las vías de abordaje, incluso desarrolla una pinza hemostática que lleva su nombre y se utiliza hasta nuestros días. Además, describe las maniobras para evitar la hemorragia controlando las arterias, y cómo aislar los nervios laríngeos recurrentes para extirpar tiroides más profundo. En 1883 publica 101 cirugías de tiroides con 13 fallecidos (13%). En 1901 había realizado 2000 tiroidectomías y la mortalidad había caído al 0,18 por ciento. A la fecha de su muerte en 1917, en su servicio se habían realizado 7052 tiroidectomías, tres cuartas partes de éstas por él mismo. Si bien no se conocían las paratiroides, tenía pocos casos de tetania postoperatoria, producto de su delicada disección. Su trabajo fue recompensado y en 1909 se le otorga el premio

Nobel, que le fue entregado por el profesor Karl Mörner, quien en esa oportunidad declara: “En la cirugía de tiroides, Kocher ocupa una posición de liderazgo. Sólo hay que recordar que en la actualidad hay miles de pacientes que han recuperado su salud gracias a la intervención que les hizo. Un número aún mayor le debe indirectamente, el mismo reconocimiento. Kocher fue un pionero que es de gran importancia para la ciencia médica y el bienestar de la humanidad que sufre”. Después de él, la cirugía de tiroides ha evolucionado muy poco, salvo que su mortalidad es prácticamente cero. Actualmente los escasos fallecimientos se deban probablemente a hematomas compresivos mal manejados en el postoperatorio inmediato. Puede destacarse por último que las indicaciones han cambiado y que la tiroidectomía total es más corriente en la actualidad, el mejor conocimiento de la función de la paratiroides ha permitido disminuir la morbilidad de la cirugía y que ciertas innovaciones técnicas han aportado y otras son por ahora discutibles.<sup>8,9</sup>

#### IV.1.2. Definición

El cáncer de tiroides es una neoplasia maligna que se origina en la glándula tiroides y se clasifica en diferenciado, medular e indiferenciado o anaplásico. El cáncer diferenciado es aquel que se origina de las células foliculares, diferenciándose del carcinoma medular que se desarrolla de las células parafoliculares.<sup>7</sup>

#### IV.1.3. Epidemiología

En Estados Unidos para el año 2015 la Sociedad Americana contra el Cáncer indicó 62, 450 casos nuevos de cáncer de tiroides (47,230 en mujeres y 15,220 en hombres) y alrededor de 1,950 personas morirán por este cáncer. México tiene una incidencia de 3 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 0.6 casos por 100.000 habitantes. En Argentina la incidencia de cáncer tiroideo fue de 6,5 casos por 100.000 personas por año en el período 2003-2011. En Ecuador, el cáncer diferenciado de tiroides representa el 15% del total de neoplasias registradas, en el año 2012 se diagnosticaron 1,131 casos de cáncer tiroideo, 227 en mujeres y

904 casos en hombres. Kilfoy B realizó un estudio en Estados Unidos sobre la incidencia de cáncer de tiroides en cinco continentes durante el período de 30 años desde 1973 a 2002 en 19 poblaciones de las Américas, Asia, Europa y Oceanía; demostró que las tasas de cáncer tiroideo se incrementaron para la mayoría de las poblaciones con un promedio de 66,7 por ciento en mujeres y 48,0 por ciento en hombres, excepto Suecia en el que disminuyó alrededor del 18 por ciento en mujeres y varones. En África las tasas de incidencia fueron generalmente bajas. Según Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) de Quito, el cáncer tiroideo es el segundo más frecuente en el sexo femenino, alcanzando el 13,1 por ciento en comparación con los demás tumores. La incidencia de carcinoma diferenciado de tiroides es 3 veces más en mujeres que en varones. Casi 3 de cada 4 casos se detectan en mujeres, y alrededor del 2 por ciento de los cánceres tiroideos ocurren en niños y adolescentes. Se diagnostica a edades más tempranas en comparación con otros cánceres que perjudican con mayor frecuencia a personas adultas. Se cree que una de las razones es debido al incremento en el uso de ecografía cervical, la misma que puede detectar nódulos pequeños no palpables. La sobrevivencia luego de 5 años del diagnóstico es alta, siendo de un 65,4 por ciento en el tipo folicular y de 90,1 por ciento para el carcinoma papilar y luego de 10 años en el folicular 41,5 por ciento y en el papilar 76,9 por ciento, y a los 15 años 33,2 por ciento en el folicular y 66,5 por ciento en el papilar. Los carcinomas varían en incidencia según el área geográfica, oscilando entre 0,3 y 8,1/100000 habitantes/año, y siendo al menos dos veces más frecuente en mujeres que en varones.<sup>10</sup>

En los Estados Unidos se estima que para el año 2016 se diagnosticarán aproximadamente 64,000 pacientes nuevos con cáncer de tiroides, comparado con más de 240,000 pacientes con cáncer de mama y 135,000 pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, menos de 2,000 pacientes mueren de cáncer de tiroides cada año. En el año 2013, más de 630,000 pacientes vivían con cáncer de tiroides en los Estados Unidos. El cáncer de tiroides usualmente responde muy bien al tratamiento y frecuentemente se puede curar con cirugía y, cuando esté indicado, yodo radiactivo. Aun cuando el cáncer de tiroides está más avanzado, existe

tratamiento efectivo para las formas más comunes de este tipo de cáncer. Aunque el diagnóstico de cáncer suele ser aterrador, el pronóstico para los pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides es usualmente excelente.<sup>11</sup>

#### IV.1.4. Factores de riesgo

El cáncer de tiroides es más común en personas con historia de exposición de la glándula tiroides a la radiación, con una historia familiar de cáncer de tiroides y en personas mayores de 40 años. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, no conocemos la razón específica por la cual desarrollan cáncer de tiroides. La exposición de la tiroides a altas dosis de radiación especialmente si la exposición ocurrió durante la infancia, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides. Por razones desconocidas es tres veces más común en mujeres que en hombres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero en las mujeres comprende más entre las edades de 40 a 59 años y en los varones entre los 60 a 79 años. Una dieta baja en yodo es común en el cáncer folicular de tiroides. La exposición a la radiación es el único factor de riesgo comprobado en humanos, sobretodo en niños debido a la sensibilidad de la glándula. La radiación produce especialmente carcinoma tipo papilar. En tratamientos de radiación en cuello y cabeza las dosis máximas toleradas oscilan entre 50 y 76 Gy, con fraccionamientos de 1.8 a 2 Gy por sesión. Si se sobrepasa este valor y sobre todo a edades tempranas es un importante factor de riesgo. Las dosis máximas toleradas son de 20 milisieverts (mSv)/año para la exposición de trabajadores que están en contacto directo con la radiación y 1 mSv/año para la población en general.<sup>7, 11</sup>

La exposición a la radioactividad liberada durante los desastres nucleares (accidente de Chernobyl 1986 en Rusia o el desastre nuclear de Fukushima, Japón en 2011) también se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de tiroides, particularmente en los niños expuestos, y los cánceres de tiroides pueden verse hasta 40 años después de que ocurrió la exposición. El accidente nuclear más estudiado por su magnitud ha sido la explosión del reactor nuclear de Chernobyl en abril de 1986 en Ucrania, como consecuencia de la fuerte exposición, los habitantes tuvieron un incremento de cáncer de tiroides tipo papilar

principalmente en niños menores de 5 años de edad. Se llevó a cabo un estudio publicado por la Sociedad Real Belga de Cirugía, basado en registros de procedimientos quirúrgicos de patología tiroidea en el Hospital de la Universidad Católica de Lovaina (UCL) entre el período de 1986 a 2015, el cual reportó un total de 2 349 pacientes de los cuales el 19,5 % referían cáncer de tiroides y eran pacientes menores de 15 años de edad. Luc Michel, doctor de la UCL, señala que la concentración de yodo radioactivo durante las fechas del accidente en Bélgica era 60 veces superior al nivel normal, concluyendo como un factor de riesgo importante para tal patología. Una cohorte de 11,664 niños y adolescentes en Bielorrusia expuestos al yodo radiactivo después del accidente de Chernobyl fueron sometidos a 3 rondas de cribado tiroideo durante los años 1997 a 2008, al final se identificaron 158 casos de cáncer de tiroides. El 93,7 por ciento tenían T1a y T1b tumores, el 60,6 por ciento ganglios linfáticos positivos y menos del 1 por ciento metástasis a distancia. Se puede proteger de desarrollar cáncer de tiroides debido a una emergencia en una planta nuclear tomando yoduro de potasio. Esto previene la absorción del yodo radiactivo y se ha demostrado que reduce el riesgo de cáncer de tiroides. La Asociación Americana de la Tiroides (ATA) recomienda que a todos aquellos que viven a menos de 200 millas de un sitio de accidente nuclear se les dé yoduro de potasio para tomar en forma preventiva en caso de un accidente nuclear.<sup>7,11</sup>

Algunos profesionales sanitarios como tecnólogos de radiología, traumatólogos, cirujanos, radioterapista; presentan un apreciable riesgo de exposición a radiación. Las principales fuentes de radiación ambiental son la contaminación industrial, detonaciones nucleares e irradiación terapéutica. El cáncer tiroideo puede aparecer hasta 20 años luego de la exposición. Antes de los años 1960's, los tratamientos con rayos X se usaban con frecuencia para tratar condiciones como el acné, inflamación de las amígdalas, adenoides, nódulos linfáticos o agrandamiento de una glándula en el tórax llamada el timo. Más adelante se encontró que todos estos tratamientos estaban asociados con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de tiroides en el futuro. Incluso terapia con rayos X usada para tratar cánceres como la enfermedad de Hodgkin (cáncer de los

ganglios linfáticos) o el cáncer de mama se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de tiroides si el tratamiento incluyó exposición de la cabeza, el cuello o el tórax. No se ha demostrado que la exposición a los rayos X de rutina como rayos X dentales, radiografías de tórax y mamogramas cause cáncer de tiroides.<sup>7,11</sup>

Existen químicos no genotóxicos que tienen un efecto directo sobre la glándula tiroidea como el Perclorato o Tiocianato, sustancia del cigarrillo, estos químicos inhiben la absorción de yodo de las células foliculares. Los insecticidas como el Diclorodifeniltricloroetano (DDT), afecta el catabolismo y excreción de la glándula. Trabajadores con exposición a polvo textil, a hidrocarburos aromáticos policíclicos, a disolventes; principalmente trabajadores de calzado, se han relacionado con un elevado riesgo de cáncer tiroideo. Hay estudios que parecen demostrar que los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de muerte por carcinoma diferenciado de tiroides, pero no el hecho de tener una historia familiar del mismo. Una expresión de NIS (sodium iodide symporter) disminuida en estudios con PCR identifica también cánceres de tiroides agresivos.<sup>7, 11</sup>

El antecedente familiar se ha asociado con diferentes tipos de cáncer de tiroides, aun así, los cánceres diferenciados ocurren casi siempre esporádicamente. Existe un 50 por ciento de predisposición, siendo el riesgo de 3,5 a 6,4 veces más para familiares de un paciente con cáncer de tiroides, con más riesgo en miembros de primer grado. Además, trastornos benignos de la tiroides, como el bocio y nódulos tiroideos también son, factores de riesgo de cáncer tiroideo.<sup>7,11</sup>

#### IV.1.5. Clasificación

Histológicamente los tumores del tiroides se clasifican en:<sup>7</sup>

##### A. Tumores primarios epiteliales

##### 1. Tumores de células foliculares

##### a. Benignos

- Adenoma folicular, fetal, micro y macrofolicular y papilar.

##### b. Malignos

- Carcinoma diferenciado: papilar o folicular

- Carcinoma pobremente diferenciado
  - Carcinoma indiferenciado
2. Tumores de células parafoliculares.
    - Carcinoma medular del tiroides
  3. Tumores de células foliculares y de célula C
    - Carcinoma folicular – medular

B. Tumores primarios no epiteliales

1. Sarcomas
2. Linfomas
3. Otros

C. Tumores secundarios.

Clasificación histológica de tumores tiroideos según la OMS: <sup>7</sup>

Carcinomas tiroideos

- Carcinoma papilar
- Carcinoma folicular
- Carcinoma pobremente diferenciado
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- Carcinoma de células escamosas (epidermoide)
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma mixto de células foliculares-medular
- Tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico
- Carcinoma mostrando diferenciación de tipo tímico

Adenoma tiroideo y tumores relacionados

- Adenoma folicular y Tumor trabecular hialinizante

Otros tumores:

- Teratoma
- Linfoma primario y plasmocitoma Timoma ectópico
- Angiosarcoma y Tumores de músculo liso



Tumores de vaina nerviosa periférica Paraganglioma

Tumor fibroso solitario

Tumor de células foliculares dendríticas

Histiocitosis de células de Langerhans

Tumores secundarios

El cáncer papilar es el tipo más común, constituyendo aproximadamente el 70-80 por ciento de todos los cánceres de tiroides, puede ocurrir a cualquier edad. Tiende a crecer lentamente y con frecuencia se extiende a los ganglios linfáticos del cuello. Sin embargo, a diferencia de otros tipos de cáncer, el cáncer papilar tiene un pronóstico excelente, aun cuando se haya extendido a los ganglios linfáticos. Los cánceres foliculares constituyen aproximadamente el 10-15 por ciento de los cánceres de tiroides en los Estados Unidos, se puede extender a los ganglios linfáticos en el cuello, pero esto es mucho menos común que con el cáncer papilar. Tiene más probabilidad que el papilar de extenderse a otros órganos, particularmente los pulmones y los huesos. Los cánceres papilares y foliculares también se conocen como Cáncer de Tiroides bien Diferenciados (CTD). El cáncer medular de tiroides (CMT) representa alrededor del 2% de todos los cánceres. Aproximadamente el 25 por ciento de todos los CMT suele presentarse en familias y están asociados con otros tumores endocrinos. El cáncer anaplásico de tiroides es el cáncer más avanzado y agresivo y el menos probable de que responda a tratamiento, es muy raro y se encuentra en menos del 2 por ciento de los pacientes con cáncer de tiroides.<sup>11</sup>

#### IV.1.6. Fisiopatología

A la neoplasia tiroidea se la relaciona específicamente con alteraciones genéticas, existen alteraciones celulares y en los genes supresores de tumores. Hay varios oncogenes identificados en la carcinogénesis tiroidea. En los nódulos hiperfuncionantes se han encontrado mutaciones en el receptor TSH y genes Gs, que parece que activan de manera constitutiva la vía de transducción de la señal de la cinasa A de la proteína adenilatociclasa, dando lugar a un tumor bien diferenciado.<sup>7, 11</sup>

Así existen cambios en localizaciones específicas del gen RET, con la presencia del oncogén PTC. El oncogén RET está reordenado con otros genes (RET/PTC) en cánceres papilares y hay mutación puntual de RET en carcinomas medulares esporádicos y de tipo familiar asociado o no a MEN. Estas mutaciones RET en su mayoría no son heredadas, más bien son adquiridas durante la vida de la persona. En otros casos se ha encontrado el gen BRAF mutado. También se relaciona con el cáncer papilar el oncogén TRK-A y el BRAF. Estos tumores han sido identificados en pacientes con mayor probabilidad de formar metástasis a distancia, rápidamente. Mutaciones de otros genes también han sido asociadas con cáncer papilar de tiroides, incluyendo el gen NTRK1 y el MET. En el Cáncer folicular de tiroides aparecen alteraciones de RAS y reordenamientos de tipo PAX8/PPAR mientras que en los anaplásicos la alteración más común es la mutación de p53.<sup>7, 11</sup>

La desregulación de la vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica MAPK es el mecanismo fundamental en la oncogénesis del carcinoma papilar de tiroides. Esta ruta constituye una de las cascadas moleculares más importantes en la regulación de aspectos clave de la funcionalidad celular como la diferenciación, la proliferación y la migración. Consigue activar factores de transcripción nuclear cuando se activa. RAS es una proteína de unión a GTP que actúa como transductor inicial y común de la señal iniciada tras la activación de los receptores de membrana. La vía MAPK puede activarse por distintas señales celulares mediante receptores con actividad tirosincinasa (RTK), que pueden activar RAS. En más del 70 por ciento de los casos se encuentra alterado alguno de los tres integrantes de la vía que son el receptor tirosincinasa RET, RAS y BRAF. El reordenamiento cromosómico de RET, llamado RET/PTC, ocasiona la activación enzimática de esa tirosincinasa. Aparecen un 5-70 por ciento de las muestras tumorales.<sup>12</sup>

RET/PTC es un gen quimérico que produce activación constitutiva de RET. No se ha demostrado en otras neoplasias tiroideas distintas del cáncer papilar, pero sí en alguna tiroiditis crónica autoinmune. Es más frecuente en variantes bien diferenciadas como la clásica que en las más agresivas, y parece actuar en las

primeras fases de la transformación tumoral. Se asocia a tumores de bajo potencial de crecimiento, a pacientes más jóvenes, a variante clásica y a tumores de pequeño tamaño como los microcarcinomas, pero sin embargo parece aumentar la incidencia de extensión a ganglios linfáticos regionales. Su formación parece estimulada por radiaciones ionizantes (Chernobyl), la estructura tridimensional de la cromatina de las células tiroideas y la escasa respuesta a la apoptosis de estas células. Menos frecuentes son activaciones constitutivas de otros receptores tirosincinasa como NTRK1, c-MET o EGFR. Los portadores de mutaciones de NTRK-1 tienen peor pronóstico, al igual que EGFR, que en caso de sobre expresarse condiciona un comportamiento más agresivo (es frecuente en formas pobremente diferenciados y en carcinomas anaplásicos). La sobre expresión de c-MET es más frecuente en variedades histológicas más agresivas.<sup>12</sup>

El protooncogén RAS codifica una proteína que actúa como transductor de señales de receptores de factores de crecimiento; su mutación hace que se active constitutivamente. Además, tiene acción inhibitoria sobre p27, que regula el ciclo celular. La mutación de RAS ocurre hasta en un 30 por ciento de los cánceres humanos. Es un potente inhibidor de apoptosis e induce proliferación celular. Cuando su expresión es muy elevada, inhibe genes específicos de células tiroideas, como TTF1 y PAX8, necesarios para diferenciar células tiroideas. Ocurre en neoplasias benignas, diferenciadas y poco diferenciadas o anaplásicas. Cuando RAS fosforila BRAF, esta activa constitutivamente ERK (vía MAPK) e inicia mecanismos celulares implicados en la carcinogénesis.<sup>12</sup>

La mutación de BRAF es la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar (condicionando mayor agresividad y peor pronóstico), mientras que RAS está más asociada a los tumores tiroideos con patrón de crecimiento folicular. La mutación V600E de BRAF es específica de cáncer papilar de tiroides y su prevalencia oscila entre el 35-60 por ciento (apareciendo también en algún carcinoma anaplásico que deriva de carcinoma papilar, pero no en otras neoplasias tiroideas). Es una mutación más frecuente en edad adulta, al contrario de lo que sucede con RET/PTC, pero también se ha observado mutación de BRAF en microcarcinomas, siendo también más frecuente en variantes más agresivas de

carcinoma papilar como la de células altas o la de células columnares, y muy raras veces en la variante folicular de carcinoma papilar. La mutación de BRAF (BRAF) lleva a la fosforilación de ERK. Sin embargo, en estudios celulares se ha visto que la mera expresión de esta mutación no es suficiente para diferenciar las células tiroideas en ausencia de TSH, porque, aunque la oncoproteína estimula la síntesis de DNA, también lo hace con la inducción de la apoptosis, resultando en una ausencia de crecimiento neto. Sin embargo, BRAF, a diferencia de lo que ocurre con RET/PTC1 y RET/PTC3, induce inestabilidad genómica, lo que sugiere que esta oncoproteína puede facilitar la adquisición de eventos secundarios necesarios para estimular el crecimiento y la expansión clonal.<sup>12, 17</sup>

La serie de Nikiforova describe asociación entre esta mutación de BRAF y la extensión extratiroidea al diagnóstico, pero existen otras series en las que no sucede dicha asociación. Se ha pensado en la utilidad de estas mutaciones a la hora del diagnóstico precoz mediante PAAF, ya que su especificidad y sensibilidad es cercana al 100 por ciento para la mutación T1799A de BRAF, que tiene una prevalencia cercana al 44 por ciento en las series estudiadas. El estudio de estos genes puede tener aplicaciones terapéuticas, como se está empezando a ver con fármacos inhibidores de tirosincinasas como vandetanib, sorafenib y sunitinib.<sup>12</sup>

#### IV.1.7. Anatomía patológica

##### IV.1.7.1. Carcinoma papilar

El carcinoma papilar representa tres veces más frecuente en mujeres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más prevalente de 20 a 40 años. Son tumores que se desarrollan a partir de células del epitelio folicular, productoras de hormonas tiroideas yodadas. Tiende a crecer lentamente y a extenderse primeramente a los ganglios linfáticos del cuello. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión de este cáncer a los ganglios linfáticos. La exposición a la radiación externa en el cuello en altas dosis incrementa el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer. Más del 95 por ciento de los adultos con este tipo de cáncer sobrevive 10 años.<sup>12, 13</sup>

El carcinoma papilar ha sido definido por la OMS como un tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares, así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucléolo pequeño y pseudoinclusiones). La clave para su diagnóstico la constituyen las características nucleares (el núcleo de las células, redondo o algo oval, con aspecto vacío y nucleolo prominente cerca de la membrana nuclear, lo que se llama en «ojos de huerfanita Annie» o en vidrio esmerilado), mientras que la presencia de invasión vascular o capsular, no constituye un requisito necesario.<sup>12, 13</sup>

Como características histológicas fundamentales destaca la formación de papilas: un tallo fibroso recubierto de epitelio neoplásico. También es habitual la presencia de cuerpos de psammoma, concreciones calcificadas redondeadas con laminaciones concéntricas, casi patognomónicas de cáncer papilar y que se encuentran en 40-50 por ciento de los casos. Inmunohistoquímicamente los carcinomas papilares son reactivos para citoqueratinas, tiroglobulinas y TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) y negativos para sinaptofisina y cromogranina. Aquellos con metástasis típicamente muestran pérdida de p27 y aumento de ciclina D1.<sup>12-16</sup>

Como variantes histológicas destacan el microcarcinoma, la variante encapsulada, la folicular, la esclerosante difusa y la oxifílica. Otras variantes son la de células altas, células columnares, trabeculares, folicular difusa, macrofolicular, exuberante con estroma como fascitis, con peculiar aclaramiento nuclear. Los subtipos de carcinoma papilar reconocidos por la clasificación Internacional de la OMS son: <sup>12,17, 18</sup>

- ✓ Variante folicular
  - ✓ Variante macrofolicular
  - ✓ Variante oncocítica
- ✓ Variante de células claras
- ✓ Variante esclerosante difusa
- ✓ Variante de células altas

- ✓ Variante de células columnares
- ✓ Variante sólida
- ✓ Variante cribiforme-morular
- ✓ Variante con estroma de tipo fascitis
- ✓ Variante con componente insular focal
- ✓ Carcinoma papilar con carcinoma mucoepidermoide o de células escamosas
- ✓ Carcinoma papilar con carcinoma de células fusiformes y células gigantes
- ✓ Carcinoma combinado papilar y medular Microcarcinoma papilar

La variante folicular es el subtipo más común, constituye del 15 al 20 por ciento de todos los CPT y se caracteriza morfológicamente por la ausencia de papilas bien formadas, patrón de crecimiento folicular exclusivo o predominante y presencia de núcleos característicos de CPT. A diferencia del CPT clásico, alberga mutaciones de RAS (45 %), menor proporción de mutaciones de BRAF (5 %) y menos del 5 por ciento de reordenamientos RET/PTC.<sup>12, 19</sup>

Esta variante tiene mayor frecuencia de encapsulación, menor tasa de metástasis a ganglios linfáticos regionales y una ligera mayor tasa de invasión vascular y metástasis a distancia. La variante «macrofolicular» es la forma más infrecuente de las variantes foliculares, se caracteriza por la presencia de folículos de gran tamaño que constituyen más del 50 por ciento del tumor. El comportamiento clínico global es similar al del CPT clásico, si se exceptúan los subtipos «folicular encapsulado» y «folicular difuso (multinodular)» (forma agresiva con más del 80 % de invasión vascular, 80 % de metástasis ganglionar y 70 % de extensión extraglandular).<sup>12</sup>

Es diagnóstica la presencia de los 4 criterios principales (núcleos ovales en vez de redondos, núcleos amontonados sin polaridad en el folículo, núcleos de cromatina clara o pálida, o con hendiduras llamativas y cuerpos de psammoma) o si falta alguno de ellos deberán presentarse cuatro o más criterios secundarios (papilas abortivas, folículos elongados de forma irregular, tinción oscura del coloide, pseudo inclusiones intranucleares o histiocitos multinucleados en la luz folicular).<sup>12</sup>

La variante oncocítica (de células de Hürthle, oxifílica) de CPT tiene una prevalencia inferior al 1 por ciento. Los tumores están formados por células de abundante citoplasma de tipo oncocítico (Hürthle) y núcleos típicos del CPT clásico. Hay metástasis ganglionares en el 5 por ciento a 15 por ciento de los casos y el pronóstico es similar al del CPT clásico. Se han descrito mutaciones de BRAF en el 50 por ciento de los casos, frecuentes reordenamientos RET/PTC, y en algunos casos mutaciones del gen GRIM-19. La variante de tipo Warthin se considera un subtipo de CPT oncocítico que predomina en mujeres y su pronóstico no es diferente del CPT clásico.<sup>12</sup>

La variante de células claras tiene un patrón de crecimiento papilar, folicular y/o sólido con células de citoplasma claro (>50 %) y núcleos característicos de CPT. La variante esclerosante difusa se caracteriza por afectar difusamente a uno o ambos lóbulos tiroideos. El tumor no suele mostrar una masa dominante y al microscopio se caracteriza por la afectación difusa de la glándula, fibrosis densa, amplia infiltración linfocítica, numerosos cuerpos de psammoma, y frecuente metaplasia escamosa.<sup>12</sup>

Constituye el 2 por ciento de los CPT y predomina en mujeres con una edad media que oscila entre 18 y 29 años.<sup>34</sup> Se asocia a metástasis ganglionares en el 80 por ciento de los casos, pero a pesar de esta agresividad biológica, la supervivencia es del 93 por ciento a los 10 años. La variante de células altas se caracteriza porque al menos el 50 por ciento de las células tumorales tiene una altura 3 veces superior al ancho de la célula. Esta definición es más restrictiva que la previa de Hawk y Hazard (1976) en la cual, la altura celular debe ser el doble de la anchura. Este subtipo tumoral constituye el 5 por ciento a 10 por ciento de los CPT. En la mayoría de las series afecta a pacientes mayores, los tumores tienen mayor tamaño, más extensión extratiroidea y dan más metástasis a distancia que el CPT clásico.<sup>12</sup>

La variante de células columnares está caracterizada por el predominio de células de tipo columnar (prismáticas, altas) con marcada pseudo estratificación nuclear. La mayoría de los casos muestran una combinación variable de patrón es papilar, folicular, trabecular y/o sólido. Los folículos con frecuencia parecen

glándulas tubulares. Las células son positivas para tiroglobulina y TTF-1. Esta variante fue descrita originalmente como una forma infrecuente de neoplasia tiroidea más agresiva que los carcinomas diferenciados.<sup>12</sup>

La variante sólida de CPT está caracterizada por un patrón de crecimiento sólido, trabecular, o insular que afecta a más del 50 por ciento del tumor y representa el 1 por ciento a 3 por ciento de las series de CPT de adultos, pero su prevalencia es mayor en jóvenes y especialmente en los tumores de niños expuestos a radiación ionizante. La variante sólida constituyó el 30 por ciento a 35 por ciento de los carcinomas papilares pediátricos desarrollados a consecuencia del accidente de Chernobyl. Es importante diferenciar la variante sólida del CPT del carcinoma pobremente diferenciado; aunque ambos comparten el patrón sólido, trabecular e insular, la existencia de núcleos de carcinoma papilar excluye al carcinoma pobremente diferenciado, además de mostrar ausencia de focos de necrosis, actividad mitótica o mutaciones p53.<sup>12</sup>

La variante cribiforme-morular representa el 0,1 por ciento a 0,2 por ciento de todos los CPT. Se trata de una neoplasia bien delimitada o encapsulada que al microscopio se caracteriza por la combinación de patrones de crecimiento cribiforme, folicular, papilar, trabecular, sólido y fusocelular con mórulas escamoides. Los espacios foliculares suelen estar desprovistos de coloide. Las células son columnares (altas) y de núcleos hipercromáticos con hendiduras, contorno irregular, a veces aclaramiento de la cromatina y muy ocasionalmente pseudo inclusiones intranucleares. Los cuerpos de psammoma son poco frecuentes. Es el único tumor tiroideo con inmunoreactividad nuclear y citoplasmática para  $\beta$ -catenina. Esta variante es el carcinoma tiroideo asociado a poliposis adenomatosa familiar (FAP).<sup>12</sup>

La variante con estroma de tipo fascitis constituye menos del 1 por ciento de los CPT y no parece tener un comportamiento diferente del CPT clásico. Corresponde a aquellos CPT que se acompañan de una proporción significativa de estroma fusocelular reactivo de tipo fascitis o de tipo fibromatosis. Las células son de origen miofibroblástico (positivas para vimentina y actina de músculo liso) y pueden acompañarse de áreas mixoides y/o colagenizadas de tipo queloide. En ocasiones



el componente estromal están predominante que puede interpretarse como una fibrosis benigna reactiva y no identificarse el componente de CPT.<sup>12</sup>

En otras ocasiones el CPT coexiste con otros carcinomas tiroideos, como puede ser el carcinoma escamoso o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma combinado papilar y medular (extraordinariamente infrecuentes y que deben distinguirse de los casos de coexistencia de CPT incidental separado del carcinoma medular, que se ha descrito en hasta un 17 por ciento de pacientes con carcinoma medular 2, o CPT con componente focal de células fusiformes y carcinoma papilar de células gigantes que debe ser claramente diferenciado del carcinoma indiferenciado.<sup>12,17</sup>

El adenoma y el carcinoma trabecular hialinizante comparten ciertas características con el carcinoma papilar, y hay dudas acerca de si considerarlo una variante del mismo. Tiene una apariencia general similar a los cánceres medulares y a los paragangliomas, siendo inmunohistoquímicamente positivos para tiroglobulina y negativos para cromogranina y calcitonina. También presentan características nucleares similares a las de los carcinomas papilares y cuerpos de psammoma. Existe cierto consenso acerca de componentes histológicos relacionados con el pronóstico como son la infiltración linfocítica, la asociación de cierto componente de carcinoma anaplásico o la metaplasia escamosa, además de la multicentricidad, la invasión capsular y vascular, la atipia celular, la necrosis tumoral, los cuerpos de psammoma o cambios escleróticos en el tumor.<sup>12</sup>

#### IV.1.7.2. Carcinoma folicular

Es un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación de células foliculares, pero no tiene las características nucleares diagnósticas del carcinoma papilar. Representa hasta el 17 por ciento del cáncer de tiroides. Tiene tendencia a ocurrir en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar. Son tumores que también se desarrollan a partir de células productoras de hormonas tiroideas yodadas. Como en el cáncer papilar, el cáncer folicular puede diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello, pero tiene tendencia a diseminarse, con más frecuencia que el cáncer papilar, hacia los vasos sanguíneos y desde ahí hacia

áreas distantes, particularmente los pulmones y los huesos. Es más frecuente en áreas con deficiencia de yodo.<sup>12</sup>

Histológicamente se caracteriza por su similitud con la arquitectura folicular normal y por la formación de una cápsula. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular y/o vascular. Aun así, la supervivencia suele ser buena, con una tasa de curación global de más del 90 por ciento. Puede presentar histológicamente invasión mínima (encapsulado) o invasión amplia, y tiene las variantes oxifílica, de células claras, e insular o pobremente diferenciado.<sup>12</sup>

La variante de células oxifílicas, u oncocíticas, de células de Hürthle o de células de Askanazy se forma a partir de una célula que no está presente normalmente en el tiroides y que corresponde a una célula folicular modificada. Su presencia ocasional en cualquier tipo de patología tiroidea no representa necesariamente una tumoración. Los carcinomas de células de Hürthle representan entre el 2-6 por ciento de los cánceres foliculares. Generalmente son multicéntricos. Recidiva algo más en ganglios regionales y el pronóstico es peor que el del folicular típico.

#### IV.1.8. Diagnóstico

##### IV.1.8.1. Clínico

El signo principal del cáncer de tiroides es un bulto (nódulo) en la tiroides que por lo general no es palpable ni visible y la mayoría de los cánceres no producen ningún síntoma. Al ser palpable se presenta, frío, duro, firme e indoloro y ante su presencia, se realiza el diagnóstico diferencial entre un proceso benigno o maligno para definir su tratamiento definitivo. Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de nódulos tiroideos palpables asciende a aproximadamente 5 por ciento en las mujeres y el 1 por ciento en los hombres que viven en partes yodo suficiente del mundo. Puede llegar a afectar a ganglios linfáticos cervicales, presentándose adenopatías localizadas. Raramente puede presentarse como un tumor invasivo en el cuello, en estos casos la tumoración crece rápidamente, se palpa como una masa irregular y profunda. El examen del cuello por parte de su médico es la forma más común como se encuentran los nódulos y cáncer de

tiroides. Ocasionalmente, los mismos pacientes pueden encontrar los nódulos al notar un bulto en el cuello al mirarse en un espejo, al abotonarse la camisa o ponerse un collar. Se pueden quejar de dolor en el cuello, la mandíbula o el oído.<sup>11,20-22</sup>

Si el nódulo es lo suficientemente grande para comprimir la tráquea o el esófago, puede causar dificultad para respirar, para tragar, o causar un “cosquilleo” en la garganta. Rara vez, puede producir ronquera si el cáncer irrita un nervio que controla las cuerdas vocales. Los puntos importantes para recordar son que los cánceres que se originan en los nódulos tiroideos generalmente no producen síntomas. Sin embargo, la formación de nódulos tiroideos solos y sobre todo de crecimiento rápido durante el seguimiento de la enfermedad nodular tiroidea no es un indicador para el cáncer de tiroides bien diferenciado y no deben ser utilizadas como un argumento para la cirugía de tiroides. Sin embargo, también se puede estar ante estados de hiperfunción, o bien hipofuncionamiento de la glándula; en el primer caso, el hipertiroidismo se caracterizara por una tasa metabólica alta que se traducirá en excitabilidad nerviosa y hemodinámica, así como agotamiento generalizado; mientras que en el hipotiroidismo existe un estado hipo metabólico tan importante que repercute en las esferas físicas y psíquicas, en las cuales produce deficiencias de relevancia sobre todo en la fase del desarrollo.<sup>11, 20-22</sup>

Se suele acompañar de signos y síntomas como disfagia, disfonía, disnea, dolor cervical, astenia o pérdida de peso. En un estudio de 114 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo se pudo observar cuales fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, el 18 por ciento refirió crecimiento rápido del mismo, 11 por ciento disnea, 13 por ciento disfonía, el 30 por ciento disfagia y 16 por ciento tenían adenomegalias regionales.<sup>23</sup>

Para el diagnóstico es primordial la anamnesis junto con el examen físico. Una correcta anamnesis puede sugerir la naturaleza de la lesión: la rapidez en la progresión de los síntomas (disnea, disfonía, disfagia), los extremos de la vida (< 20, > 70 años) sexo masculino (8 versus 4 por ciento en mujeres), antecedentes de tiroidopatías (9.2 por ciento de los nódulos en pacientes con enfermedad de Graves son malignos), historia familiar de carcinoma de tiroides (riesgo incrementa

de 4 a 10 veces cuando son familiares de primer grado) o de neoplasia endocrina múltiple, poliposis familiares e historia de exposición a radiación. La exposición a la radiación incrementa el riesgo de que un nódulo sea maligno de 5 a 20 por ciento, independientemente de su tamaño o de la presencia de enfermedad multinodular. Asimismo, el contacto con radiación incrementa de 1.2 a 3.5 por ciento la presencia de enfermedad nodular tiroidea. De hecho, si se interrogan apropiadamente, entre 75-80 por ciento de los niños que desarrollan carcinoma tiroideo revelan exposición a radiación terapéutica o ambiental. Así, la exploración física debe ser detallada con especial hincapié en las características de la lesión y de los compartimientos ganglionares cervicales, incluyendo datos de obstrucción del opérculo torácico. Se considera que un nódulo tiroideo de consistencia firme y forma esférica es más probablemente maligno. Pero la palpación sólo es capaz de detectar 6 por ciento de los nódulos menores de 1 cm; 50 por ciento de los nódulos con dimensiones entre 1 y 2 cm; y 58 por ciento de los mayores a 2 cm. En el interrogatorio se indaga acerca de síntomas y factores de riesgo. La exploración física incluye examen completo del cuello con inspección local, palpación tiroidea evaluando la forma, tamaño, consistencia y presencia de nódulos. Posteriormente se evalúan posibles adenomegalias que sean sugerentes de este cáncer.<sup>26</sup>

#### IV.1.8.2. Laboratorio

La mayoría de los pacientes se presentan eutiroideos y son pocos los casos que presentan hipo o hipertiroidismo. Las pruebas de sangre en general no son de ayuda para encontrar el cáncer de tiroides. En los exámenes de laboratorio se valora el nivel de Tiroestimulina plasmática (TSH) y generalmente son normales, aun cuando el cáncer esté presente. El diagnóstico de hipertiroidismo no elimina la posibilidad de un cáncer de tiroides asociado.<sup>11, 20, 21, 25</sup>

#### IV.1.8.3. Imágenes

La sistematización en el estudio del nódulo tiroideo aumenta la eficacia diagnóstica (ya que aumenta el número de carcinomas operados), evita la cirugía innecesaria disminuye el número de hipotiroidismos postquirúrgicos, disminuye el

costo sanitario; así la utilización de cada prueba diagnóstica y su secuencia en el tiempo dependen de la disponibilidad de medios, así como de la fiabilidad de estos. Con frecuencia, los nódulos de tiroides se encuentran incidentalmente en pruebas de imágenes como las tomografías computarizadas y los ultrasonidos del cuello realizados por motivos no relacionados con la tiroides. Las técnicas de imagen de alta sensibilidad, ecografía o tomografía computarizada pueden detectar nódulos no palpables o “incidentalomas” tiroideos. Estudios revelan que su prevalencia a partir de estudios de autopsia varía de 30 a 60 por ciento y su riesgo de malignidad en las glándulas no irradiadas es 0,45 a 13 por ciento.<sup>11, 20, 21, 24</sup>

La ecografía es el procedimiento de elección para la evaluación ya que no es invasiva y permite hacer una caracterización. Valora el tipo de lesión, quístico o sólido, su tamaño y el patrón de vascularización. Estudios reportan que el ultrasonido de alta resolución (US) tiene la capacidad de detectar nódulos tiroideos en el 19 – 67 por ciento de los individuos seleccionados al azar, con frecuencias más altas en las mujeres y los ancianos. Además, varios estudios han demostrado que la ecografía es muy sensible para la detección de metástasis linfáticas. Horwart et al., en el año 2008 diseñó el sistema TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) con características ecográficas asociadas a malignidad como: hipoecogenicidad, microcalcificaciones, margen irregular, nódulo sólido, vascularidad y/o aumento del diámetro antero-posterior en relación al transversal. Herramienta utilizada para identificar nódulos que deben ser evaluados por punción aspiración con aguja fina (PAAF) y establecer la probabilidad de malignidad. (Ver Tabla 1)<sup>27,28, 29</sup>

La evaluación citológica por Punción – aspiración con aguja fina (PAAF), se considera en la actualidad el mejor método para distinguir entre nódulo tiroideo benigno o maligno y así determinar la conducta terapéutica más adecuada. Su sensibilidad es del 65-98 por ciento y especificidad 72-100 por ciento para el diagnóstico de malignidad. Varios estudios indican que PAAF es, al menos, tan exacta como el estudio intraoperatorio, e incluso mejor que éste para la variante histológica papilar.<sup>28,30-34</sup>

**Tabla 1. Clasificación del sistema TIRADS**

<b>Categoría</b>		<b>Riesgo de malignidad</b>	<b>Manejo</b>
TIRADS 1	Glándula normal	0% de malignidad	No seguimiento
TIRADS 2	Lesión benigna	0% de malignidad	Control Anual
TIRADS 3	Nódulo probablemente benigno	< 5 % de malignidad	Control a los 6 meses y/o PAAF
TIRADS 4	Nódulo sospechoso TIRADS 4a TIRADS 4b	5-80 % de malignidad 5-10 % de malignidad 10-80 % de malignidad	PAAF
TIRADS 5	Nódulo probablemente maligno	>80 % de malignidad	PAAF
TIRADS 6	Incluye diagnóstico de malignidad por biopsia	100% maligno	PAAF

**Fuente:** Horvath E. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management  
 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276237>.2015

Según los resultados citológicos, expertos en patología tiroidea en el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, crearon el sistema Bethesda (Ver Tabla 2) llamado así por el lugar de creación, el mismo establece seis categorías diagnósticas, y permite seleccionar pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Se puede realizar una laringoscopia, procedimiento que nos permite examinar la laringe para determinar si las cuerdas vocales se encuentran afectadas en su movilidad, por compromiso tumoral. Además, la Biopsia quirúrgica es la extracción de un nódulo o un lóbulo de la tiroides durante una cirugía para que se pueda observar las células y tejidos al microscopio, y verificar la presencia de neoplasia.<sup>28,30-34</sup>

**Tabla 2. Categorías diagnósticas de la clasificación de Bethesda.**

<b>Categoría diagnóstica</b>		<b>Riesgo de malignidad</b>	<b>Manejo habitual</b>
I	Insatisfactorio	1 - 4 %	Repetir PAAF guiada por ecografía
II	Benigno	0 - 3 %	Seguimiento clínico
III	Atipia de Significado. Indeterminado o Lesión Folicular de Significado Indeterminado	~ 5 – 30 %	Repetir PAAF
IV	Neoplasia Folicular o Sospechoso	15 – 30 %	Lobectomía
V	Sospechoso de Malignidad	60 - 75 %	Tiroidectomía subtotal o lobectomía
VI	Maligno	97 - 99 %	Tiroidectomía Total

**Fuente:** Pinto J.Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides.2015

Las imágenes obtenidas mediante la exploración gammagráfica del tiroides son el resultado de la captación de un radiotrazador por las células foliculares, lo cual permite delinear las áreas funcionales o captantes y las no funcionales de la glándula. Según su comportamiento gammagráfico, los nódulos tiroideos se clasifican en hipocaptantes o fríos (un 80 por ciento del total), isocaptantes o templados (15 por ciento) o hipercaptantes o calientes (5%). La probabilidad de malignidad es variable según la captación del radiotrazador. Aproximadamente un 16 por ciento de los nódulos fríos son malignos, mientras que sólo un 9 por ciento de los nódulos isocaptantes y un 4 por ciento o menos de los hipercaptantes son expresión de un cáncer tiroideo. La gammagrafía tiroidea, como sucede con la ecografía, no puede diferenciar adecuadamente un tumor benigno de otro maligno. Una de las limitaciones de esta prueba es que un nódulo puede comportarse como normocaptante con tecnecio y ser hipocaptante si se realiza una gammagrafía con yodo. Ello es debido a que el tecnecio es captado, pero no organificado, mientras que el yodo es captado y organificado por el tiroides. No obstante, la exploración gammagráfica es especialmente útil para determinar si un nódulo en un paciente con hipertiroidismo es hipercaptante, ya que las lesiones funcionantes rara vez son malignas. También es una exploración imprescindible para precisar la funcionalidad de un nódulo con citología de proliferación folicular.<sup>35</sup>

Por razones de coste, disponibilidad, rapidez en su realización y menor tasa de irradiación tiroidea y corporal, el isótopo habitualmente utilizado es el Tc 99. La imagen proporcionada puede mostrar un nódulo frío o área hipocaptante respecto al tejido adyacente, un nódulo tibio o templado o área isocaptante y un nódulo caliente o área hipercaptante; este último puede inducir una disminución o una abolición en la captación del isótopo por el resto del tiroides. Los tres tipos de patrones gammagraficos pueden corresponder histológicamente a un nódulo benigno o maligno, el nódulo de mayor prevalencia y el que conlleva mayor riesgo de malignidad es del nódulo frío por lo que representa el principal problema para el clínico sin embargo la mayoría de los nódulos fríos son benignos.<sup>36</sup>

Aunque la gammagrafía no ofrece un diagnóstico adicional es una herramienta importante junto con la biopsia por aspiración con aguja fina y la ecografía, por lo

tanto las siguientes son indicaciones para la realización de la gammagrafía:1) identificación de un nódulo tiroideo funcional cuando la TSH está disminuida, 2) cuando la biopsia por aspiración con aguja fina reporta una neoplasia folicular o sospechosa ( el hallazgo de nódulos calientes disminuye la probabilidad de malignidad) y 3) detectar metástasis en el cuello en el seguimiento.<sup>37</sup>

La tomografía por emisión de positrones es de suma utilidad ante la sospecha de cáncer de tiroides y sobre todo enfermedad metastásica con falla en la captación de yodo, pero tiroglobulina elevada. Es un estudio que realiza una tomografía y tomografía axial computarizada de forma simultánea, en el cual se inyecta glucosa marcada con radiactividad en la sangre y dado que las células cancerígenas tienen un metabolismo más acelerado que las células normales, éstas consumen mayor cantidad de azúcar, por lo general, flourodesoxiglucosa (18- FDG).<sup>38</sup>

#### IV.1.9. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con adenomas macrofolicular y microfolicular, carcinomas indiferenciados como cáncer medular y cáncer anaplásico de tiroides, quistes, nódulos dominantes como parte de un bocio coloide multinodular no reconocido, enfermedades inflamatorias, linfomas, entre otros.

#### IV.1.10. Estadificación

Para el riesgo de mortalidad el sistema de clasificación por etapas TNM (Tumor, Nódulos y Metástasis) del *American Joint Committee on Cancer/ Union Internationale Contre Cancer* (AJCC/UICC) (Tabla 3, 4, 5 y 6), es el más empleado, determina el tamaño y la presencia de metástasis locales o sistémicas, siendo un factor importante a la hora de elegir un tratamiento y estimar el pronóstico de cada individuo. Su clasificación se basa en los resultados de los exámenes físicos, biopsia y estudios por imagen. La AJCC y la UICC en su 8th ed. 2017 ha designado los estadios del cáncer de tiroides mediante clasificación TNM.<sup>39, 40</sup>



Tabla 3. Tumor primario (T):

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay pruebas de tumor primario.
T1	El tumor mide $\leq 2$ cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T1a	El tumor mide $\leq 1$ cm y se limita al tiroides.
T1b	El tumor mide $> 1$ cm, pero $\leq 2$ cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T2	El tumor mide $> 2$ cm, pero $\leq 4$ cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T3	El tumor mide $> 4$ cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o tejidos blandos).
T3a	El tumor mide $> 4$ cm limitado al tiroide.
T3b	Diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo, esternohioideo, tirohioideo y omohioideo o tejidos blandos), sin importar el tamaño.
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging For Thyroid-Differentiated (8th ed.2017)

Tabla 4. Ganglios linfáticos regionales (N):

Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis ganglionar linfática regional.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis hasta el nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y deltoideos).
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging For Thyroid-Differentiated (8th ed.2017)

Tabla 5. Metástasis a distancia (M):

Mx	No puede evaluarse metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging For Thyroid-Differentiated (8th ed.2017)

Tabla 6. Estadio

	<55 años	≥55 años
ESTADIO I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0/NX, M0 T2, N0/NX, M0
ESTADIO II	Cualquier T, cualquier N, M1	T1N1M0 T2N1M0 T3a/T3b Cualquier N M0
ESTADIO III		T4a Cualquier N M0
ESTADIO IV		IVA: T4b Cualquier N M0 IVB: Cualquier T Cualquier N M1

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging For Thyroid-Differentiated (8th ed.2017)

Para la estimación de riesgo de persistencia o recurrencia de Cáncer Diferenciado de Tiroides de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), se utilizan otros parámetros. Tabla 7: Sistema de Estratificación de Recurrencia de Cáncer Diferenciado de Tiroides de la “Asociación Americana de Tiroides”.<sup>41</sup>

**Tabla 7 Sistema de Estratificación de Recurrencia de Cáncer Diferenciado de Tiroides de la “Asociación Americana de Tiroides”.**

Nivel de Riesgo	Características
Riesgo bajo	Ausencia de metástasis locales o a distancia, ausencia de cáncer en tejido adyacente o fuera del lecho tiroideo
Riesgo Intermedio	Tumor adyacente al cuello, bien sea metástasis en ganglios cervicales o fuera del lecho o un tumor que presenta invasión vascular.
Riesgo Alto	Tumor extenso, metástasis, u otros factores de alto riesgo

Fuente: Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al-American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thvroid Nodules and Differentiated Thvroid Cancer. 2015

La diferencia entre estadio versus nivel de riesgo es que el estadio después del diagnóstico inicial permanece igual. Por otro lado, el nivel de riesgo puede cambiar dependiendo la respuesta al tratamiento, resultados de las pruebas y controles de seguimiento. El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides viene dado en primer lugar por la presencia de metástasis a distancia, seguido por la edad superior a 45 años (o menor de 15), el sexo (los varones presentan peor pronóstico), la historia familiar de cáncer, el tamaño de la tumoración, la presencia de invasión vascular o capsular masiva, el grado de diferenciación, la variedad histológica y la presencia de invasión linfática.<sup>31,41</sup>

Se establece la estadificación en función del TNM y la edad al diagnóstico, pero, sin embargo, la extensión extratiroidea y la presencia de ganglios afectos, que pesan mucho en toda clasificación TNM; en el caso de carcinoma tiroideo no parece demostrado que afecten al pronóstico de este. Para intentar adecuar el tratamiento al pronóstico en cada caso se han descrito diversos índices pronósticos tomando las variables más significativas: <sup>31</sup>

- EORTOC: edad, sexo, diferenciación histológica, extensión extratiroidea, metástasis.
- AMES: edad, metástasis, extensión inicial, tamaño del tumor primario.
- DAMES: añade contenido del DNA nuclear al AMES.
- AGES: edad, grado histológico, extensión inicial, tamaño del tumor primario.
- MACIS: edad, tamaño del tumor, resección incompleta, invasión extra, metástasis a distancia.
- SAG: sexo, edad y grado histológico.

La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con cáncer papilar se ha relacionado con un alto porcentaje de recurrencia local y metástasis distante. La expresión del gen de supresión tumoral p53, también se ha relacionado con un pronóstico adverso en los pacientes con cáncer tiroideo. Los pacientes que corren poco riesgo según los criterios de riesgo de edad, metástasis, diseminación y tamaño (AMES, por sus siglas en inglés) son las mujeres menores de 50 años y los hombres menores de 40 sin prueba de metástasis distante. También comprende este grupo de bajo riesgo a los pacientes

mayores con tumores primarios <5 cm y cáncer papilar sin prueba de invasión masiva extratiroidea o con cáncer folicular sin invasión capsular de importancia sin invasión de los vasos sanguíneos.<sup>31</sup>

#### IV.1.11. Tratamiento

##### IV.1.11.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento principal de la enfermedad localizada es la cirugía. La extensión de la cirugía para cáncer diferenciado de tiroides (remover solo el lóbulo que tiene el cáncer- lo que se conoce como lobectomía- o la tiroides completa -llamado tiroidectomía) dependerá del tamaño del tumor y de si el tumor está o no limitado a la tiroides. La tiroidectomía total o extirpación completa de la glándula es el tratamiento indicado en la mayoría de los casos, especialmente ante la presencia de factores de mal pronóstico (tamaño >4 cm, extensión extra tiroidea, bilateralidad, edad >55 años, metástasis ganglionares). La hemitiroidectomía o extirpación de un lóbulo se puede indicar en casos unilaterales o con factores de buen pronóstico (individuos menores de 55 años). La disección cervical sirve para la extirpación de ganglios linfáticos y puede considerarse en caso de nódulos cervicales palpables y con biopsia positiva. Algunos autores recomiendan la realización de vaciamiento central del cuello de manera sistemática en todos los carcinomas papilares, pero en los casos en los que no existen nódulos palpables, su indicación está cuestionada.<sup>7,11</sup>

Estudios recientes sugieren que tumores pequeños, llamados microcarcinomas papilares de tiroides, pueden ser observados sin cirugía dependiendo de su localización dentro de la tiroides. Después de la cirugía, la mayoría de los pacientes necesitan tomar hormona tiroidea de por vida. Con frecuencia, el cáncer de tiroides se cura con solo la cirugía, especialmente si el cáncer es pequeño. Si el cáncer dentro de la tiroides es grande o si se ha extendido a los ganglios linfáticos del cuello, o si su médico piensa que usted tiene un riesgo alto de recurrencia, el yodo radiactivo puede ser utilizado después de sacar la glándula tiroides. Tratamiento hormonal para supresión de TSH: El uso de tiroxina después de la cirugía preserva la función tiroidea y disminuye la secreción de TSH, que puede actuar como factor

estimulante de crecimiento y proliferación de las células neoplásicas. Su utilidad está controvertida, aunque en estudios publicados recientemente parece que mantener la supresión durante al menos cinco años puede ser beneficioso en pacientes de alto riesgo. Pacientes de bajo riesgo se prefiere usar dosis sustitutivas.<sup>7,11</sup>

#### IV.1.11.2. Yodoterapia

Las células tiroideas y la mayoría de los cánceres diferenciados de tiroides absorben y concentran el yodo. Es por eso que el yodo radiactivo se puede usar para eliminar todo el tejido tiroideo normal que quede después de la cirugía y potencialmente destruir también tejido canceroso residual. El procedimiento usado para destruir tejido tiroideo residual se conoce como ablación con yodo radiactivo. Esto produce altas concentraciones de Iodo radiactivo en los tejidos tiroideos, lo cual hace que eventualmente mueran las células. Como la mayoría de los otros tejidos en el cuerpo no absorben o concentran el yodo en forma eficiente, el yodo radiactivo usado durante el procedimiento de ablación suele tener muy poco o ningún efecto en los tejidos fuera de la tiroides. Sin embargo, en algunos pacientes que reciben dosis más altas de yodo radiactivo para el tratamiento de metástasis de cáncer de tiroides, el yodo radiactivo puede afectar las glándulas que producen la saliva y resultar en complicaciones como sequedad de la boca. Si se necesitan dosis altas, puede haber un riesgo pequeño de desarrollar otros cánceres más adelante. Este riesgo es muy pequeño y aumenta a medida que aumenta la dosis de yodo radiactivo. Los riesgos potenciales del tratamiento pueden ser minimizados utilizando la dosis más pequeña posible. Se recomienda tratamiento con yodo radiactivo, con un nivel de TSH aumentado, se debe suspender la hormona tiroidea (levotiroxina) por 3-6 semanas. Esto trae como resultado que su cuerpo produzca niveles altos de TSH en forma natural. Esto resultará en hipotiroidismo, lo cual puede traer síntomas como fatiga, intolerancia al frío, y otros, que pueden ser significativos. Para minimizar los síntomas de hipotiroidismo, se puede utilizar T3 (Cytomel™, liotironina) que es una forma de hormona tiroidea de acción corta, que se toma después de parar la levotiroxina y hasta dos semanas

antes del tratamiento con yodo radiactivo. Alternativamente, la TSH se puede aumentar lo suficiente sin parar la hormona tiroidea, inyectando TSH en su cuerpo. La TSH recombinante (rhTSH, Thyrogen®) se puede administrar en forma de dos inyecciones en los días anteriores al tratamiento con yodo radiactivo. El beneficio de esta forma de tratamiento es que pueda continuar el tratamiento con hormona tiroidea y evitar los posibles síntomas relacionados con el hipotiroidismo. Independientemente de que se vuelva hipotiroideo (suspendiendo la hormona tiroidea) o use terapia con TSH recombinante, es posible una dieta baja en yodo por 1 a 2 semanas antes del tratamiento lo que resultará en mejorar la absorción de yodo radiactivo, maximizando el efecto del tratamiento.<sup>11</sup>

Su objetivo es ablacionar el tejido tiroideo residual y cualquier remanente de tumor. Facilita el seguimiento mediante gammagrafía y niveles de Tiroglobulina. En los casos de microcarcinoma y bajo riesgo, se puede prescindir de su uso. Se realiza de forma complementaria a la cirugía, el mejor momento es a las 4 a 6 semanas de la cirugía y la dosis establecida es de 30-100 mCi para eliminar el remanente tiroideo, de 100-200 mCi si hay constancia de enfermedad neoplásica residual a nivel cervical o en órganos distantes. Se tolera bastante bien y tiene pocos efectos secundarios. En la enfermedad irreseccable o enfermedad metastásica los tratamientos son los mismos que se aplican en la enfermedad localizada con algunas diferencias: El tratamiento con I-131 es la base y se puede repetir siempre que el tumor siga manteniendo su captación. La cirugía puede indicarse para controlar los síntomas locales. La supresión de la TSH suele ser de utilidad, manteniendo la TSH en niveles por debajo de 0,1 uU/mL.<sup>11, 33, 40</sup>

#### IV.1.11.3. Radioterapia

La radiación externa dirige rayos X enfocados en forma muy precisa a las áreas que deben ser tratadas – con frecuencia tumor que ha recurrido localmente o se ha extendido a los huesos u otros órganos. Esto puede matar o enlentecer el crecimiento de esos tumores. El cáncer que se ha extendido requiere tratamiento adicional. Su finalidad es fundamentalmente paliativa, pudiendo aplicarse tanto en el tumor primario como en las metástasis.<sup>11, 33, 40</sup>

#### IV.1.11.4. Quimioterapia

Sólo se utiliza en enfermedad metastásica avanzada y tras el fracaso a otros tratamientos. El único citostático aprobado para su uso en cáncer de tiroides es la doxorubicina, con tasas de respuestas entre el 20 y el 40 por ciento y en general su uso se está discontinuando con el advenimiento de las terapias dirigidas.<sup>11, 33, 40</sup>

#### IV.1.11.5. Terapia dirigida

En los últimos años se han aprobado varias terapias dirigidas para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides resistente a I-131. El conocimiento de los mecanismos moleculares ha permitido el desarrollo de moléculas dirigidas a dianas específicas implicadas en el crecimiento del tumor. La mayoría tienen actividad antiangiogénicas, además de alterar las vías implicadas en la señalización y crecimiento de las células tumorales. Su tasa de respuestas se sitúa en torno al 15-30 por ciento. El grupo más avanzado de medicamentos utilizados hasta el momento es el de los inhibidores de tirosin-kinasa. Sorafenib es un inhibidor de varios receptores aprobado para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides resistente. Vandetanib es el medicamento de segunda elección. Sunitinib actúa inhibiendo las señales celulares por unión a múltiples receptores de tirosina quinasa, aunque se reserva para casos en los que no se puede utilizar Vandetanib ni sorafenib. Actualmente se conoce un antiangiogénico llamado Pazopanib que se espera utilizar en futuro.<sup>11, 34</sup>

#### IV.1.12. Complicaciones

La función de la glándula tiroides es vital. Actualmente la tasa de complicaciones en relacionadas con la cirugía tiroidea es muy baja, no ha de ser superior al 1 por ciento. La tasa de complicaciones relacionadas con la cirugía tiroidea se ha reducido, pero toda la actividad médica ha de organizarse para minimizar el riesgo de complicación desde la valoración inicial del paciente hasta el seguimiento postoperatorio. En general la tasa de complicaciones ronda el 2 por ciento.<sup>11, 42</sup>

Las complicaciones quirúrgicas más comunes tras tiroidectomía son hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente (con mayor frecuencia relacionadas con tiroidectomía total). Hipoparatiroidismo transitorio clínico después

de la cirugía es común en adultos y aún más común en niños, sometidos a tiroidectomía total. Sin embargo, las tasas de hipocalcemia persistente son mucho más bajas, al menos en las manos de los cirujanos experimentados.<sup>11</sup>

Las complicaciones también son más frecuentes cuando el cirujano no tiene mucha experiencia con operaciones de tiroides. En general, el riesgo de cualquier complicación grave debería ser menor del 2 por ciento. A veces también se considera el hipotiroidismo tras la tiroidectomía total como una complicación, aunque más bien sería una consecuencia inevitable de la técnica quirúrgica.<sup>11</sup>

Las complicaciones descritas en cirugía tiroidea son variadas. Las más frecuentes son el hipoparatiroidismo (transitorio) y los cambios en la voz. La insuficiencia respiratoria suele deberse a edema laríngeo tras las maniobras de intubación / extubación o tras el uso de mascarilla laríngea. Otras causas son la parálisis recurrencial bilateral, la traqueomalacia, la rotura traqueal (todas ellas excepcionales) y el hematoma cervical profundo (hematoma sofocante). Hay gran variabilidad en la literatura respecto a la incidencia de las complicaciones. Parece que en pacientes mayores de 80 años se incrementa la incidencia de complicaciones por lo que es conveniente realizar una indicación individualizada e investigar en un sistema de evaluación para estos grupos de edad.<sup>42</sup>

En general hay diversos factores que se asocian con la presentación de complicaciones (relacionados con la vía aérea, con las condiciones locales, con las condiciones generales -comorbilidad- y con el cirujano que realiza la técnica). La complicación tiene como base una lesión sobre el área anatómica provocada por uno o varios mecanismos: tracción, sección, isquemia o térmico. En general para evitar complicaciones ha de tenerse en cuenta: - Conocer la anatomía (la anatomía normal, las variantes anatómicas, las relaciones entre las distintas estructuras y las ectopias) - Realizar una técnica correcta - Evaluación previa de los riesgos (relacionados con la técnica, con la glándula tiroides, con el equipo quirúrgico y con el paciente). Entre los factores relacionados con la técnica quirúrgica destacamos: 1- La técnica de hemostasia empleada. La hemostasia puede realizarse mediante compresión, ligadura con hilos o clips, mediante la electrocoagulación mono o bipolar (Ligasure® es una variante bipolar) y mediante



ultrasonido (Ultracision®) 2- El área de resección: la tiroidectomía total se asocia con mayor incidencia de complicaciones que la tiroidectomía parcial. El vaciamiento ganglionar asocia más morbilidad y la intervención sobre áreas previamente operadas incrementa en riesgo de hemorragia, hipoparatiroidismo y parálisis recurrencial.<sup>42</sup>

La hemorragia intraoperatoria puede favorecer la aparición de otras complicaciones por mala identificación anatómica de las estructuras (principalmente nervios recurrentes y glándulas paratiroides). La incidencia de hemorragia postoperatoria es baja entre el 0.36 y 4.3 por ciento, pero en el caso de no establecerse un correcto diagnóstico puede ser mortal. El hematoma sofocante provoca compresión y edema de faringolaringe y puede provocar asfixia. La hemorragia suele detectarse en las primeras horas de postoperatorio (media en 7 horas y 52 minutos) en la mayoría de los casos se produce en las primeras 6 horas de postoperatorio. La mayoría de las complicaciones suceden en el postoperatorio inmediato, aunque se han descrito casos de hemorragia al 5º día postoperatorio.<sup>42</sup>

La incidencia de hipocalcemia temporal después de la cirugía de tiroides oscila entre 1.6 al 50 por ciento, y la hipocalcemia permanente se produce del 1.5 al 4 por ciento de las cirugías. La incidencia de paratiroidectomía inadvertida durante tiroidectomía total es del 12.9 por ciento. Se considera hipoparatiroidismo permanente si al 6º mes de postoperatorio no se ha conseguido la normalización de la función de las glándulas paratiroides y suele ocurrir por extirpación o por devascularización de las glándulas paratiroides principalmente. Hasta en un 21 por ciento de las piezas de tiroidectomía contienen una o más paratiroides. En muchas ocasiones no puede identificarse paratiroides durante la tiroidectomía porque las glándulas están subcapsulares, intratiroides, ocultas entre los surcos internodulares o infiltradas en un tumor tiroideo. El autotrasplante reduce la incidencia de hipoparatiroidismo permanente a <1 por ciento. La mayoría de los casos de hipocalcemia postoperatoria ocurre dentro de 72 horas tras la cirugía. La hipocalcemia puede alargar la duración de la hospitalización y aumenta la necesidad de pruebas bioquímicas con aumento del coste.<sup>42</sup>

Se considera que la tasa de parálisis laríngea global debe ser inferior al 1 por ciento. En general en torno al 40 por ciento de los pacientes pueden notar cambios en la voz. Dichos cambios se deben a las maniobras de intubación/extubación más que a daño en el nervio recurrente. Los cambios en la voz son muy frecuentes tras tiroidectomía llegando al 25 por ciento en tiroidectomía total y 11 por ciento en lobectomía. Hay que tener en cuenta que la intubación, puede producir un 5 por ciento de disfonías transitorias y un 3 por ciento permanentes por diversos mecanismos (luxación cricoaritenoides, o daño debido a intubación o extubación) por lo que no todas las alteraciones vocales son debidas a la cirugía. La incidencia de parálisis laríngea en cirugía cervical se sitúa entre el 2.3 al 5.2 por ciento. La lesión de los nervios laríngeos superior o recurrente son riesgos típicos de esta cirugía cuya incidencia varía mucho en la literatura oscilando la parálisis definitiva entre el 1 al 2 por ciento y la transitoria entre el 0.4 al 3.9 por ciento (media de parálisis temporal del 2.2% y definitiva de 1.6%).<sup>42</sup>

Las complicaciones laríngeas tras tiroidectomía son causadas principalmente por lesión en los pliegues vocales debidas a la intubación y en menor medida por una lesión en el nervio laríngeo. En general la incidencia de complicaciones laríngeas va desde el 0 hasta el 20 por ciento en cirugías de revisión. La intubación puede provocar lesión laríngea desde el 6 al 70 por ciento. Las lesiones más frecuentes relacionadas con las maniobras de intubación/extubación son: edema, granuloma, hematoma, luxación aritenoides y laringitis fibrinosa o engrosamiento de las cuerdas vocales. Puede influir el seguir o no una sistemática para identificar el nervio recurrente durante la cirugía. Parece que, entre los cirujanos que identifican el nervio la incidencia de parálisis es menor. La lesión puede producirse por sección, tracción, isquemia, compresión y lesión electrotérmica. El riesgo es mayor en tumor maligno, reintervenciones, reexploración en caso de hemorragia, distorsión anatómica provocada por el tumor o el bocio y la no localización del nervio.<sup>42</sup>

En la parálisis bilateral en aducción, las opciones del tratamiento consisten en realizar traqueotomía para resolver la disnea en situación de urgencia y técnicas que permiten ampliar el espacio glótico bien por vía endoscópica mediante láser

CO<sub>2</sub> (aritenoidectomía total, cordectomía parcial posterior o la cordotomía posterior que puede ser la técnica inicial en pacientes sin compromiso respiratorio) o por abordaje externo (aritenoidopexia, aritenoidectomía externa total o subtotal por vía lateral). En caso de rotura del cartílago aritenoides puede realizarse aritenoidectomía subtotal y fijación al ala tiroidea. La aritenoidectomía por tirotomía anterior suele quedar reservada a cirugía reconstructiva en pacientes con vía aérea comprometida.<sup>42</sup>

Edema laringotraqueal generalmente debido a traumatismo durante la intubación orotraqueal (también puede deberse a utilización de mascarilla laríngea o a reacción anafiláctica). La intubación traumática es un factor predisponente a rotura traqueal. En casos de intubación sin complicaciones, la edad y el sexo femenino son factores probablemente importantes. A menos que la lesión se diagnostique intraoperatoriamente con frecuencia el diagnóstico se retrasa y ha de sospecharse en caso de enfisema. La rotura es lineal generalmente de entre 3 y 5 cm., el punto más vulnerable por encima de la carina. La mortalidad en pacientes de edad avanzada es alta. La reparación debe hacerse inmediatamente generalmente cerrando la brecha con tejido bien vascularizado del entorno. En caso de no poder acceder al área lesionada, debe hacerse toracotomía.<sup>42</sup>

La traqueomalacia es una complicación infrecuente que se asocia a grandes bocios con compresión traqueal de largo tiempo de evolución que puede pasar desapercibida durante y tras la tiroidectomía. Es una de las causas de obstrucción respiratoria en el postoperatorio inmediato que puede precisar traqueostomía, pero, dado que es una patología muy infrecuente, la necesidad de traqueostomía posoperatoria en la traqueomalacia es rara y es probable que esta deba sustituirse por la intubación y extubación a las 24 a 48 horas. Neumotórax en caso de esternotomía en la resección de tumores con extensión a mediastino.<sup>42</sup>

La infección se presenta en un 0.3-0.8 al 2 por ciento de las cirugías tiroideas. Una infección profunda puede indicar fístula faríngea o esofágica. Los drenajes predisponen a la zona a las complicaciones infecciosas. La infección local no identificada puede complicarse con mediastinitis. Algunos autores refieren mayor probabilidad de infección en relación con la colocación de drenaje. Otra

complicación es la tormenta tiroidea que llegó a presentarse hasta en el 5 por ciento de las tiroidectomías, es potencialmente mortal y puede presentarse intraoperatoriamente o en el postoperatorio. Para evitar la complicación hay que tener control preoperatorio del hipertiroidismo hacia estado eutiroideo. Sólo debe realizarse la tiroidectomía en caso de eutiroidismo.<sup>42</sup>

El hipotiroidismo se evidencia en el 100 por ciento de las tiroidectomías total. En tiroidectomía parcial ha de hacerse control analítico con perfil tiroideo a la 6ª semana de postoperatorio y pautar tratamiento si fuese necesario. Controles de la función tiroidea anualmente.<sup>42</sup>

Existen complicaciones generales no quirúrgicas que representan menos del 1.5 por ciento. Pueden ser respiratorias (1.5%), urológicas (0.9%), gastrointestinales (0.8%), cardíacas (0.5%), puede presentarse alergias y efectos secundarios farmacológicos (0.4%), náuseas/vómitos (54%), lo que aumenta el riesgo de hemorragia y dolor post operatorio.<sup>42</sup>

Pueden ocurrir lesiones neurológicas del tronco simpático: 1/5000 generalmente en bocios con extensión retroesofágica – vaina carotídea. Se provoca síndrome de Horner (ptosis/miosis/enoftalmos/ sequedad facial) - Frénico: elevación del hemidiafragma - Accesorio espinal: caída del hombro (en vaciamiento ganglionar asociado). También puede ocurrir trombosis arterial en pacientes con arteriosclerosis generalmente en la maniobra al ligar los pedículos. Se recomienda separar vena y arteria ya que pueden existir fístulas arteriovenosas (sobre todo en el pedículo superior). Podría ocurrir rotura de la arteria o vena subclavia en lesiones con extensión al mediastino, al igual que lesiones linfáticas en el caso de vaciamiento ganglionar asociado: Conducto torácico (izquierda) Gran vena linfática (derecha) Si se identifica lesión debe suturarse inmediatamente. Si se forma quilo: punción-drenaje, compresión, dieta pobre en grasas y rica en proteínas y carbohidratos. Tratamiento con somatostatina Si no se corrige: reintervención y ligadura. Entre otras complicaciones tenemos la fístula esofágica, cefaleas frecuentes en el postoperatorio inmediato por hiperextensión cervical, seroma (3.4%), cicatriz hipertrófica y queloide. La recurrencia en la patología tiroidea se sitúa entre el 5 al 11 por ciento. En caso de tiroidectomía subtotal o parcial

(hemitiroidectomía) la probabilidad de recurrencia aumenta (patología en el remanente tiroideo). En otras ocasiones es necesaria la reintervención por el diagnóstico de carcinoma en la pieza de hemitiroidectomía. Respecto a la recurrencia de cáncer tiroideo el 30 por ciento tiene recurrencia años después de la tiroidectomía, un 66 por ciento en el primer año, 74 por ciento en ganglios linfáticos, 20 por ciento en el remanente tiroideo y 6 por ciento en musculos.<sup>42</sup>

#### IV.1.13. Pronóstico y evolución

En general, el pronóstico del cáncer de tiroides es excelente, especialmente en pacientes menores de 45 años y en aquellos con tumores pequeños. Pacientes con cáncer papilar que tienen un tumor primario que está confinado dentro de la propia glándula tiroides tienen un futuro excelente. La supervivencia a los 10 años de dichos pacientes es del 100 por ciento y la muerte por cáncer de tiroides en cualquier momento es extremadamente rara. Para pacientes mayores de 45 años, aquellos con tumores más grandes o agresivos, el pronóstico sigue siendo muy bueno, pero el riesgo de recurrencia del cáncer es mayor. El pronóstico no es tan bueno en pacientes cuyo cáncer está más avanzado o no puede ser removido completamente con cirugía o destruido con tratamiento de yodo radiactivo. Sin embargo, estos pacientes suelen vivir por mucho tiempo y sentirse bien a pesar del cáncer. Será necesario el monitoreo de por vida, aun después de un tratamiento exitoso.<sup>11</sup>

El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides viene dado en primer lugar por la presencia de metástasis a distancia, seguido por la edad superior a 45 años (o menor de 15), el sexo (los varones presentan peor pronóstico), la historia familiar de cáncer, el tamaño de la tumoración, la presencia de invasión vascular o capsular masiva, el grado de diferenciación, la variedad histológica y la presencia de invasión linfática. Algunos autores creen que son buenos predictores pronósticos, además de los niveles de TSH, las pruebas de imagen: la presencia de nódulos en ecografía o en PET/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada) con <sup>18</sup>F-FDG, además de la estructura celular y las características bioquímicas. Los esquemas de estratificación de riesgo actuales se basan en datos

clínicos, patológicos y radiológicos, pero no en características patológicas (subtipos histológicos, mitosis, necrosis tumoral, mínima extensión extratiroidea o invasión capsular, además de detalles moleculares del tumor primario), a pesar de que se está empezando a saber que estos datos son claramente influyentes en el pronóstico.<sup>11</sup>

Los exámenes de seguimiento periódicos son esenciales para todos los pacientes con cáncer de tiroides porque este cáncer puede recurrir- a veces muchos años después del tratamiento inicial aparentemente exitoso. Estas visitas de seguimiento incluyen una historia y examen físico cuidadoso, con especial atención al área del cuello. El ultrasonido del cuello es una herramienta importante para visualizar el cuello y buscar nódulos, bultos o ganglios linfáticos cancerosos que pudiesen indicar que el cáncer ha vuelto. También son importantes los exámenes de sangre para los pacientes con cáncer de tiroides. La mayoría de los pacientes a quienes se les ha extirpado la tiroides por cáncer requieren reemplazo de hormona tiroidea con levotiroxina. Cánceres más avanzados usualmente necesitan dosis altas para suprimir la TSH (reducir el nivel de TSH por debajo del límite inferior de lo normal). En casos de cánceres de mínimo o muy bajo riesgo se considera seguro mantener la TSH en el rango normal. El nivel de TSH es un buen indicador de si la dosis de levotiroxina está ajustada correctamente, y debe ser seguido periódicamente por su doctor. Otra prueba importante es la medición de la tiroglobulina (Tg). La tiroglobulina es una proteína producida por tejido tiroideo normal y por células cancerosas de tiroides y se debe medir usualmente al menos una vez al año. Después de tiroidectomía y tratamiento de ablación con yodo radiactivo los niveles de tiroglobulina generalmente suelen estar muy bajos o indetectables cuando todas las células tumorales han desaparecido. Por lo tanto, un nivel de tiroglobulina que está subiendo podría indicar la posibilidad de recurrencia del cáncer. Algunos pacientes tienen anticuerpos contra la tiroglobulina lo que puede hacer difícil confiar en el resultado de la Tg, ya que este resultado puede ser incorrecto. Además de las pruebas sanguíneas de rutina, su médico puede querer repetir el gammagrama/rastreo del cuerpo periódicamente para determinar si todavía persisten células tiroideas. Cada vez más, estos

gamagramas suelen hacerse sólo en pacientes de alto riesgo y están siendo reemplazados por ultrasonidos del cuello de rutina y mediciones de tiroglobulina que son más confiables para la detección de las recurrencias de cáncer, especialmente cuando ambas pruebas se hacen juntas.<sup>11, 42</sup>

#### IV.1.13. Prevención

La mayoría de las personas con cáncer de tiroides no tiene factores de riesgo conocidos; por lo tanto, no es posible prevenir la mayoría de los casos de esta enfermedad. Sobre los factores de riesgo, dos de ellos son modificables, y por tanto se pueden usar a favor para prevenir el cáncer de tiroides:<sup>42</sup>

1. Ingerir una dieta suficiente en yodo, para lo cual se recomienda cocinar con sal con yodo añadido (sal yodada).
2. Protegerse de la radiación ionizante. La exposición a la radiación, especialmente en la niñez, es un factor de riesgo conocido del cáncer de tiroides. Debido a esto, los médicos ya no usan radiación para tratar enfermedades menos graves. Los estudios por imágenes, como las radiografías y las tomografías computarizadas también exponen a los niños a radiación, aunque a dosis mucho más bajas. Por lo tanto, no está claro cuánto podrían aumentar estos estudios el riesgo de cáncer de tiroides (u otros cánceres). Si existe un aumento en el riesgo, este probablemente sea mínimo, pero por cuestión de seguridad, los niños no deben someterse a estos estudios a menos que sea absolutamente necesario. Cuando estos estudios son necesarios, se debe usar la dosis más baja de radiación que provea una imagen clara.

Sobre el posible cribado de cáncer de tiroides, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) alertó sobre un evidente sobrediagnóstico de un 50-90 por ciento de los casos en algunos países de renta alta. Por ejemplo, en Corea del Sur se realizan ecografías tiroideas en población sana, lo que podría llevar a un sobretratamiento de este cáncer, ya que en la mayoría de los casos estos tumores son silentes y clínicamente irrelevantes.<sup>42</sup>

## **V. HIPÓTESIS**

La realización de tiroidectomía total es alta en pacientes de bajo riesgo con cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019.



## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Tratamiento quirúrgico	Procedimiento que implica la manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin medico ya sea diagnóstico, terapéutico o pronostico.	Lobectomía Hemitiroidectomía Tiroidectomía Subtotal Tiroidectomía Total Vaciamiento Ganglionar Otros	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del procedimiento quirúrgico.	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Factores de riesgo	Son las condiciones que pueden incrementar la posibilidad de que ocurra una patología específica	Historia de Radiación Antecedentes familiares de Cáncer Antecedentes personales de cáncer Metástasis a distancia Otros	Nominal

Hallazgos sonográficos	Resultados de imágenes obtenidos mediante la utilización de sonografía que permite evaluar las características de las lesiones tiroideas y extratiroideas.	Tamaño Adenopatías Extensión extratiroidea Afectación vascular Otros	Nominal
Diagnóstico citológico	Estudio microscópico de células tiroideas obtenidas mediante PAAF	1. Bethesda 1 2. Bethesda 2 3. Bethesda 3 4. Bethesda 4 5. Bethesda 5 6. Bethesda 6	Nominal
Complicaciones	Se refiere al problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.	Hematoma Lesión del nervio laríngeo recurrente Hipocalcemia Disfonía Seroma Otros	Nominal
Diagnóstico histopatológico	Estudio microscópico de las estructuras extraídas quirúrgicamente.	1. Neoplasia folicular y variantes 2. Carcinoma papilar y variantes	Nominal

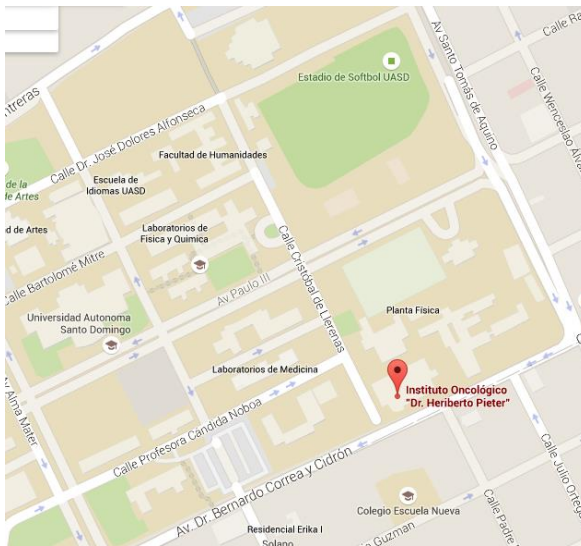
## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### VII.1. Tipo de estudio

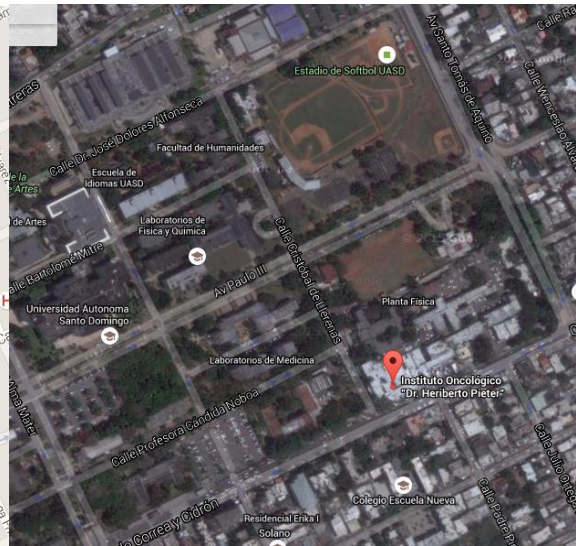
Se realizó un estudio retrospectivo, con el propósito de determinar el manejo quirúrgico del cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019. (Ver anexos XIII.1. Cronograma).

### VII.2. Área de estudio

El estudio fue realizado en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, el cual se encuentra ubicado en la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón número 1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al norte, por la Avenida José Contreras; al sur, por la Av. Correa y Cidrón; al este, por la Ave. Santo Tomás de Aquino; y al oeste, por la calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VII.3. Universo

El universo estuvo constituido por 224 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por patología tiroidea en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019.

#### VII.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 45 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de tiroides bien diferenciado en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019.

#### VII.5. Criterios

##### VII.5.1. De inclusión

1. Pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado.
2. No hubo discriminación de edad ni de sexo.

##### VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes médicos no localizables.
2. Expedientes médicos incompletos.

#### VII.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de los datos se elaboró un cuestionario conformado por 8 preguntas, que contiene dos preguntas cerradas y 6 preguntas abiertas, con la finalidad de recoger la información respecto a los pacientes operados por cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio, 2019; en el cual se solicitó: edad, sexo, factores de riesgo, hallazgos sonográficos, diagnóstico citológico, riesgo, tratamiento quirúrgico, complicaciones y diagnóstico histopatológico. (Ver Anexos XIII.2. Instrumento de recolección de datos).

#### VII.7. Procedimiento

Revisión de expedientes manuscritos de los pacientes a quienes se les realizó un procedimiento quirúrgico por cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019. Toda información fue revisada por la sustentante. (Ver Anexos XIII.1. Cronograma).

### VII.8. Tabulación

La información recopilada se registró en una base de datos creada en el programa informativo Microsoft Office Word, Excel y Epi Info 7 para su procesamiento y tabulación.

### VII.9. Análisis

La información estudiada fue calculada en frecuencia simples.

### VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>43</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>44</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

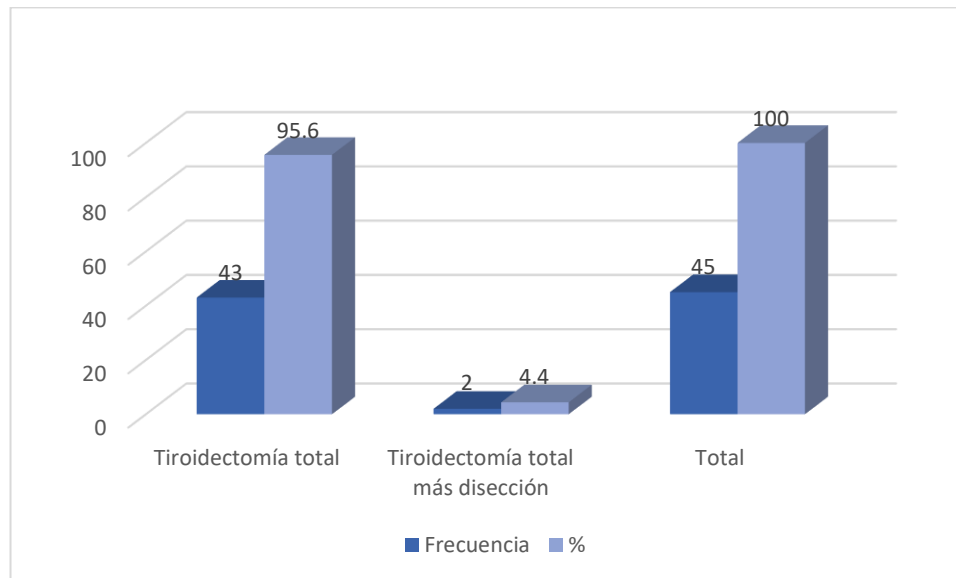
## VIII. RESULTADOS

Cuadro 1. Tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Tratamiento quirúrgico	Frecuencia	%
Tiroidectomía total	43	95.6
Tiroidectomía total más disección	2	4.4
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

Figura 1. Tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



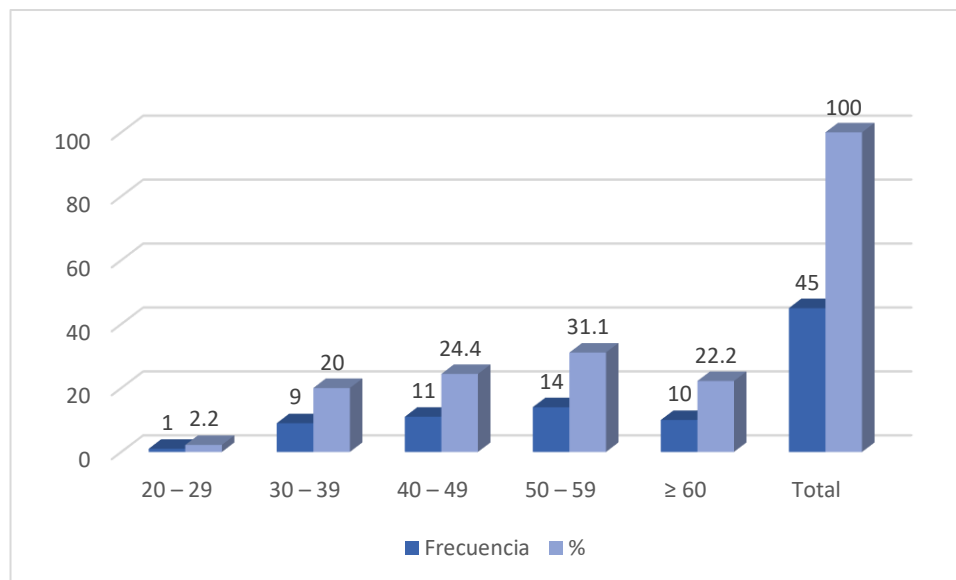
Fuente: cuadro 1

Cuadro 2. Edad de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Edad (años)	Frecuencia	%
20 – 29	1	2.2
30 – 39	9	20.0
40 – 49	11	24.4
50 – 59	14	31.1
≥ 60	10	22.2
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

Figura 2. Edad de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



Fuente: cuadro 2

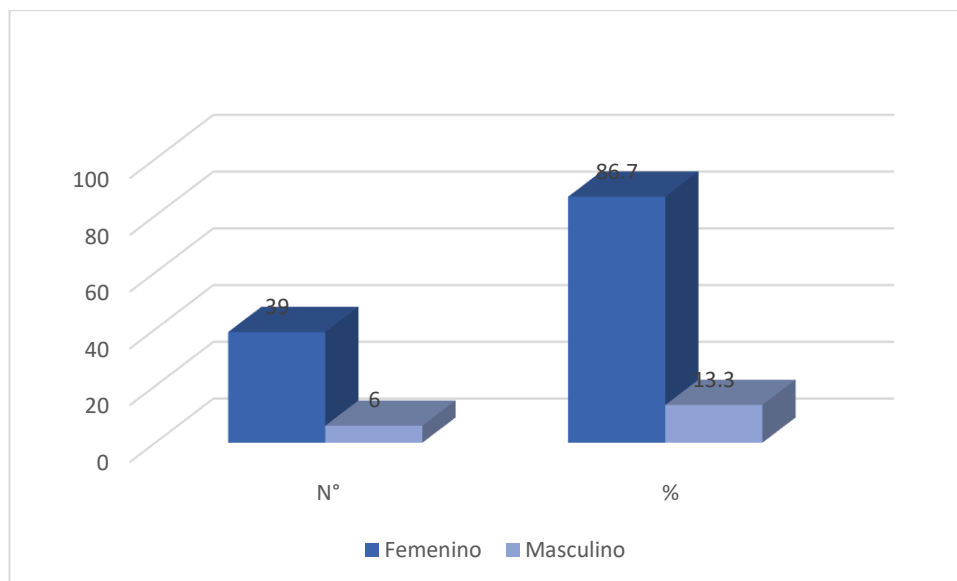


Cuadro 3. Sexo de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	39	86.7
Masculino	6	13.3
Total	45	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 3. Sexo de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



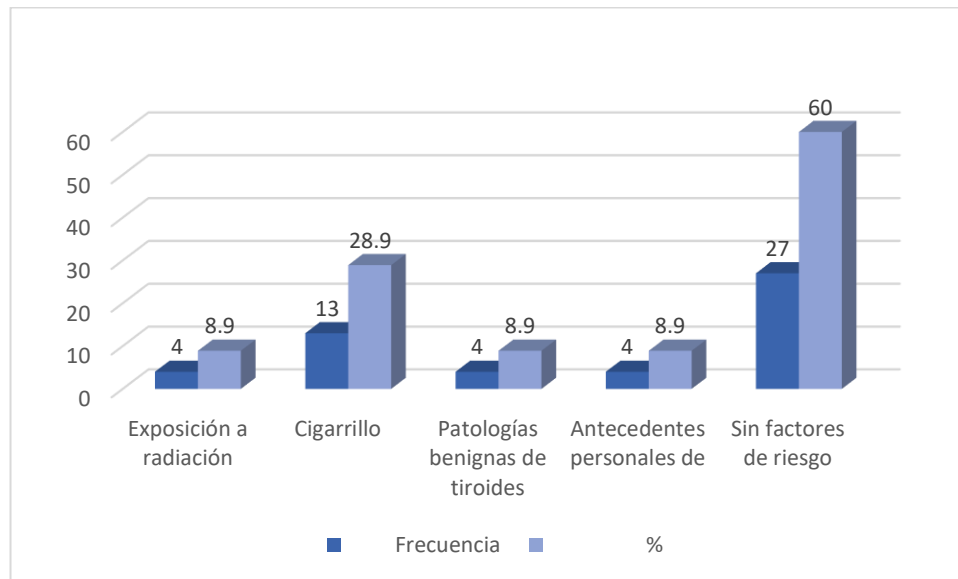
Fuente: cuadro 3

Cuadro 4. Factores de riesgo de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Factores de riesgo	Frecuencia	%
Exposición a radiación	4	8.9
Cigarrillo	13	28.9
Patologías benignas de tiroides	4	8.9
Antecedentes personales de cáncer	4	8.9
Sin factores de riesgo	27	60.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 4. Factores de riesgo de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



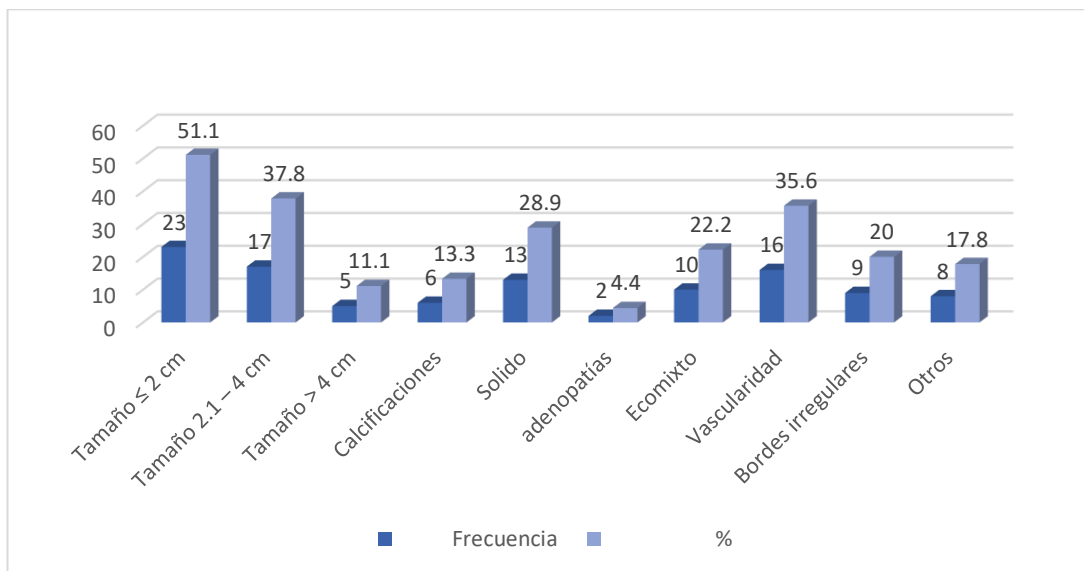
Fuente: cuadro 4

Cuadro 5. Hallazgos sonográficos de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Hallazgos sonográficos	Frecuencia	%
Tamaño $\leq$ 2 cm	23	51.1
Tamaño 2.1 – 4 cm	17	37.8
Tamaño > 4 cm	5	11.1
Calcificaciones	6	13.3
Solido	13	28.9
Adenopatías	2	4.4
Ecomixto	10	22.2
Vascularidad	16	35.6
Bordes irregulares	9	20.0
Otros	8	17.8

Fuente: expedientes clínicos

Figura 5. Hallazgos sonográficos de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



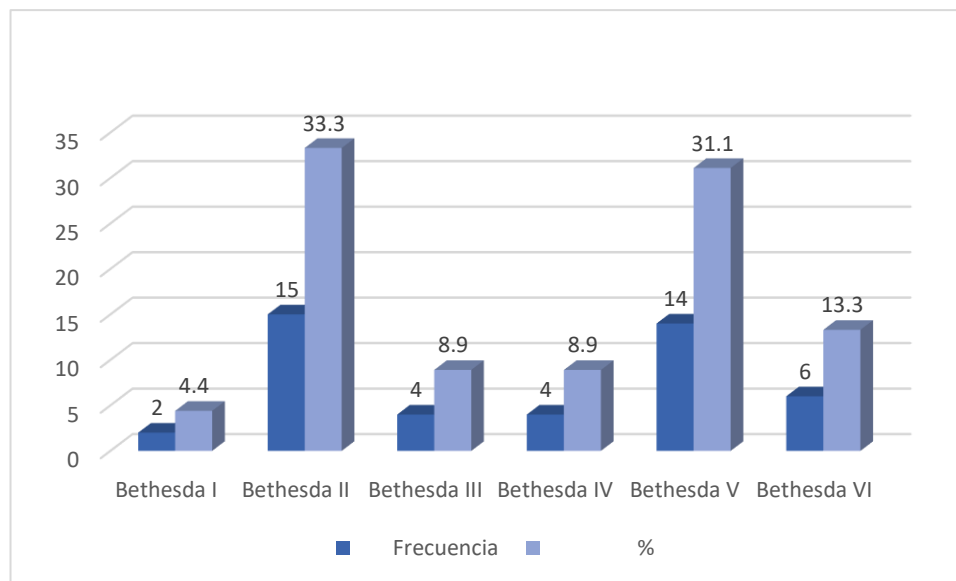
Fuente: cuadro 5

Cuadro 6. Diagnostico citológico de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Diagnostico citológico	Frecuencia	%
Bethesda I	2	4.4
Bethesda II	15	33.3
Bethesda III	4	8.9
Bethesda IV	4	8.9
Bethesda V	14	31.1
Bethesda VI	6	13.3
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

Figura 6. Diagnostico citológico de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



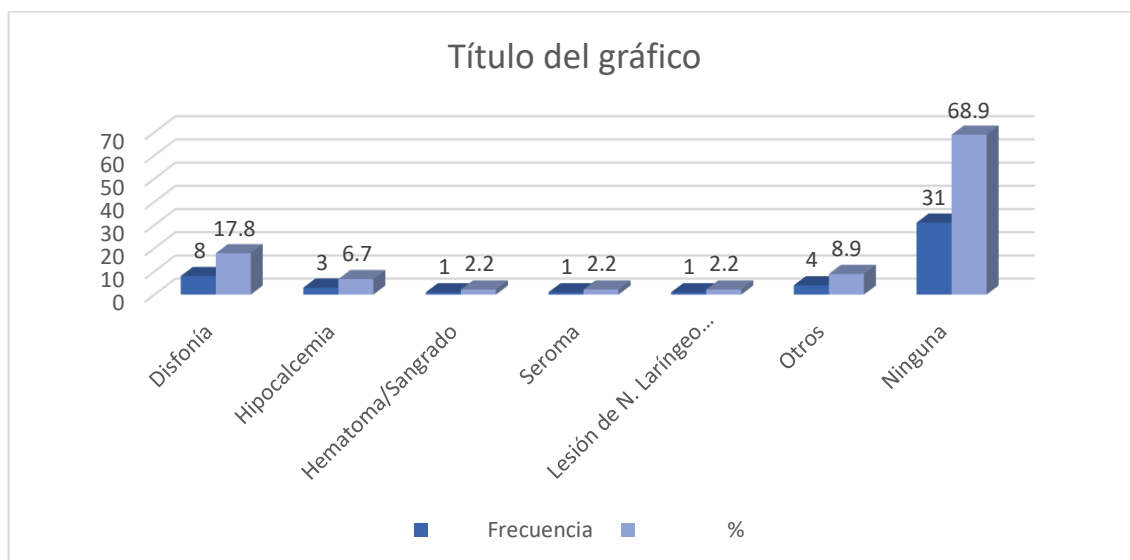
Fuente: cuadro 6

Cuadro 7. Complicaciones de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Complicaciones	Frecuencia	%
Disfonía	8	17.8
Hipocalcemia	3	6.7
Hematoma/sangrado	1	2.2
Seroma	1	2.2
Lesión de nervio laríngeo recurrente bilateral	1	2.2
Otros	4	8.9
Ninguna	31	68.9

Fuente: expedientes clínicos

Figura 7. Complicaciones de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



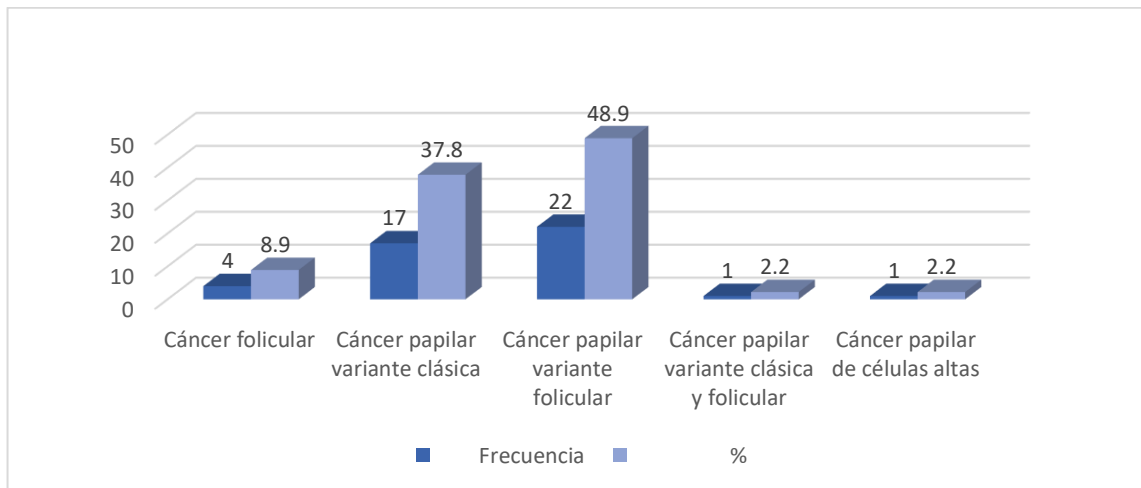
Fuente: cuadro 7

Cuadro 8. Diagnóstico Histopatológico de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019

Diagnóstico histopatológico	Frecuencia	%
Cáncer folicular	4	8.9
Cáncer papilar variante clásica	17	37.8
Cáncer papilar variante folicular	22	48.9
Cáncer papilar variante clásica y folicular	1	2.2
Cáncer papilar de células altas	1	2.2
Total	45	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Figura 8. Diagnóstico Histopatológico de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019



Fuente: cuadro 8

## IX. DISCUSIÓN

De 45 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de tiroides bien diferenciado en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Enero – Junio, 2019, al 95.6 por ciento de los casos (43 pacientes), se les realizó una tiroidectomía total. En el estudio realizado por Adam M, Pura J, Gu L, Dinan M, Tyler D, Reed S, sobre el alcance de la cirugía para el cáncer papilar de tiroides no se asocia con la supervivencia, al 88.9 por ciento se le realizó Tiroidectomía Total. En el estudio de Haigh P, Urbach D, Rotstein L, sobre la extensión de la tiroidectomía, la cual no es un determinante importante de la supervivencia en el cáncer papilar de tiroides de bajo o alto riesgo, el 84.9 por ciento se sometió a tiroidectomía total. En el estudio realizado por Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Whitcher M, Tuttle R, sobre la Lobectomía tiroidea para el tratamiento de neoplasias intratiroides bien diferenciadas, con el objetivo de informar su experiencia de cáncer de tiroides bien diferenciado T1T2N0 manejado con lobectomía tiroidea o tiroidectomía total, la tiroidectomía total se realizó en 528 (59%) y la lobectomía tiroidea en 361 (41%) pacientes. En el estudio realizado por Barney B, Hitchcock Y, Sharma P, Shrieve D, Tward J, sobre la supervivencia global y por causa específica para pacientes sometidos a lobectomía, tiroidectomía casi total o total para el cáncer de tiroides diferenciado. En el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, al 91.7 por ciento (476 pacientes) se realizó tiroidectomía total.

El 53.3 por ciento de los pacientes eran mayores de 50 años, con un 31.1 por ciento para las edades comprendidas entre 50 a 59 años y una media de 49.6. En el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, el mayor porcentaje de los casos correspondió al grupo etario  $\geq 45$  años con el 60.1 por ciento (312 pacientes).

El sexo más afectado fue el femenino, correspondiendo a 39 pacientes con un 86.7 por ciento. En todas las fuentes consultadas, el sexo femenino muestra un

predominio con respecto al masculino. Un ejemplo es el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, el sexo femenino predominó con un 86.6 por ciento (434 pacientes), con una razón mujer/hombre de 5:1 respectivamente.

El 40 por ciento de los casos presentaron algún factor de riesgo, siendo el uso del cigarrillo el más frecuente con un 28.9 por ciento para un total de 13 pacientes, 4 pacientes para un 8.9 por ciento presentaron antecedentes de cáncer. En el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, se presentó el antecedente patológico familiar de cáncer de tiroides en el 8.3 por ciento del total de casos (43/519 pacientes).

Los hallazgos sonográficos más frecuentes correspondieron a un tamaño nodular menor a 2 cm y la presencia de vascularidad central y/o periférica con un 51.1 por ciento (23 pacientes) y 35.6 por ciento (16 pacientes) respectivamente. En el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, relacionando el tipo histológico de carcinoma diferenciado de tiroides con los pacientes que únicamente tuvieron registro del resultado ecográfico según la clasificación TIRADS, 292 pacientes; se encontraron resultados en donde la categoría IV (sospechoso de malignidad) predomina con un 39.38 por ciento, seguido de categoría VI (100% maligno) con 26.36 por ciento. El TIRADS II obtuvo un 18.15 por ciento (53 pacientes).

El diagnóstico citológico correspondió a un Bethesda II en el 33.3 por ciento de los casos (15 pacientes), seguido del Bethesda V con un 31.1 por ciento (14 pacientes). En el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, de los pacientes en los que se realizó PAAF (282 pacientes), la categoría VI con 38.65 por ciento predominando en el tipo histológico papilar, seguido del Bethesda IV con 24.11 por ciento. Un



dato curioso se presentó en la categoría II (benigno) con un 18.43 por ciento de casos que posteriormente resultaron ser carcinoma diferenciado de tiroides.

La disfonía fue la complicación más frecuente con un 17.8 por ciento (8 pacientes).

El carcinoma papilar fue el tipo histológico predominante con un 91.1 por ciento (41 pacientes). En el estudio realizado por Torres J, Vásquez C, sobre las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015, la variante histológica más frecuente fue la papilar que se presentó en 495 pacientes (95.4%)

## **X. CONCLUSIÓN**

1. De 45 pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por cáncer de tiroides bien diferenciado en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo Enero – Junio 2019, al 95.6 por ciento de los casos (43 pacientes), se les realizó una tiroidectomía.
2. El 53.3 por ciento de los pacientes eran mayores de 50 años, con un 31.1 por ciento para las edades comprendidas entre 50 a 59 años y una media de 49.6.
3. El sexo más afectado fue el femenino, correspondiendo a 39 pacientes con un 86.7 por ciento.
4. El 40 por ciento de los casos (18 pacientes) presentaron algún factor de riesgo, siendo el uso del cigarrillo el más frecuente con un 28.9 por ciento para un total de 13 pacientes.
5. Los hallazgos sonográficos más frecuentes correspondieron a un tamaño nodular menor a 2 cm y la presencia de vascularidad central y/o periférica con un 51.1 por ciento (23 pacientes) y 35.6 por ciento (16 pacientes) respectivamente.
6. El diagnóstico citológico correspondió a un Bethesda II en el 33.3 por ciento de los casos (15 pacientes), seguido del Bethesda V con un 31.1 por ciento (14 pacientes).
7. La disfonía fue la complicación más frecuente con un 17.8 por ciento (8 pacientes). Seguida de la hipocalcemia vista en 3 pacientes (6.7 por ciento) y lesión del nervio laríngeo recurrente bilateral en 1 paciente para un 2.2 por ciento.
8. El carcinoma papilar fue el tipo histológico predominante con un 91.1 por ciento (41 pacientes). De este, la variante folicular fue la más frecuente con 22 casos para un 48.9 por ciento.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Al personal de salud

- Realizar un buen historial clínico que permita poder seleccionar los casos en los que se puedan realizar cirugías menos radicales.
- Brindar opciones de manejo quirúrgico conservador, acordes con la particularidad de cada caso.
- Actualizarse para poder ofrecer diferentes opciones terapéuticas acorde a la evidencia clínica y cada caso particular.
- Informar de forma clara a los pacientes sobre las posibles opciones quirúrgicas y sus complicaciones.
- Orientar a los pacientes con factores de alto riesgo para cáncer de tiroides a realizar chequeos rutinarios para la detección temprana.
- Al personal de imágenes utilizar la clasificación del sistema TIRADS en el informe ecográfico para evitar punciones por aguja fina innecesarias.

A los pacientes

- Realización de chequeo regular en aquellos pacientes con antecedentes y factores de riesgo para cáncer de tiroide.
- Acudir a sus chequeos controles periódicamente aquellos con lesiones catalogadas como benignas, Tirads II y Bethesda II. Especialmente si se acompañan de manifestaciones clínicas sospechosas.

## XII. REFERENCIAS

1. Gallegos Hernández JF. Tratamiento quirúrgico local del cáncer bien diferenciado de tiroides. Controversia resuelta / Local surgical treatment for well-differentiated thyroid cancer. Resolved controversy. Acta médica Grupo Ángeles. México, Distrito Federal. 2016 [cited 2019 Jun 24]; (3):129. Versión en línea: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=edssci&AN=edssci.S1870.72032016000300129&lang=es&site=eds-live>  
Disponibile:[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032016000300129&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032016000300129&lng=es&nrm=iso)
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; Vol. 19 (No.11): 1167-1214. Version en línea: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/thy.2009.0110>
3. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014; 260 (4): 601-605; discussion 605-607. Versión en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203876>
4. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12 (1): 81-89. Versión en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827782>
5. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011; 33 (5): 645-649. Versión en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687168>
6. Nn Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012; 151 (4): 571-579. Versión en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001636>

7. Vásquez, Claudia. Características epidemiológicas y clínicas del carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2010-2015. Cuenca, Ecuador. 2017. Ver en línea: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/28096/1/Trabajo%20de%20investigaci%C3%B3n.pdf>
8. Pizarro, Francisco. Tiroides y bocio: evolución histórica y sus grandes personajes. Revista Médica Clínica Las Condes. Elsevier. Vol. 24. Num. 5. 2013. Disponible en línea: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-tiroides-bocio-evolucion-historica-sus-S0716864013702396>
9. Pardal Refoyo, José Luis. Complicaciones de la Cirugía Tiroidea. Ponencia en el XVIII Congreso de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León Cantabria y La Rioja Zamora. Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja ISSN: en trámite Año 2010 Volumen 1 N° 4. Disponible en línea: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Dialnet-Complicaciones DeLaCirugiaTiroidea-3686658.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Dialnet-Complicaciones%20DeLaCirugiaTiroidea-3686658.pdf)
10. Hossfeld D; Sherman C; Love R; Bosch F; Manual de Oncología Clínica. 5ª ed. Barcelona (España). 1992.
11. THYROID ASSOCIATION®Cancer de Tiroides (de tipo Papilar y folicular) This page and its contents are Copyright © 2017 the American Thyroid Association 1 ® Disponible en línea: <http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/cancerdetiroides.pdf>AMERICAN
12. Gúzman, Lissette. Frecuencia de cáncer de tiroides en pacientes tiroidectomizados en el Hospital Docente Padre Billini, Junio 2013 – Mayo, 2014. Santo Domingo, Rep. Dom.
13. Hedinger C; Williams E; Sobin L. Histological typing of thyroid tumors. International Histological Classification of Tumors, 2da ed. Berlin (Rusia): Springer-Verlag, 1988.

14. Khoo M; Bealsey N; Ezzat S; Freeman J; Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1814-1818.
15. Khoo M; Freeman J; Witterick I; Irish J; Rotstein L; Gullane P; Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:253-257.
16. Khoo M; Ezzat S; Freeman J; Asa SL. Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1810-1813.
17. DeLellis R; Lloyd R; Heitz P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004.
18. Cotran R; Kumar V; Collins T. Robbins Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 1999.
19. Kumar V; Abbas A; Aster J. Robbins Patología humana. 9ª ed. Barcelona: Madrid: Elsevier, España, 2013.
20. Williams. Tratado de Endocrinología Ed. Elsevier. 2009. España p: 428-446
21. American Cancer Society. Cáncer de Tiroides. 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guiadetallada/cancer-de-tiroides-what-is-key-statistics>. Consultado el 23 de noviembre de 2015
22. Falch C, Scuffi, B., Koenigsrainer, A., Kirschniak, A., & Muller, S. Rapid thyroid nodule growth is not a marker for well-differentiated thyroid cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, 338. 2015. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s12957-015-0752-x>
23. Guerrero G, Martínez J. Factores asociados con malignidad en nódulos tiroideos. *Cir* 2010; 78:482-487. URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2010/cc106d.pdf>
24. Lucena J. Incidentalomas en patología del tiroides. *Rev Chil Cir [Internet]*. 2008 Dic; 60(6): 497-502. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262008000600003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262008000600003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262008000600003>

25. Haraj NE, Ahandar H, El Aziz S. Association of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer. *Pan Afr Med J.* 2016 May 6; 24:18. doi: 10.11604/pamj.2016.24.18.7605
26. Khoo Mark, Asa Sylvia, Witterick Ian, et al. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head & Neck*, 30 MAY 2010, 24: 651–655. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.10115/abstract;jsessionid=521B174D7F4E2C63832428219B2D37C2.f04t03?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+have+be+unavailable+on+Saturday+5th+December+from+10%3A00-14%3A00+GMT+%2F+05%3A0009%3A00+EST+%2F+18%3A00-22%3A00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.> Consultado el 14 de Octubre de 2015.
27. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *Js Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94(5):1748-51. doi: 10.1210/jc.2008-1724. Epub 2009 Mar 10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276237>
28. Howart, E. Majlis, S. Franco, C. Soto, E. Niedmann. J. ¿Existen nódulos coloideos tiroideos que no requieren punción diagnóstica? *Chil Radiol.* 2008; 14(1): 5-12. Disponible en <http://www.scielo.com>.
29. Zerpa Y, Vergel A, Azkoul J, Gil V. Guía Práctica y Tratamiento del nódulo tiroideo. *Rev Venez Endocrinol Metab [Internet].* 2013; 11(2): 95-101. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/rvdem/v11n2/art06.pdf>. Consultado el 15 de noviembre de 2015
30. Piraino P, Ibarra A, Arroyo A, Pumarino H, Barsby F. Punción tiroidea y citología tiroidea; correlación citohistológica en 136 pacientes operados de bocio nodular. *Rev Méd Chile* 1992; 120: 886-92.
31. Pinto Blazquez J. Sistema Bhetesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. *Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja [Internet].* 2014; 5(8):66-74. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4756769> 65.

32. Rodríguez Ramírez FE, Córdova Ramírez S. Lesión folicular de tiroides: correlación citohistológica y análisis de casos discordantes. Patología [Internet]. 2011; 49(4):243-250. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=117&IDARTICULO=33367&IDPUBLICACION=3597>
33. Orrego A. Endocrinología. Ed. Corporación para investigaciones Biológicas. Colombia. 2012 P: 161-197.
34. Dorantes Coellar A, Martínez C. Endocrinología Clínica. Ed El Manual Moderno. 2012. P: 157-162
35. Diplomado en ultrasonografía (2015). *nódulo tiroideo en sonografía de tiroides, corte transversal*. [imagen] Disponible en: <http://diplomadomedico.com/guia-practica-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-nodulo-tiroideo/> [consultado el 16 septiembre del 2018].
36. Tiroides.net. *Gammagrafía tiroidea, nódulo caliente*. Febrero 2013 [imagen]. Disponible en: <http://www.teoatienza.org/tiroides/revista/gamma.htm> [Consultado el 16 septiembre del 2018].
37. Pedroza Ballesteros A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. Rev Colomb Cir 2008;23(2) [Internet]. 2008 [consultada 6 agosto 2018];(23(2):100-111. disponible en: <http://www.redalyc.org/html/3555/355534480008/>
38. Asociación mexicana de cirugía general. Tratado de cirugía general (3a. ed.). Distrito Federal: Editorial El Manual Moderno; 2017: 156-170.
39. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 8th ed, Springer, (2018)
40. NCCN. Guías de Manejo para cáncer de Tiroides. 2019. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)
41. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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 Jan; 26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. 46. Falch C, Scuffi, B., Koenigsra

42. Pardal Refoyo, Jose Luis. Complicaciones de la cirugía tiroidea. Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja. Año 2010. Volumen 1 N° 4. Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja ISSN. Disponible en:file:///C:/Users/Admin/Downloads/Dialnet-ComplicacionesDeLaCirugiaTiroidea-3686658.pdf
43. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
44. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

### **XIII. ANEXOS**

#### **XIII.1. Cronograma**

Variables	Tiempo: 2019-2021	
Selección del tema	2019	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre-Diciembre
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación	2020	Enero – Marzo
Ejecución de las encuestas		Abril - Mayo
Tabulación y análisis de la información		Junio – Diciembre
Redacción del informe	2021	
Revisión del informe		Enero
Encuadernación		Febrero
Presentación		Febrero

XIII.2. Instrumento de recolección de los datos

MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO  
EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER  
ENERO – JUNIO, 2019

Form. No. \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Datos sociodemográficos:**

1. Edad \_\_\_\_\_ años.
2. Sexo:      Femenino                                      Masculino

**Datos acerca de la enfermedad tiroidea**

3. Factores de Riesgo
  - a) Historia de Radiación    b) Metástasis a distancia    c) Antecedentes familiares o personales
  - d) Otros
4. Hallazgos Sonográficos
  - a) Tamaño del nódulo      b) Adenopatías              c) Extensión del compromiso tiroideo
  - d) Extensión extratiroidea      e) Afectación Vascular    f) Otros
5. Diagnostico Citológico
  - a) Bethesda 1      b) Bethesda 2      c) Bethesda 3                      d) Bethesda 4
  - e) Bethesda 5      f) Bethesda 6
6. Tratamiento Quirúrgico
  - a) Lobectomía      b) Hemitiroidectomía                      c) Tiroidectomía Subtotal
  - d) Tiroidectomía Total                      e) Vaciamiento Ganglionar                      f) Otros
7. Complicaciones
  - a) Hematoma      b) Lesión del nervio laríngeo recurrente unilateral o bilateral
  - c) Hipocalcemia      d) Disfonía      e) Otros
8. Diagnostico Histopatológico
  - a) Neoplasia folicular      b) Carcinoma papilar                      c) De células Hurtle
  - e) Otras variantes

### XIII.3. Costos y recursos

Humanos			
1 sustentante 1 asesor (metodológico) 2 asesores (clínicos) Personal médico calificado en número de cuatro Personas que participaron en el estudio			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	10.00	30.00
Borras	2 unidades	4.00	8.00
Bolígrafos	15 unidades	2.00	30.00
Sacapuntas	1 unidades	8.00	8.00
computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM. 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data Proyector Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras	1 unidades	600.00	600.00
	1 unidades	75.00	75.00
Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	1.00	500.00
Encuadernación	2 informes	80.00	160.00
Alimentación		2,200.00	2,200.00
Transporte		10,000.00	10,000.00
Inscripción al curso		6,000.00	6,000.00
Inscripción del anteproyecto		15,000.00	15,000.00
Presentación de la tesis		15,000.00	15,000.00
Imprevistos		3,500.00	3,500.00
			<b>Total \$53,371.00</b>

\* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII.4. Evaluación

Sustentante:

---

Arlette Matos Rosario

Asesores:

---

Rubén Darío Pimentel  
Asesor Metodológico

---

Dr. Julián Marte  
Asesor Clínico

Jurado:

---

Dra. Ana Abad  
Cirujana Oncóloga

---

Dra. Jennifer Abreu  
Cirujana Oncóloga

Autoridades:

---

Dr. Julián Marte  
Coordinador de la Residencia

---

Dr. Héctor Ramírez  
Jefe del Departamento

---

Dr. Álvaro Gartner  
Jefe de enseñanza

---

Dra. Claridania Rodríguez  
Coordinadora Unidad de Posgrado  
y Residencias Medicas

---

Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la salud

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_