

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER PRIMARIO DE TIROIDES”**

Análisis de sobrevida realizado en los expedientes clínicos del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN- y en los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS-, 2011-2015

abril - mayo 2017

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Ana Gabriela Mendéz de León  
Carlos Roberto Estrada López  
Andrea María Anleu Carranza  
Pablo Eduardo Tobías Castillo  
José Carlos Motta Medina

**Médico y Cirujano**

Guatemala, julio de 2017

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

	CARNÉ	DPI
Ana Gabriela Méndez de León	200910339	1799044690101
Carlos Roberto Estrada López	201110169	2130369400101
Andrea María Anleu Carranza	201110364	2136909180101
Pablo Eduardo Tobías Castillo	201110393	2221927041301
José Carlos Moffa Medina	201110396	2543980220101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER PRIMARIO DE TIROIDES"**

Análisis de sobrevida realizado en los expedientes clínicos del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN- y en los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, 2011-2015

abril-mayo 2017

Trabajo asesorado por el Dr. Oliver Adrián Valiente Hernández, co-asesorado por el Dr. Sergio Fernando Estrada Sarmiento y revisado por el Dr. José Pablo de León Linares, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cinco de julio del dos mil diecisiete

  
DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS  
DECANO

El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

	CARNÉ	DPI
Ana Gabriela Méndez de León	200910339	1799044690101
Carlos Roberto Estrada López	201110169	2130369400101
Andrea María Anleu Carranza	201110364	2136909180101
Pablo Eduardo Tobías Castillo	201110393	2221927041301
José Carlos Moffa Medina	201110396	2543980220101

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

"SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER PRIMARIO DE TIROIDES"

Análisis de sobrevida realizado en los expedientes clínicos del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN- y en los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, 2011-2015

abril-mayo 2017

El cual ha sido revisado por el Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se le autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el cinco de julio del dos mil diecisiete.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950

Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

 **USAC**  
TRICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
COORDINADOR

Guatemala, 5 de julio del 2017

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

Ana Gabriela Méndez de León

Carlos Roberto Estrada López

Andrea María Anleu Carranza

Pablo Eduardo Tobías Castillo

José Carlos Matía Medina

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

"SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER PRIMARIO DE TIROIDES"

Análisis de sobrevida realizado en los expedientes clínicos del Instituto de Cancerología  
Dr. Bernardo del Valle S., -INCAN- y en los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades  
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, 2011-2015

abril-mayo 2017



Del cual el asesor, co-asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Firmas y sellos

Revisor: Dr. José Pablo de León Linares  
Registro de personal 20151539.

Asesor: Dr. Oliver Adrián Valiente Hernández  
Bq. 17204.

Co-asesor: Dr. Sergio Fernando Estrada Sarmiento

  
Dr. José Pablo de León Linares  
MEDICO Y CIRUJANO  
Col. 18824  
  
Dr. Sergio Estrada Sarmiento  
Cirujano Oncólogo  
Col. 5105

***De la responsabilidad del trabajo de graduación:***

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

## **ACTO QUE DEDICO A:**

### **DIOS**

Por darme la vida, la salud y la sabiduría para cumplir esta meta en mi vida. Por estar conmigo en cada momento de mi vida, por fortalecer mi vida y poner buenas personas en mi camino que me ayudarían a lo largo de esta travesía.

### **MIS PADRES**

Hugo Damián Méndez Hernández y Miriam Idalma De León Gallardo por creer en mí, por su apoyo y amor incondicional durante toda mi vida. Además de ser un ejemplo a seguir, por inculcarme valores, por motivarme cada día a alcanzar mis metas. A los dos, gracias por darme una vida digna y una formación profesional.

### **MIS HERMANOS**

Hugo Josué, Merly Cesibel y Adriana Mishell que siempre celebran conmigo mis logros, por las alegrías y por los ánimos que me brindaron por todos estos años.

### **MIS ABUELOS**

Gabino Méndez (Q.E.P.D.), Julio De León, Paula Gallardo y Juana Laura Hernández por ser el mejor recuerdo de mi niñez, por enseñarme muchos valores, por creer en mí y brindarme su apoyo emocional siempre.

### **MIS AMIGOS**

Gracias por su apoyo, confianza y sinceridad durante todo este tiempo por compartir conmigo, triunfos y derrotas, por esas risas y lágrimas.

### **MI NOVIO**

Gilmar Herrera por tu amor, atención, comprensión y apoyo incondicional. Por dejarme llorar sobre tu hombro cuando me sentía frustrada y cansada, por reír conmigo y celebrar mis triunfos sobre todo por tu paciencia durante estos cinco años.

**ANA GABRIELA MÉNDEZ DE LEÓN**

## **ACTO QUE DEDICO A:**

### **DIOS**

Por darme la vida, por guiarme y acompañarme siempre, por darme la fortaleza y la inteligencia para cumplir esta meta, y por haber puesto en mi camino a todas aquellas personas que me han apoyado en mi vida.

### **MIS PADRES**

El Dr. Sergio Fernando Estrada Sarmiento y la Dra. Rossana Carolina López de Estrada, por creer en mí, por ser mi apoyo incondicional, por ser los pilares fundamentales en mi vida, por ser el mejor ejemplo de perseverancia, sacrificio y entrega a esta carrera, y por inculcarme valores que me han ayudado a crecer como persona y a alcanzar esta meta. Este logro también es de ustedes, y seguro que aún faltan metas y sueños que alcanzar y cumplir, no los voy a defraudar.

### **MIS HERMANOS**

Andrés y Sergio, por sus consejos, apoyo y cariño, y por estar en los momentos más importantes de mi vida.

### **MIS FAMILIARES**

Por acompañarme en cada etapa y logro de mi vida.

### **MIS AMIGOS**

Por sus palabras de aliento cuando las he necesitado, por su apoyo, confianza y amistad.

### **LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

Por ser mi alma mater, por abrirme las puertas para el aprendizaje.

**CARLOS ROBERTO ESTRADA LÓPEZ**

## **ACTO QUE DEDICO A:**

### **DIOS**

Por todas las bendiciones y oportunidades que me ha dado, de hacer lo que más me apasiona.

### **MIS MAESTROS**

Por formarme como profesional y por inculcar en mí el amor a la medicina.

### **MI FAMILIA**

A mis tíos, primos y abuelitos por su apoyo, admiración y por siempre creer en mí.

### **MI HERMANO**

Por su paciencia y siempre hacerme reír.

### **RODRIGO**

Por compartir mis sueños, por su apoyo y su amor incondicional.

### **MIS PAPÁS**

Por ser mi admiración y mi apoyo. Sin ustedes no lo hubiera logrado, gracias por ser mis consejeros, mis pilares y por enseñarme todo lo que soy. A mi mamá, Karla, por cuidarme y escucharme por ser el ejemplo de mujer que más admiro. Y a mi papá, Gustavo, por ser el mejor médico que conozco y ser el ejemplo de quién deseo llegar a ser. Este logro es para ustedes.

**ANDREA MARÍA ANLEU CARRANZA**



## **ACTO QUE DEDICO A:**

### **DIOS**

Por propiciar cada una de las circunstancias que me han conducido a este momento.

### **MIS PADRES**

Por darme todo sin esperar nada a cambio, disfrutar y luchar a mi lado, por enseñarme a vivir y por todo su amor. Éste logro es totalmente suyo.

### **MIS HERMANAS**

Por crecer a mi lado, acompañarme en cada momento, no dejarme sólo y darme siempre un ejemplo de excelencia.

### **MIS AMIGOS**

Tanto de la infancia como de la carrera universitaria ahora colegas, porque tuve la dicha de conocer la verdadera amistad en cada etapa de mi vida y todos forman parte importante de quien soy.

### **LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

Mi Alma Mater, por brindarme todos los medios necesarios para formarme como profesional y mediante esto poder ser una persona útil a la sociedad.

**PABLO EDUARDO TOBÍAS CASTILLO**

## **ACTO QUE DEDICO A:**

<b>DIOS</b>	Por darme la paciencia, la perseverancia y la sabiduría para poder cumplir mis metas.
<b>MIS PADRES</b>	Víctor Hugo Motta Ponciano y Marta Elvira Medina Azurdia por su apoyo incondicional, por la educación que recibí de ellos y por el amor, disciplina, respeto y enseñanzas en el hogar para luchar siempre por mis sueños.
<b>MIS ABUELOS</b>	Pedro Motta (Q.E.P.D.), Carlos Medina, Julia Ponciano y Alma Azurdia quienes forman parte importante de mi vida y por su cariño incondicional.
<b>MIS TIOS</b>	Ixmucané Medina, Pilar Medina y Francisco Motta, así como a sus cónyuges e hijos, por el apoyo hacia mi persona y por encontrar en ellos el afecto y la confianza en mis conocimientos.
<b>MIS HERMANOS</b>	Guillermo Antonio y Luisa Fernanda, por su compañía, asistencia y apoyo en los momentos difíciles.
<b>MIS AMIGOS</b>	Por cada experiencia buena o mala, por los momentos de ocio, por su sinceridad y cariño, porque este camino no hubiera sido el mismo sin ellos.
<b>MIS PACIENTES</b>	Por permitirme aprender con ellos y de ellos, por la paciencia y confianza puesta en mi persona para ser tratados.
<b>LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA</b>	Por los maestros que se esforzaron en dar lo mejor de ellos e inspirarnos a ser la mejor versión de nosotros como profesionales.
<b>EL HOSPITAL ROOSEVELT</b>	Por ser mi segundo hogar, por todos los jefes de servicio, maestros, residentes en formación y demás personal del hospital, así como por los conocimientos que de ellos pude haber adquirido.

**JOSÉ CARLOS MOTTA MEDINA**

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Análisis de sobrevida realizado mediante un muestreo probabilístico, aleatorio simple y estratificado y revisión sistemática de 132 expedientes clínicos, utilizando el paquete estadístico Epi Info™ 7, el estimador no paramétrico Kaplan Meier y el test log-rank (Mantel-Cox). **RESULTADOS:** El promedio de edad fue de 47.78 años, predominando el sexo femenino con 77.2% y la etnia ladina con 70.45%. La procedencia más frecuente fue la región metropolitana con 32.58%. Según tipo histopatológico el 65.91% era papilar, 13.64% folicular, 10.61% medular y 9.85% anaplásico. El tratamiento recibido fue 44.7% mixto, 39.39% quirúrgico y el resto no recibió. Al momento del diagnóstico, 36.36% se encontraba en estadio IV. Sobrevida global a 5 años: 66%. Los pacientes mayores de 40 años tuvieron una sobrevida del 53.3% ( $p < 0.001$ ). La etnia ladina tuvo mejor sobrevida con 74.4% en comparación de la indígena con 44.9% ( $p = 0.0189$ ). El tipo histopatológico anaplásico presentó una sobrevida del 0%, seguido de folicular con 71.3%, papilar 73.3% y medular 78.6% ( $p < 0.001$ ) y varió de acuerdo al tratamiento, siendo mayor al recibir terapia mixta con 82.4% ( $p < 0.001$ ). **CONCLUSIONES:** La sobrevida global y específica por edad, etnia, tipo histopatológico, tratamiento recibido y estadio TNM es menor que las reportadas a nivel mundial con significancia estadística.

**PALABRAS CLAVE:** Análisis, supervivencia, sobrevida, glándula tiroides, neoplasias, glándulas endócrinas.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO DE REFERENCIA .....</b>	<b>3</b>
2.1. Marco de antecedentes .....	3
2.1.1. Mundial .....	3
2.1.2. América .....	4
2.1.3. Nacional .....	4
2.2. Marco teórico .....	5
2.2.1. Análisis de sobrevida .....	5
2.2.2. Sobrevida en cáncer de tiroides .....	6
2.3. Marco conceptual .....	7
2.3.1. Glándula Tiroides .....	7
2.3.2. Sobrevida o supervivencia .....	17
2.3.3. Factores asociados a sobrevida .....	19
2.3.4. Tipos histológicos de cáncer de tiroides .....	22
2.3.5. Diagnóstico .....	26
2.3.6. Clasificación de cáncer de tiroides .....	28
2.3.7. Tratamiento .....	33
2.4. Marco geográfico .....	41
2.5. Marco demográfico .....	41
2.6. Marco institucional .....	42
2.7. Marco legal .....	43
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
3.1. General .....	45
3.2. Específicos .....	45
<b>4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>47</b>
4.1. Hipótesis estadísticas .....	47
4.1.1. Planteamiento de hipótesis .....	47
<b>5. POBLACIÓN Y MÉTODOS .....</b>	<b>49</b>
5.1. Tipo y diseño de la investigación .....	49
5.2. Unidad de análisis .....	49
5.2.1. Unidad de análisis .....	49
5.2.2. Unidad de información .....	49

5.3. Población y muestra .....	49
5.3.1. Población .....	49
5.3.2. Muestra .....	50
5.4. Selección de los sujetos de estudio .....	52
5.4.1. Criterios de inclusión .....	52
5.4.2. Criterios de exclusión .....	52
5.5. Definición y operacionalización de variables .....	53
5.6. Técnica, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos..	55
5.6.1. Técnicas .....	55
5.6.2. Procesos .....	55
5.6.3. Instrumento .....	56
5.7. Procesamiento y análisis de datos .....	56
5.7.1. Procesamiento de datos .....	56
5.7.2. Análisis de datos .....	57
5.8. Alcances y límites .....	59
5.8.1. Obstáculos .....	59
5.8.2. Alcances .....	59
5.9. Aspectos éticos de la investigación .....	60
5.9.1. Principios éticos generales .....	60
5.9.2. Categorías de riesgo .....	61
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
6.1. Caracterización epidemiológica .....	64
6.2. Sobrevida global .....	65
6.3. Sobrevida específica .....	66
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>73</b>
7.1. Caracterización epidemiológica .....	73
7.2. Sobrevida global .....	75
7.3. Sobrevida específica .....	75
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>79</b>
<b>9. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>81</b>
<b>10. APORTES .....</b>	<b>83</b>
<b>11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>12. ANEXOS .....</b>	<b>95</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es el décimo sexto cáncer más frecuente en el mundo, con cerca de 298,000 casos nuevos diagnosticados en el año 2012, se estima que para el 2020 los casos nuevos ascenderán a 342,723 y morirán 49,250 pacientes por dicha patología.<sup>1, 2</sup>. Es la neoplasia endocrina más frecuente y la principal causa de muerte de las mismas, su incidencia varía dependiendo del tipo histopatológico, el área geográfica, la edad y el sexo<sup>3, 4</sup>. Se ha reportado a nivel mundial un notable aumento de la incidencia en las pasadas décadas y este incremento es atribuido a una mejor detección de los casos como resultado de las mejoras en la exactitud de los métodos diagnósticos.<sup>4</sup>

En 2015 la Sociedad Española de Oncología Médica estimó que hay una incidencia de 5 por cada 100,000 mujeres y 1.9 por cada 100,000 hombres y la supervivencia global a 5 años está en torno a 96.9%, la cual puede variar dependiendo del tipo histopatológico, edad, sexo, estadio local y/o la metástasis a distancia.<sup>3</sup> En Estados Unidos la Sociedad Americana del Cáncer indica que el cáncer de tiroides ocupa el noveno lugar entre los cánceres más comunes y se estima que en el 2017 cerca de 56,870 estadounidenses serán diagnosticados con cáncer de tiroides y, alrededor de 2,010 morirían debido a dicha enfermedad, se observó así también que la sobrevida libre de la enfermedad de los pacientes con este tipo de neoplasia fue de un 98% en el período de 2006 a 2012.<sup>5</sup>

La sobrevida relativa para todo tipo de cánceres para los años 2005 al 2011 aumentó a un 69%, en comparación con los años 1975 a 1977 en donde era de un 49%.<sup>6</sup> Las tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años de cáncer de tiroides son 98%, 97% y 95% respectivamente, sabiendo que las tasas varían según el estadio del cáncer, la edad de diagnóstico y el subtipo histopatológico. De igual forma, la tasa de supervivencia relativa general de pacientes en Estados Unidos es de 93% en cáncer papilar, 85% en cáncer folicular, 75% en medular y 14% en el anaplásico.<sup>7,8</sup> En Italia, se encontró una incidencia de cáncer de tiroides de 18 casos por 100,000 personas al año en mujeres y de 6 casos por 100,000 personas al año en hombres, durante el período de 2001 a 2005.<sup>9</sup>

En Latinoamérica la información es escasa. México reporta en su estadística oficial 1,937 y 3,195 casos de cáncer de tiroides en los años 2002 y 2008, con una relación entre sexo masculino y femenino de 4.4:1 y obteniendo una tasa de mortalidad del 0.4 y 0.6 por 100,000

habitantes respectivamente<sup>10, 11</sup>. Ecuador se encuentra entre los países que reporta una alta incidencia de cáncer de tiroides.<sup>12</sup> En el 2011 en Chile encuentran que en los casos estudiados de 1948 a 1992 la tasa de sobrevida a 5 años es de aproximadamente 87%.<sup>13</sup>

El presente estudio se propuso en un contexto con notorias deficiencias en el conocimiento del problema, debido a que en el país se ubicó únicamente un estudio de tesis que data de 1983 e incluyó a 32 pacientes en la cual se encontró que a los 5 años, había fallecido el 50% de los pacientes con una lesión activa y el 80% que presentó mejor sobrevida fueron los que recibieron tratamiento quirúrgico.<sup>14</sup> Además, las últimas estadísticas nacionales fueron generadas por el INCAN relativas al año 2011 y publicadas en la Revista de Médicos y Cirujanos de Guatemala el año 2014, sin mencionar la sobrevida registrada en la institución.<sup>15,16</sup>

El estudio realizado resultó conveniente para llenar un vacío de conocimiento obteniendo estadísticas actualizadas y analizando la sobrevida de los pacientes estudiados con métodos estadísticos confiables, además la trascendencia del estudio alcanzó distintos ámbitos; institucional proporcionando datos confiables para la toma de decisiones administrativas, académico produciendo datos de investigación nacional, y a los pacientes mejorando de forma indirecta la atención que les es brindada en los servicios de salud.

Por lo anteriormente mencionado, la inexistencia de registros sistematizados o estudios de sobrevida en pacientes que padecen esta enfermedad, se planteó el presente estudio que determinó la sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides atendidos en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 al 2015; para alcanzar dicho propósito, se contabilizó la población acudiendo a los departamentos de estadística y epidemiología de cada institución participante, con lo que se realizó un muestreo probabilístico, aleatorio simple y estratificado utilizando el paquete estadístico Epidat 4.2 y una revisión sistemática de 132 expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión establecido, llenando un instrumento de recolección de datos que se complementó con información acerca del estado vital solicitada al Registro Nacional de las Personas –RENAP–. Se unificaron las bases de datos de cada investigador y se analizó utilizando el paquete estadístico Epi Info™ 7.0 mediante el uso del estimador no paramétrico Kaplan Meier para graficar y expresar en porcentaje de probabilidad la sobrevida a 5 años. Por último, se compararon las curvas mediante el test estadístico log-rank o Mantel Cox.

## **2. MARCO DE REFERENCIA**

### **2.1. Marco de antecedentes**

#### **2.1.1. Mundial**

El cáncer de tiroides es el décimo sexto cáncer más frecuente en el mundo, con cerca de 298,000 casos nuevos diagnosticados en el año 2012.<sup>1</sup> Es la neoplasia endocrina más frecuente y la principal causa de muerte de las mismas, así mismo su incidencia varía dependiendo del tipo histopatológico, el área geográfica, la edad y el sexo.<sup>2, 3.</sup> Se ha reportado a nivel mundial un notable aumento de la incidencia en las pasadas décadas y este incremento es atribuido a una mejor detección de los casos como resultado de las mejoras en la exactitud de los métodos diagnósticos.<sup>3</sup>

En 2015 la Sociedad Española de Oncología Médica determina que es la neoplasia endocrina más frecuente, representando alrededor del 90 % de todas las neoplasias endocrinas, siendo considerada la principal causa de muerte de todos los tumores endocrinos. Asimismo, estima que hay una incidencia de 5 por cada 100,000 mujeres y 1.9 por cada 100,000 hombres y la supervivencia global a 5 años está en torno a 96.9%, la cual puede variar dependiendo del tipo histopatológico, edad, sexo, estadio local y/o la metástasis a distancia.<sup>2</sup> En Estados Unidos la Sociedad Americana del Cáncer indica que el cáncer de tiroides ocupa el noveno lugar entre los cánceres más comunes y se estima que en el 2017 cerca de 56,870 estadounidenses serán diagnosticados con cáncer de tiroides.<sup>4</sup>

Con base al registro de Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), del Instituto Nacional del Cáncer el número de casos nuevos en los Estados Unidos fue de 13.9 por 100,000 hombres y mujeres al año, mientras que el número de muertes fue de 0.5 por 100,000 hombres y mujeres, de acuerdo a los datos obtenidos de 2009 al 2013. De igual forma se determina que aproximadamente 1.2% de la población serán diagnosticados con cáncer de tiroides en alguna etapa de su vida, y que la tasa de sobrevivencia a los 5 años es del 98.1%.<sup>8</sup> Por otra parte, en Italia, se comunicó una incidencia de cáncer de tiroides de 18 casos por 100,000 personas al año en mujeres y de 6 casos por 100,000 personas al año en hombres, durante el 2001-2005.<sup>9</sup>



### **2.1.2. América**

En Latinoamérica, la información es escasa sin embargo, para algunos países como Brasil, Colombia, Chile, Ecuador y México, la formación de registros de cáncer de base poblacional ha permitido conocer más a fondo la frecuencia y las tasas de mortalidad del cáncer de tiroides.<sup>1</sup> Cabe mencionar que en el año 2001 en México el cáncer diferenciado de tiroides ocupó el sexto lugar entre todas las neoplasias malignas en mujeres y el vigésimo tercer lugar en los hombres. En el año 2002, en México se reportaron 1,937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas y la relación entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año ocurrieron 460 muertes por cáncer tiroideo, para una tasa de mortalidad 0.4 por 100,000 habitantes.<sup>10</sup> Ecuador se encuentra entre los países que reporta una alta incidencia de cáncer de tiroides de acuerdo con los datos recopilados del Registro Nacional de Tumores del Ecuador, teniendo una prevalencia del 15% de todos los cánceres en general.<sup>11</sup> En la estadística oficial mexicana publicada en 2008, Granados M, et al. Reportaron 3,195 casos de cáncer de tiroides, que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes.<sup>12</sup> En el 2011 en Chile, se encontró que en los casos estudiados de 1948 a 1992 la tasa de sobrevida media es de aproximadamente 87%.<sup>13</sup>

### **2.1.3 Nacional**

En Guatemala se realizó un estudio de sobrevida en 1983 que incluyó a 32 pacientes en la cual se encontró que a los 5 años había fallecido el 50% de los pacientes con una lesión activa y el 80% que presentó mejor sobrevida fueron los que recibieron tratamiento quirúrgico.<sup>14</sup> De igual forma en el 2008 se realizó una investigación sobre la prevalencia de cáncer no hematológico de pacientes diagnosticados durante el año 2006 en los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), en el cual se registra que en los cuatro hospitales se atienden a 2,535 pacientes con cáncer no hematológico, de los cuales llegan a atender a 50 pacientes con cáncer de tiroides, representando 1.97 pacientes por cada 100 pacientes con cáncer vistos, siendo el de mayor frecuencia el cáncer papilar de tiroides. Sin embargo, al igual que el estudio anterior, no muestra tasas de sobrevida.<sup>15</sup>

En el 2011 se presentó el registro hospitalario del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S., en el cual se encuentra que el cáncer de tiroides representa el 2.5% de las localizaciones más frecuentes de los casos de cáncer registrados, sin embargo, no menciona la sobrevida libre de la enfermedad registrada en la institución.<sup>16</sup>

Todo esto refleja que en Guatemala los estudios realizados sobre cáncer de tiroides son escasos, sin embargo, se cuenta con datos del año 2012 de GLOBOCAN, los cuales reportan que la incidencia de casos de cáncer de tiroides para dicho año fue de 0.41 y de 0.85 para hombres y mujeres, respectivamente. Asimismo, se reporta que la prevalencia a 5 años es de 2.2 para hombres y 5.8 para mujeres.<sup>2</sup>

## **2.2. Marco teórico**

### **2.2.1. Análisis de sobrevida**

En medicina, para evaluar el impacto de diferentes tratamientos en la supervivencia de los pacientes se realizan análisis de sobrevida. La tasa de sobrevida es la proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado, la curva de sobrevida es un resumen de las tasas de sobrevida en el tiempo. Cuanto mayor sea la tasa de sobrevida, se considera como más eficaz la terapia, pero el análisis de sobrevida no es tan simple, ya que en su diseño se puede producir un sesgo en el tiempo de sobrevida de los pacientes que se incorporan en forma tardía al estudio, de tal modo que algunos pacientes pueden estar en observación durante siete años y otros, durante dos.<sup>17</sup>

Por otra parte, no es posible saber el estado final de todos los pacientes, ya que se pierden o fallecen por causas que a veces no es posible determinar. Para corregir estos sesgos, se calculan las tasas de sobrevida cada seis meses, de modo que las tasas, al comienzo, son de 100% y luego van bajando. Para presentar esto correctamente, se formularon dos métodos:

En el primero, el tiempo se divide en períodos regulares, definidos por el autor (pueden ser meses, años, etc.) y se calcula la tasa de sobrevida al final de cada período, según el número de episodios observados que, en el caso del cáncer, es el número de muertes. La tasa de sobrevida acumulada corresponde a la probabilidad de sobrevivir a ese intervalo, multiplicada por la probabilidad de sobrevivir a los intervalos anteriores.<sup>17</sup>

El otro método, llamado de Kaplan Meier, corrige según los pacientes que se van perdiendo y logra un acercamiento bastante bueno a la realidad. La diferencia es que no se trata de intervalos regulares, sino que la caída de la tasa ocurre cada vez que hay un episodio (muerte de un paciente), de modo que las caídas de la curva son irregulares, pues no dependen del tiempo sino de la ocurrencia del episodio.<sup>17</sup>

La tasa global de sobrevida corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella. La sobrevida libre de enfermedad es la tasa de pacientes vivos sin enfermedad; ésta refleja mucho mejor el éxito del tratamiento, pero las dos son importantes. Debido a esto, se creó la tasa de sobrevida relativa, que se calcula según el porcentaje de la tasa de sobrevida observada frente a la prevista en esa misma población, según sexo, raza y edad. Se usa en estudios grandes, de 2,000 a 3,000 pacientes.<sup>17</sup>

### **2.2.2. Sobrevida en cáncer de tiroides**

La sobrevida relativa para todo tipo de cánceres para los años 2005 al 2011 aumentó a un 69%, en comparación con los años 1975 a 1977 en donde era de un 49%. Probablemente por las mejoras en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Sin embargo, las estadísticas de sobrevida varían en todos los tipos de cáncer. La sobrevida relativa es el porcentaje de personas que se encuentran vivas en un período de tiempo designado, generalmente de 5 años, desde que el paciente es diagnosticado.<sup>6</sup>

Las tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años de cáncer de tiroides son 98%, 97% y 95% respectivamente, sabiendo que las tasas varían según el estadio del cáncer, la edad de diagnóstico y el subtipo histopatológico. Según la Sociedad Americana del Cáncer la tasa de supervivencia a 5 años en el período del año 2005 al 2011, se dividió de la siguiente manera: la tasa de supervivencia del cáncer local (confinado únicamente a la glándula) de tiroides fue mayor al 99%, del cáncer regional (cáncer con extensión a órganos vecinos o extensión ganglionar) fue del 98% y del cáncer distante fue de 54% observando una disminución importante de la sobrevida cuando existe metástasis a distancia del cáncer de tiroides.<sup>5</sup> La tasa de supervivencia relativa general de pacientes en Estados Unidos es de 93% en cáncer papilar, 85% en cáncer folicular, 75% en medular y 14% en el anaplásico.

La sobrevida relativa utiliza la expectativa de vida comprando la sobrevida en pacientes con cáncer a pacientes que no han sido diagnosticados, pero presentan las mismas características sociodemográficas como sexo, edad y etnia.<sup>7</sup>

## **2.3. Marco conceptual**

### **2.3.1. Glándula Tiroides**

- **Embriología**

La glándula tiroides se origina en una evaginación del intestino primitivo alrededor de la tercera semana de gestación, y surge en la base de la lengua, cerca del agujero ciego. Las células endodérmicas del piso del primordio laríngeo se engruesan para formar el primordio tiroideo medial. Durante el descenso, el primordio permanece conectado con el agujero ciego mediante un tubo recubierto con epitelio que se conoce como *conducto tirogloso*.<sup>18</sup> Las células epiteliales que forman el primordio originan a las células foliculares de la tiroides. Los primordios laterales pares proceden del cuarto saco branquial y se fusionan con el primordio medial a la quinta semana de gestación. Los primordios laterales poseen un origen neuroectodérmico y proporcionan las células C productoras de calcitonina, las cuales quedan en la región posterosuperior de la glándula. Los folículos tiroideos aparecen en la octava semana y forman coloide a la undécima semana de gestación.<sup>18</sup>

- **Anatomía**

La glándula tiroides es una glándula de secreción interna situada en la parte anterior e inferior del cuello, anteriormente a los primeros anillos de la tráquea y a las porciones laterales de la laringe.<sup>19</sup> La tiroides del adulto es de color marrón y de consistencia firme; se localiza detrás de los músculos esternotiroideo y esternohioideo. La glándula tiroides mide aproximadamente 6 cm de ancho, la altura medida a nivel de los lóbulos laterales es de 6 cm.<sup>19</sup> La glándula tiroides normal pesa aproximadamente 20 gramos, pero su peso varía según sean el peso corporal y la ingestión de yodo. Los lóbulos tiroideos están adyacentes al cartílago tiroideos y unidos en la línea media por un istmo que habitualmente se encuentra justo debajo del cartílago cricoides. Los lóbulos tiroideos se extienden hacia el cartílago tiroideos medial, por arriba, y yacen junto a las vainas carotideas, y a los lados los músculos esternocleidomastoideos. El lóbulo piramidal nace habitualmente a la izquierda de la línea

media, y posteriormente asciende vertical y oblicuamente. Dicho lóbulo puede ser cónico, cilíndrico o fusiforme, asimismo puede ser doble o bifurcarse, y en raras ocasiones está ausente.<sup>19</sup> Los músculos infrahioideos, en donde se incluyen el esternohioideo, esternotiroideo y el vientre superior del omohioideo, se localizan por delante. La glándula tiroidea está envuelta por una fascia laxa que se forma a partir de la división de la fascia cervical en sus partes anterior y posterior. La cápsula verdadera de la tiroidea es una capa fibrosa delgada muy adherente de la que se proyectan tabiques que penetran la glándula y forman seudolóbulos. La cápsula tiroidea se condensa en el ligamento suspensorio posterior o de Berry cerca del cartílago cricoides y los anillos traqueales superiores.<sup>19</sup>

#### ○ **Irrigación**

Las arterias tiroideas superiores nacen de las arterias carótidas externas ipsolaterales y se dividen en ramas anterior y posterior en el vértice de los lóbulos tiroideos. Las arterias tiroideas inferiores provienen del tronco tirocervical, poco después de su origen en las arterias subclavias. El drenaje venoso de la glándula tiroidea se produce por múltiples venas superficiales pequeñas que confluyen para formar tres conjuntos de venas: las venas tiroideas superiores, medias e inferiores. Las venas tiroideas superiores discurren con las arterias tiroideas en ambos lados. Las venas tiroideas medias son las menos constantes. Así mismo, las venas superiores y medias drenan de manera directa en las venas yugulares internas, mientras que las venas tiroideas inferiores a menudo forman un plexo que drena en las venas braquiocefálicas.<sup>18</sup>

#### ○ **Inervación**

El nervio laríngeo recurrente derecho nace del nervio vago en su cruce con la arteria subclavia derecha. El nervio pasa posterior a la arteria antes de ascender por el cuello y su trayecto es más oblicuo que el del nervio laríngeo recurrente izquierdo. A lo largo de su trayecto en el cuello es posible que los nervios laríngeos recurrentes emitan ramas y pasen por delante o detrás o se intercalen con las ramas de la arteria tiroidea inferior. Los nervios laríngeos recurrentes inervan todos los músculos intrínsecos de la laringe, excepto los músculos cricotiroideos que están inervados por los nervios laríngeos externos. La lesión de un nervio laríngeo recurrente causa parálisis del pliegue vocal ipsilateral, la cual queda en posición paramediana. Los nervios laríngeos superiores también se originan en los nervios vagos. La rama interna del nervio laríngeo superior tiene función sensitiva para la laringe supraglótica. La

lesión de este nervio es rara en los procedimientos tiroideos, pero su ocurrencia puede ocasionar aspiración. La rama externa del nervio laríngeo superior se encuentra sobre el músculo constrictor laríngeo inferior y desciende junto al vaso tiroideo superior antes de inervar al músculo cricotiroides. La inervación simpática de la glándula tiroides proviene de las fibras de los ganglios simpáticos cervicales superior y medio. Las fibras entran a la glándula con los vasos sanguíneos y tienen función vasomotora. Las fibras parasimpáticas que inervan la glándula tiroides provienen del nervio vago y llegan mediante las ramas de los nervios laríngeos.<sup>18</sup>

- **Fisiología**

- **Metabolismo del yodo**

Las necesidades diarias promedio de yodo son de 0.1 mg, que puede adquirirse de alimentos como pescado, leche y huevos, aditivos del pan o la sal. En el estómago y el yeyuno, el yodo se convierte pronto en yoduro y se absorbe a la corriente sanguínea, desde donde se distribuye de manera uniforme por todo el espacio extracelular. El yoduro se transporta por mecanismos activos hacia el interior de las células foliculares mediante un proceso dependiente de trifosfato de adenosina (ATP). La tiroides es el sitio de almacenamiento de más del 90% del yodo del cuerpo. El yodo plasmático restante se excreta por vía renal.<sup>18</sup>

- **Síntesis de la hormona tiroidea**

La síntesis de la hormona tiroidea consiste en varios pasos:

- ✓ El primero, el atrapamiento del yodo, implica el transporte activo (dependiente de ATP) del yodo a través de la membrana basal del tirocito mediante una proteína intrínseca de la membrana, el simporter Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>. La tiroglobulina (Tg) es una glucoproteína grande (660 kDa)<sup>18</sup> que se encuentra en los folículos tiroideos y tiene cuatro residuos de tirosilo.
- ✓ El segundo es la oxidación de yodo a yoduro, y la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). La peroxidasa tiroidea cataliza ambos procesos. Se cree que la proteína pendrina, recién identificada, media la salida de yodo en la membrana apical.<sup>18</sup>

- ✓ El tercer paso se acoplan dos moléculas de DIT para formar la tetrayodotironina o tiroxina (T4) y una molécula de DIT con una de MIT para formar la 3,5,3'-triyodotironina (T3) o la 3,3',5'-triyodotironina inversa (rT3). Cuando reciben el estímulo de la TSH, los tirocitos forman pseudópodos que rodean porciones de la membrana celular que contienen tiroglobulina.
- ✓ En el cuarto paso, la tiroglobulina se hidroliza para liberar yodotironinas libres (T3 y T4), además de monotirosinas y diyodotirosinas.
- ✓ Estas últimas se separan del yodo en el quinto paso para producir yodo libre. En el estado eutiroideo, T4 se produce y libera de la glándula tiroides, pero sólo 20% del total de T3 se elabora en la tiroides. La mayor parte de la T3 se crea por desyodación periférica (remoción de 5'-yodo del anillo exterior) de T4 en el hígado, músculo, riñones e hipófisis anterior, reacción que cataliza la 5'-monodesyodinas. Parte de la T4 se convierte en rT3, compuesto sin actividad metabólica, por desyodación del anillo interior de T4. Las hormonas tiroideas se transportan en el suero unidas con proteínas transportadoras como la globulina de unión con tiroxina (TBG), la prealbúmina de unión con tiroxina y la albúmina. La T3 es la más potente pero su nivel plasmático es mucho menor al de T4. La T3 se une con menor fuerza a la proteína en el plasma que T4 y también ingresa a los tejidos con mayor facilidad. La T3 posee una actividad tres a cuatro veces mayor que T4 por unidad de peso, con una vida media aproximada de un día, en comparación con los casi siete días de la tiroxina.<sup>18</sup>

El hipotálamo produce un péptido, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), que estimula a la hipófisis para que libere TSH o tirotrópina. La TRH llega a la hipófisis en la circulación venosa portal. La TSH es un glucopéptido, que media el atrapamiento de yodo, la secreción y liberación de hormonas tiroideas, además de aumentar la celularidad y vascularidad de la glándula tiroides. El receptor para TSH pertenece a una familia de receptores unidos con proteína G, y utiliza cAMP como vía para la transducción de señal. Como la hipófisis tiene la capacidad de convertir T4 en T3, se cree que esta última es más importante para el control por retroalimentación. Asimismo, la T3 también inhibe la liberación de TRH. La glándula tiroides también posee la capacidad de autorregulación, lo cual le permite modificar su función de manera independiente de los niveles de TSH.<sup>18</sup>

Como adaptación a la ingestión baja de yodo, la glándula sintetiza en forma preferente T3 en lugar de T4, lo que aumenta la eficiencia de la hormona secretada. En el caso de exceso de yodo, se suprimen el transporte de yodo, la generación de peróxido, la síntesis y la secreción de hormonas.

- **Función de las hormonas tiroideas**

La hormona tiroidea libre penetra la membrana celular por difusión o mediante transportadores específicos y llega hasta la membrana nuclear mediante la unión con proteínas específicas. La expresión del receptor tiroideo depende de las concentraciones periféricas de hormonas tiroideas y es específica para cada tejido: la forma  $\alpha$  abunda en el sistema nervioso central, en tanto que la forma  $\beta$  predomina en el hígado. Las hormonas tiroideas afectan a casi todos los sistemas del cuerpo. Son importantes para el desarrollo cerebral y la maduración esquelética del feto. La T3 eleva el consumo de oxígeno, la tasa metabólica basal y la producción de calor mediante la estimulación de la ATP-asa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en varios tejidos.

También tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivo sobre el corazón, porque aumenta la transcripción de la ATP-asa de calcio en el retículo sarcoplásmico e incrementa los niveles de receptores para adrenérgicos  $\beta$  y la concentración de proteínas G. Los receptores miocárdicos  $\alpha$  disminuyen y las acciones de las catecolaminas se amplifican. Las hormonas tiroideas son las que mantienen el estímulo normal a la hipoxia e hipercapnia en el centro respiratorio del cerebro. También incrementan la motilidad gastrointestinal, lo que produce diarrea en el hipertiroidismo y estreñimiento en el hipotiroidismo; asimismo, aumentan el recambio óseo y proteico, así como la velocidad de la contracción y relajación muscular. De igual modo, intensifican la glucogenólisis, la gluconeogénesis hepática, la absorción intestinal de glucosa, y la síntesis y degradación del colesterol.<sup>18</sup>

- **Histología**

La glándula tiroides se compone de quistes o folículos separados por escaso tejido conectivo interfolicular. Los folículos son la unidad estructural y funcional. Están compuestos por epitelio cúbico simple que rodea un espacio lleno de una sustancia viscosa, el coloide. El tamaño de los folículos es variable, están rodeados por una delgada membrana basal y el tejido conectivo intersticial forma un reticulado a su alrededor.



El coloide es el producto de secreción de las células foliculares, que se almacena fuera de la célula.<sup>20</sup> El epitelio folicular posee dos tipos de células, las foliculares y parafoliculares, o, células C. Hay una notable variación de altura en las células foliculares, de acuerdo con el estado funcional de la glándula, en inactividad son casi planas, y cuando hay mayor actividad son cilíndricas. Asimismo sintetizan, almacenan y secretan las hormonas triyodotironina T3, y tiroxina T4. Las células C se encuentran en número mucho menor que las células foliculares. Su localización es basal al epitelio folicular y nunca están en contacto con la luz. Las células C son ovaladas y más grandes y claras que las células foliculares, además poseen núcleos más grandes y claros. Se pueden visualizar mejor con técnicas de impregnación argéntica o inmunohistoquímica, con anticuerpo contra la calcitonina. La calcitonina es un polipéptido liberado por las vesículas de secreción por exocitosis y disminuye la concentración sanguínea de calcio, al inhibir la resorción de tejido óseo.<sup>20, 21.</sup>

- **Patología**

Las enfermedades que afectan a la glándula tiroides son múltiples y complejas, sin embargo, son responsables de cuadros sindrómicos limitados bien descritos y en general bien aceptados. Las enfermedades tiroideas comprenden afecciones asociadas a una liberación excesiva de hormonas, a una deficiencia y masas.<sup>22</sup>

- **Trastornos tiroideos benignos**

- ✓ **Hipertiroidismo**

Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo se deben al exceso de hormona tiroidea circulante<sup>18</sup>. Es importante distinguir entre los padecimientos como la enfermedad de Graves y bocio nodular tóxico secundarios al aumento de la producción de hormona tiroidea, y aquéllos que inducen la liberación de la hormona almacenada por lesión de la glándula tiroides (tiroiditis), o sin relación con la glándula tiroides. Las primeras se acompañan de aumento de la captación de yodo radiactivo y el último grupo se caracteriza por su baja captación.

- ✓ **Enfermedad de Graves**

Es una afección autoinmunitaria de causa desconocida con una fuerte predisposición familiar, con predominio entre las mujeres (5:1) y una incidencia máxima entre los 40 y 60 años

de edad.<sup>18</sup> La enfermedad de Graves se caracteriza por tirotoxicosis, bocio difuso y trastornos extratiroideos, entre ellos oftalmopatía, dermopatía (mixedema pretibial), acropaquia tiroidea, ginecomastia y otras manifestaciones.

#### ✓ **Adenoma toxico**

Los adenomas tóxicos se caracterizan por mutaciones somáticas en el gen del receptor para TSH, aunque pueden presentarse también las mutaciones en el gen estimulante de la proteína G (*gsp*). La mayor parte de los nódulos tiroideos autónomos tienen un tamaño de 3 cm antes que haya hipertiroidismo. La exploración física suele revelar un nódulo tiroideo solitario sin tejido tiroideo palpable en el lado contralateral. La gammagrafía con yodo radioactivo muestra un nódulo “caliente” con supresión del resto de la glándula tiroidea los cuales rara vez son malignos. Los nódulos más pequeños pueden tratarse con medicamentos antitiroideos y yodo radioactivo, pero rara vez producen hipertiroidismo.<sup>18</sup>

#### ✓ **Tormenta tiroidea**

La tormenta tiroidea es un cuadro de hipertiroidismo acompañado de fiebre, agitación o depresión del sistema nervioso central y disfunción cardiovascular, que puede desencadenarse por una infección, intervención quirúrgica o traumatismo. En algunas ocasiones, la tormenta tiroidea es resultado de la administración de amiodarona.<sup>18</sup>

#### ✓ **Hipotiroidismo**

La deficiencia de las concentraciones circulantes de hormona tiroidea causa hipotiroidismo. En los recién nacidos, se llama cretinismo, que se caracteriza por daño neurológico y retraso mental. El hipotiroidismo también puede ocurrir con síndrome de Pendred (relacionado con sordera) y el síndrome de Turner. El hipotiroidismo primario con aumento de las concentraciones de TSH puede incluir la tiroiditis de Hashimoto, tratamiento con yodo radiactivo para enfermedad de Graves, tiroidectomía, ingestión excesiva de yodo, tiroiditis subaguda y fármacos antitiroideos.<sup>18</sup>

## ✓ **Tiroiditis**

La tiroiditis suele clasificarse como aguda, subaguda o crónica, cada una relacionada con un cuadro clínico y datos histológicos diferentes. La tiroiditis aguda o supurativa es consecuencia de la infección por estreptococos o anaerobios en el 70% de los casos. La tiroiditis supurativa aguda es más frecuente en niños y a menudo va precedida por una infección de vías respiratorias superiores u otitis media. La tiroiditis subaguda puede presentarse con o sin dolor. Aunque se desconoce la causa exacta, se cree que la tiroiditis dolorosa es de origen viral o resultado de una reacción inflamatoria posterior a una infección viral.<sup>18</sup> En la tiroiditis crónica se puede incluir la tiroiditis de Hashimoto, la cual es un proceso autoinmunitario, que se cree que se inicia por la activación de los linfocitos T colaboradores CD4+ con especificidad para antígenos tiroideos. La tiroiditis crónica se relaciona con la ingestión abundante de yodo y el uso de medicamentos como interferón alfa, litio y amiodarona.

### ○ **Tumores tiroideos benignos**

#### ✓ **Adenomas**

Los adenomas de la tiroides suelen ser masas solitarias bien delimitadas derivadas del epitelio folicular por lo que se denominan adenomas foliculares. Estos no suelen ser precursores de carcinoma, sin embargo una pequeña proporción llegan a serlo. Aunque la mayoría de los adenomas no son funcionales, algunos producen hormonas y llegan a causar tirotoxicosis con repercusión clínica.<sup>22</sup>

En los adenomas tóxicos y en el bocio multinodular toxico se han detectado mutaciones somáticas de la vía de señalización del receptor de TSH, lo cual permite a la célula folicular secretar hormona tiroidea con independencia de la estimulación de TSH. Esto produce síntomas de hipertiroidismo, y se visualiza como un nódulo tiroideo “caliente” en la gammagrafía. Muchos adenomas foliculares se manifiestan como masas indoloras unilaterales que se descubren a menudo durante la exploración física, los más grandes pueden producir dificultad al tragar. Los adenomas no funcionales captan menos yodo radiactivo que el parénquima tiroideo normal. El diagnóstico definitivo es posible con un análisis histológico minucioso para evaluar la integridad capsular.<sup>22</sup>

### ✓ **Bocio multinodular tóxico**

El bocio multinodular tóxico casi siempre aparece en personas mayores de 50 años de edad, a menudo con antecedente de un bocio multinodular no tóxico. Después de varios años, suficientes nódulos tiroideos se vuelven autónomos para precipitar hipertiroidismo. Con frecuencia, la presentación es insidiosa, ya que algunas veces el hipertiroidismo sólo se torna aparente cuando los pacientes reciben dosis bajas de supresores de hormona tiroidea para el bocio. Para el diagnóstico se realizan pruebas tiroideas las cuales resultan con concentraciones bajas de TSH y aumento de T4 y T3 libres. La captación de yodo radiactivo también se incrementa y muestra múltiples nódulos con aumento de la captación y supresión de la glándula restante. La resección quirúrgica es el método terapéutico preferido para los sujetos con bocio multinodular tóxico; la tiroidectomía subtotal es el procedimiento estándar. El tamaño del remanente no es un problema tan crucial porque estos individuos requieren supresión hormonal tiroidea para prevenir la recurrencia del bocio.<sup>18</sup>

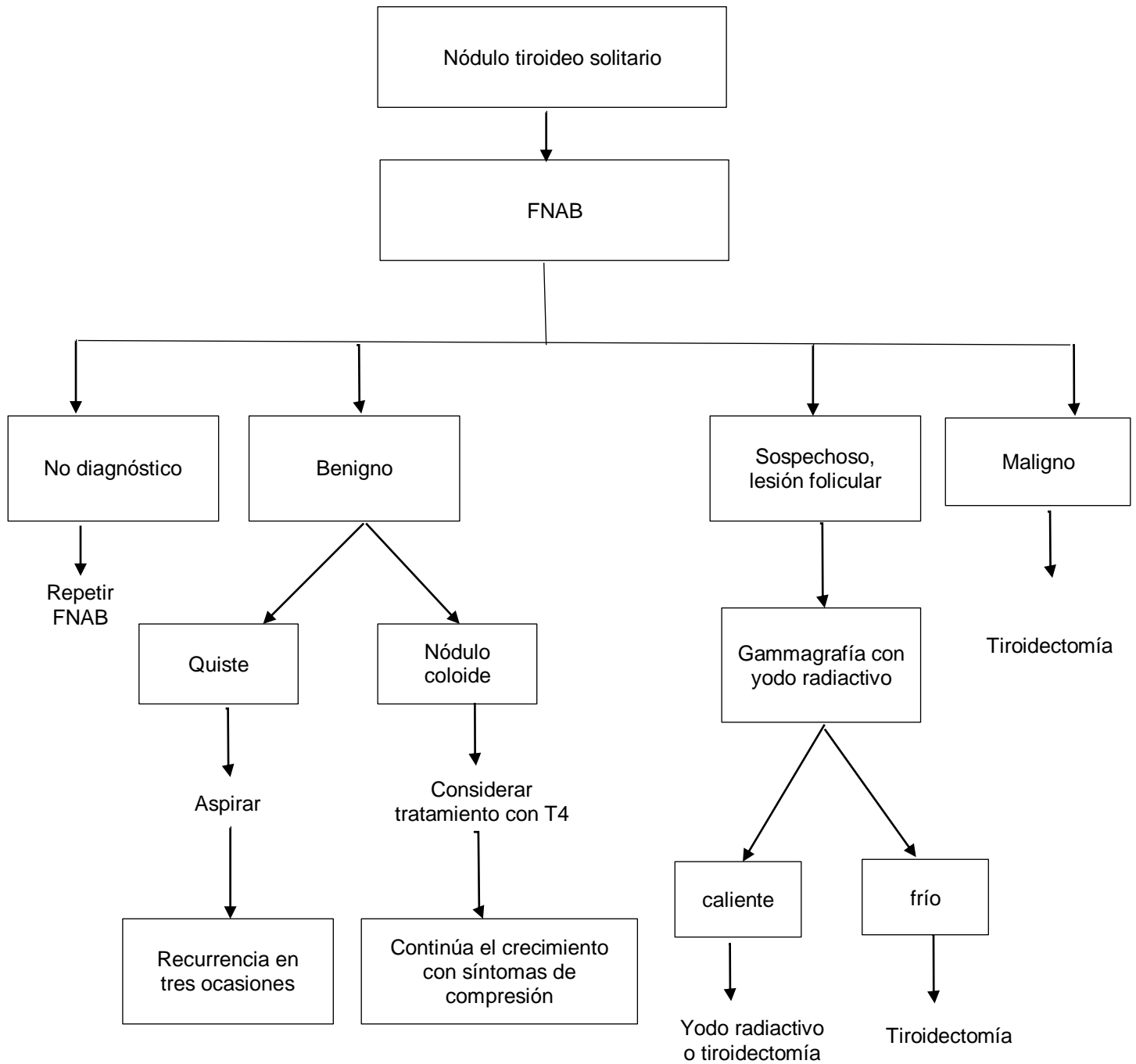
### ✓ **Bocio endémico**

El bocio familiar se debe a la deficiencia hereditaria de las enzimas necesarias para la síntesis de hormona tiroidea, puede ser completa o parcial. El término bocio endémico se refiere a la ocurrencia de bocio en una proporción significativa de las personas de una región geográfica. Antes, la deficiencia dietética de yodo era la causa más frecuente de bocio endémico. La etiología del bocio es variada pudiendo ser por deficiencia de yodo, por fármacos como yodo o amiodarona, defectos enzimáticos para la síntesis y adenomas o carcinomas.<sup>18</sup>

#### ○ **Nódulo tiroideo solitario**

Los nódulos tiroideos solitarios se presentan en cerca del 4% de las personas en Estados Unidos, mientras que el cáncer tiroideo tiene una incidencia mucho menor de 40 casos nuevos por cada millón. Se debe investigar el tiempo de evolución del nódulo, el cambio de su tamaño y los síntomas relacionados, como dolor, disfagia, disnea o atragantamiento. El dolor es un síntoma inusual y, cuando existe, debe suscitar sospecha de hemorragia intratiroidea.<sup>18</sup> En el esquema 3.1 se describe el algoritmo establecido, que se debe de seguir en caso de encontrar un nódulo tiroideo, para establecer un diagnóstico específico.<sup>18</sup>

**Esquema 3.1.** Algoritmo de seguimiento para nódulo tiroideo solitario



Tomado de Lal G, Clark OH. Tiroides, paratiroides y suprarrenales. En: Brunicardi FH, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz Principios de Cirugía. 9 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010: vol. 2 p. 1345-1359.

- **Trastornos tiroideos malignos**

Dentro de las patologías se encuentran distintos tipos de cáncer, que pueden ser primarios o epidermoides y secundarios o no epidermoides. Dentro de los tipos de cáncer primario, se dividen en bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados como se menciona más adelante.

### **2.3.2. Sobrevida o supervivencia.**

Es el período que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad o la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.<sup>23</sup> La tasa de sobrevida refleja la proporción de personas vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión. Usualmente, y por convención, este tiempo es de 5 años. La tasa de sobrevida observada cuantifica la proporción de pacientes con cáncer que están vivos luego de 5 años de seguimiento a partir del diagnóstico. En cambio, la tasa de sobrevida relativa solamente compara la proporción de pacientes con cáncer vivos/as 5 años luego del diagnóstico con la proporción de personas vivas del mismo sexo y edad, pero sin cáncer. La tasa de sobrevida relativa refleja los efectos del cáncer en acortar la vida.<sup>24</sup> Se calcula dividiendo el porcentaje de pacientes con la enfermedad que todavía están vivos al final del período por el porcentaje de personas de la población general del mismo sexo y edad que están vivas al final del mismo período.<sup>25</sup>

- **Sobrevida calculada por Kaplan Meier**

En el año 1958 Edward L. Kaplan y Paul Meier publicaron un artículo sobre el método Kaplan Meier para lidiar con observaciones incompletas. Desde entonces, las curvas y estimaciones de Kaplan Meier se convirtieron en una manera efectiva de estudiar a poblaciones que presentan distintos tiempos de sobrevida, especialmente en los casos donde no todos los sujetos continúan en el estudio. En múltiples estudios clínicos se obtienen datos expresados en términos de sobrevida, sin embargo, esta medida no se limita a los términos de vida o muerte sino también a situaciones en las que se mide el tiempo hasta que sucede un evento de interés.<sup>26</sup> El término supervivencia o sobrevivencia se debe a que cuando se empezó a utilizar este método se tomaba como evento la muerte de un paciente, sin embargo, actualmente se toma el término supervivencia como una medida de tiempo a una respuesta al tratamiento, fallo de tratamiento, muerte, recaída, o desarrollo cierta enfermedad o evento.<sup>27</sup>

Se observa a cada paciente individual cuando se realiza el diagnóstico de su enfermedad (tiempo 0) y continúa su observación hasta que este tiempo se ve interrumpido. Cuando el tiempo de seguimiento termina antes de que el paciente muera o antes de que el periodo de observación se complete, se trata de un caso “censurado”.<sup>26, 28</sup> El período de seguimiento de un paciente puede terminar porque el paciente decide no participar en el estudio y lo abandona en caso de estudios prospectivos, cuando el paciente se pierde y se deja de tener información o cuando el estudio termina antes de aparecer el evento. También se considerarán como censurados todos aquellos pacientes de los cuales se desconoce el tiempo de sobrevida.<sup>28</sup> El tiempo de seguimiento se define por una fecha de inicio que debe ser conocida con exactitud como la fecha de diagnóstico o fecha de inicio del tratamiento de un paciente y una fecha de cierre generalmente establecida por el investigador. Las fechas de inicio y cierre son distintas para cada individuo, pues cada paciente se va incorporando en el estudio en momentos diferentes.<sup>26</sup>

Es de suma importancia para el análisis que el acontecimiento a estudiar se defina perfectamente para poder determinar la fecha del mismo. Casi siempre el evento se asocia a la muerte, pero no necesariamente debe haber fallecido el paciente, puede establecerse el acontecimiento también como: fecha de alta, fecha de remisión de la enfermedad, fecha de falla terapéutica, fecha de recidiva o metástasis, entre otras. En caso que el acontecimiento a estudiar sea si se produce o no la muerte, debe ser muerte relacionada a la enfermedad sujeta a estudio. El paciente fallecido por una causa que no se encuentra vinculada al evento de interés debe ser considerado como caso censurado. Para el registro de estos datos se deben obtener las fechas de dichos sucesos, sin importar si el paciente está vivo o muerto se podrá calcular un tiempo de sobrevida en base a los demás datos registrados.<sup>29</sup>

Los factores que pueden modificar la sobrevida de un paciente son variables como sexo, edad, factores genéticos o variables modificables como exposición a iodo radiactivo, cigarrillo, dieta, entre otros. Se requiere disponer de ciertos datos para el análisis de sobrevida: definir la fecha de inicio del seguimiento, definir la escala del tiempo y definir apropiadamente el evento a estudiar.<sup>28, 29</sup>

Los estudios de sobrevida son importantes por lo siguiente: los investigadores analizan los datos antes de que todos los pacientes estudiados hayan muerto, de lo contrario tendrían que esperar muchos años para realizar estos estudios. Por esta razón se utilizan datos

aportados por pacientes vivos y por las observaciones “censuradas”. La segunda razón importante es porque normalmente los pacientes estudiados no son diagnosticados al mismo tiempo, no inician tratamiento al mismo tiempo ni entran al estudio al mismo tiempo.<sup>29</sup>

El análisis por el método Kaplan Meier se caracteriza por que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de sobrevida individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de sobrevida en intervalos. El método es válido porque: las personas que se retiran o se pierden del estudio tienen un destino similar a las que se quedan y el período de tiempo durante el cual cada paciente ingresa al estudio no tienen ningún efecto en la respuesta.<sup>26</sup>

### **2.3.3. Factores de asociados a sobrevida**

- **Sexo y edad**

Aunque aún no está demostrada de manera concreta la causa principal, el cáncer de tiroides se presenta con una frecuencia de tres veces mayor en el sexo femenino en comparación con el masculino. El riesgo es mayor en mujeres sobrepeso u obesas, lo que pueda relacionarse con los mayores niveles de hormonas sexuales en ellas. En cuanto a la edad, dentro del sexo femenino, es frecuente que dicha patología se presente usualmente dentro del grupo etario comprendido entre los 40 a 59 años de edad, en comparación del grupo entre los 60 a 79 años de edad, dentro del sexo masculino, al momento del diagnóstico.<sup>30</sup> Por debajo de 10 años no hay diferencia entre ambos sexos. De igual forma, luego de la menopausia se reduce la diferencia en incidencia entre sexos a 1,5:1 (mujer/hombre).<sup>31</sup> Como se menciona la edad es un factor importante en el cáncer de tiroides, en estudios de sobrevida se utiliza 40 años como punto de corte y se ha observado que una edad mayor de 40 años es un factor pronóstico negativo estadísticamente significativo.<sup>10</sup>

- **Hereditario**

El tipo histopatológico que está relacionado principalmente al componente hereditario, es el cáncer medular de tiroides. En aproximadamente 8 de cada 10 casos de dicha patología, se hereda un gen anómalo, por lo cual se conocen como carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC, por sus siglas en inglés familiar medullary thyroid carcinoma). La combinación entre el FMTC con tumores de otras glándulas endocrinas, se conocen como neoplasia endocrina



múltiple tipo 2 (MEN 2). Dentro de esta misma, se dividen dos subgrupos, el MEN 2a, el cual está asociado a feocromocitomas y con tumores de la glándula paratiroides, y el MEN 2b, el cual de igual forma, está asociado a los feocromocitomas, siendo estos más agresivos, y a crecimientos benignos de tejidos nerviosos, llamados neuromas. Generalmente todas las formas hereditarias del cáncer de tiroides, se generan durante la infancia o en adultos jóvenes.<sup>30</sup>

Existen otros síndromes hereditarios asociados a un riesgo aumentado de padecer de cáncer de tiroides. Como referencia a lo anterior, podemos tomar como ejemplo el síndrome de poliposis adenomatosa familiar (FAP), la cual es una patología que consiste en un defecto en el gen APC, el cual predispone a padecer cáncer de colon, y en algunos casos a cáncer papilar de tiroides. De igual forma, el complejo de Carney (CNC), el cual es un síndrome de herencia autosómica dominante, debido a un defecto en el gen PRKAR1A, caracterizado por mixomas en distintas regiones del cuerpo, también está asociado a padecer cáncer papilar y folicular de tiroides. De manera similar, la enfermedad de Cowden, la cual consiste en un defecto en el gen PTEN, manifestándose principalmente con la presencia de hamartomas múltiples, también predispone a padecer cáncer papilar o folicular de tiroides.<sup>30</sup>

- **Alimentación baja en yodo**

Una dieta crónicamente deficiente en yodo puede producir bocio e incluso cáncer, no por efecto directo sobre la tiroides, sino a través de una hiperestimulación mantenida de la tiroides por la TSH. Hay evidencia que en algunas regiones del mundo, en donde las dietas de las personas son bajas en yodo, como lo son los Alpes, los Andes, el Himalaya, y algunas zonas de China y de América, los cánceres foliculares de tiroides, tienden a ser los más comunes.<sup>30</sup> Por lo que ser procedente de regiones en donde se consume una dieta baja en yodo es factor de riesgo para el desarrollo de patología tiroidea. En Guatemala, la fortificación de sal con yodo fue el primer programa de fortificación de alimentos establecido.

Dicha ley fue emitida en el año de 1954 que hacía obligatoria la yodación de la sal para consumo humano, sin embargo en estudios realizados en el 2001 la fortificación de sal yodada en Guatemala, era únicamente del 23% por lo cual, el 12 de enero de 2004, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, nuevamente estableció el 'Reglamento para la fortificación de la sal con yodo y sal con yodo y flúor', en el cual se indicó estrictamente, que era necesario

fortificar la sal de calidad alimentaria, con el fin de suplir la ausencia o insuficiencia de nutrientes en la alimentación habitual, a fin de garantizar la salud general y bucal de la población. Dichas acciones, hasta cierto punto han logrado disminuir la tasa de incidencia de bocio tiroideo, sin embargo, la prevalencia de cáncer de tiroides aún permanece elevada.<sup>32</sup>

- **Radiación**

La radiación ha sido comprobada que predispone a padecer de cáncer primario de tiroides. El riesgo mismo, depende de la cantidad de radiación administrada y de la edad del paciente, la cual tiende a aumentar, mientras más radiación se exponga, y más joven sea la persona afectada. El período de latencia es de al menos 3 años, pero el riesgo elevado se mantiene por casi toda la vida. En diversos estudios realizados en paciente adultos, se observó que aquellos que fueron tratados durante los años 60s, con bajas dosis de radiación para tratamientos como el acné, tiña capitis, o hipertrofia amigdalina, presentaron un riesgo aumentado de padecer cáncer primario de tiroides. Sin embargo, los cánceres que se desarrollan como consecuencia de la radiación, tienen a ser menos agresivos al resto. Un ejemplo muy concreto de esto, ocurrió durante el accidente de Chernobyl, aquellos trabajadores de limpieza, y personas que vivieron cerca de dicha ciudad, presentaron tasas más elevadas de cáncer de tiroides.<sup>30</sup> Mientras que el riesgo de malignidad para un nódulo tiroideo diagnosticado en la población general es del 5 al 10 % si esa persona recibió irradiación en el cuello durante la infancia, será maligno del 30 al 40% de los casos.<sup>31</sup>

- **Etnia y procedencia**

Factores genéticos, la alimentación deficiente en yodo, la exposición a radiación u otros cancerígenos ambientales y el poco acceso a servicios de salud explican porqué la procedencia y etnia de los pacientes representa un factor asociado al desarrollo posterior de cáncer tiroideo.<sup>33</sup>

La incidencia más baja de cáncer tiroideo se observa en personas de etnia negra, sin embargo, se observa que estos pacientes presentan mayor aumento en casos de carcinoma papilar de tiroides con un 4.3% y 8.4% en hombres y mujeres respectivamente. Las mujeres hispánicas tienen un aumento en la incidencia de 6.4% y hombres de 3.4%. Los hombres y mujeres de raza blanca presentan un porcentaje de aumento de 6.3% y 7.1% respectivamente y de raza asiática de 3.4 y 6.4% respectivamente.<sup>33</sup>

### 2.3.4. Tipos histológicos de cáncer de tiroides

La mayoría de los carcinomas tiroideos (excepto el medular) derivan el epitelio folicular tiroideo y la gran mayoría están bien diferenciados. Los subtipos y sus frecuencias relativas en EE. UU. son:<sup>22</sup>

- Carcinoma papilar: >85%
- Carcinoma folicular: 5 a 15%
- Carcinoma medular 5%
- Carcinoma anaplásico: < 5%

- **Bien diferenciado**

- **Carcinoma papilar**

Es el más frecuente ya que supone el 85% de todos los cánceres primarios tiroideos, aparece a cualquier edad, aunque con más frecuencia entre los 25 y 50 años. Representa la mayoría de los carcinomas relacionados con la exposición previa a radiación ionizante.<sup>22</sup> Tiene tendencia a diseminación intraglandular, ganglios linfáticos cervicales e invasión local, la vía hematológica es menos común. La apariencia macroscópica varía con el tamaño, usualmente son frágiles, carnosos, bien circunscritos e incluso encapsulados. Las lesiones pueden contener zonas de fibrosis, calcificación y a menudo son quísticas; la superficie de corte muestra a veces focos papilares que pueden facilitar el diagnóstico.<sup>21</sup>

El carcinoma papilar de la glándula tiroides 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).<sup>34</sup>

Las características histológicas son que se observan papilas ramificadas con un tallo fibrovascular cubierto con una o varias capas de células cúbicas que se encuentran ordenadas, uniformes y bien diferenciadas. Los núcleos de las células del carcinoma papilar tienen cromatina dispersa que producen un aspecto óptico claro o vacío, que se denomina vidrio esmerilado o núcleos con ojo de la huérfana Annie. En el interior de la lesión hay a menudo

estructuras con calcificación concéntrica denominadas cuerpos de psamoma, por lo general en el eje de las papilas, y están presentes en el 40-60%.<sup>35</sup>

Las principales son la variante folicular, de células altas y la esclerosante difusa. La variante más frecuente es la folicular, y además es la que genera más errores diagnósticos; esta presenta los núcleos característicos del carcinoma papilar, pero tiene una arquitectura casi completamente folicular. Puede estar parcial o completamente encapsulada o ser no encapsulada e infiltrativa. Puede presentar un estroma desmoplásico. Variante de células altas se caracteriza por células cilíndricas altas con citoplasma muy eosinófilo que tapizan las estructuras papilares. Se presenta en personas mayores, la tiroides suele exceder los 6 cm, con áreas de necrosis y extensión extra tiroides. Histológicamente los folículos son elongados, y se alinean en paralelo como “vías de ferrocarril”. La característica típica es que las células son el doble de largo que de ancho. Esta variante tiene un comportamiento agresivo.<sup>35</sup> La variante esclerosante difusa afecta a jóvenes e incluso niños. El tumor tiene un patrón de crecimiento papilar prominente entremezclado con zonas solidas que contienen nidos de metaplasia escamosa. Existe una fibrosis extensa y difusa de la glándula asociada a menudo a infiltrado linfocítico prominente que simula una tiroiditis de Hashimoto. Casi todos los pacientes tienen metástasis ganglionares y carecen de mutaciones BRAF, pero la mitad tienen translocaciones RET/PTC.<sup>22, 35</sup>

#### ○ **Carcinoma folicular**

Representa el 5 -15% de los canceres tiroideos primarios. Es más frecuente en mujeres 3:1 y aparece a edad más avanzada que el papilar, con una incidencia entre los 40 y 60 años. Es más frecuente en zonas con deficiencia de yodo 25 – 40% de los canceres tiroideos.

El carcinoma folicular se caracteriza por presentar nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser ampliamente infiltrantes. Son lesiones solitarias que rara vez hacen metástasis a ganglios linfáticos cervicales, ya que se diseminan vía hematógena a órganos distantes como pulmón, huesos, cerebro e hígado. Los cortes de superficie muestran un patrón muy variado, desde el color que puede ser gris, amarillo o sonrosados, y en ocasiones son translúcidos debido a la presencia de folículos grandes llenos de coloide; además pueden presentar cambios degenerativos como fibrosis y focos de calcificación.<sup>22</sup>

A nivel microscópico la mayoría de los carcinomas foliculares contienen células bastantes uniformes que forman folículos pequeños con coloide. Sea cual sea el patrón histológico los núcleos carecen de las características típicas del carcinoma papilar, y no hay cuerpos de psamoma. La presencia de invasión capsular, vascular o del parénquima alrededor de la glándula es otra característica histológica diagnóstica.<sup>22</sup> Las células de Hürthle son células foliculares modificadas que originan tumores benignos y malignos. Aproximadamente el 3.6% de los cánceres de tiroides son del subtipo de células de Hürthle. El carcinoma de células Hürthle tiene un riesgo de metástasis a distancia del 33%, en comparación con 22% para el cáncer folicular y 10% para el papilar.<sup>36</sup>

Las células de Hürthle son grandes, poligonales y eosinófilas, con núcleos pleomórficos hipercromáticos y con un citoplasma acidófilo, con un fino granulado, que representan abundantes mitocondrias. Estas células están caracterizadas por citoplasma abundante, acidófilo y granular, con núcleos redondos y de variados tamaños, de ubicación predominantemente central, variablemente pleomorfo, hipercrómico, con frecuentes nucleólos conspicuos. A nivel ultra estructural, los caracteres citoplasmáticos corresponden a su distensión por abundantes mitocondrias, en parte anómalas, con disminución ostensible de otras organelas. La dilatación marcada de las mitocondrias a nivel ultra estructural se correlaciona con la transformación citoplasmática clara en la observación con el microscopio de luz, fenómeno que también ocurre con tumores oxifílicos localizados en otros órganos. Los oncocitos neoplásicos muestran disminución o pérdida de expresión de bcl-2. Suele haber frecuentes mutaciones del ADN mitocondrial; también suelen presentar alteraciones de ADN cromosómico, incluyendo pérdidas alélicas en diversos cromosomas, particularmente en el 22 y 10. Suele constatarse activación del oncogén RET/PTC en oncocitos neoplásicos, pero no en los hiperplásicos.<sup>37</sup>

- **Moderadamente diferenciado**

- **Carcinoma medular**

El carcinoma medular de tiroides es una neoformación poco frecuente (3-10% de las neoplasias tiroideas) originado a partir de las células C para foliculares, y se puede presentar de forma esporádica o familiar, con predominio de esta última, la cual se asocia a un fenotipo característico. Al ser el carcinoma medular de tiroides un tumor poco frecuente, existen dificultades para su estudio, dado el escaso número de pacientes y de series. Además, desde el

punto de vista histológico puede mostrar una gran variabilidad en sus características citoarquitecturales, lo que dificulta su reconocimiento y puede hacer necesaria la utilización de técnicas de inmunohistoquímica para su diagnóstico.<sup>38</sup>

Los carcinomas medulares tiroideos esporádicos, son nódulos solitarios, y los familiares suelen ser múltiples y bilaterales. A menudo se observan zonas de necrosis y hemorragia y pueden extenderse a través de la cápsula tiroidea. El tejido tumoral es firme, gris pálido o marrón e infiltrativo. Las lesiones grandes pueden contener focos de hemorragia y necrosis. A nivel microscópico los carcinomas medulares contienen células fusiformes poligonales que pueden formar nidos, trabéculas e incluso folículos. En algunos hay células anaplásicas pequeñas y pueden ser el tipo celular predominante. Los depósitos amiloides acelulares, derivados de polipéptidos de calcitonina alterados, están presentes en el estroma. Este amiloide se observa como una birrefringencia color verde manzana al teñir con el Rojo Congo.<sup>22, 35</sup>

- **Mal diferenciado**

- **Carcinoma anaplásico**

Los carcinomas anaplásicos son tumores indiferenciados del epitelio folicular tiroideo que representan menos del 5% de los tumores tiroideos. Son agresivos, con una mortalidad que se aproxima al 100%. La edad media es de 65 años y aproximadamente el 25% tiene antecedente de carcinoma tiroideo bien diferenciado.<sup>22</sup>

Histológicamente hay 3 patrones distintivos del tumor: el de células fusiformes, el de células gigantes y el de células escamosas, aunque no hay diferencia entre sí en su comportamiento biológico. Las formas microscópicas que caracterizan a todos los carcinomas anaplásicos son: alta actividad mitótica, marcado pleomorfismo celular, áreas extensas de necrosis, émbolos tumorales e invasión vascular. También pueden contener elementos cartilaginosos u óseos hasta en un 10%.<sup>21, 22, 39</sup> Las células neoplásicas expresan marcadores epiteliales como citoqueratina, pero no suelen presentar marcadores de diferenciación tiroidea como tiroglobulina.<sup>21</sup>

### **2.3.5. Diagnóstico**

- **Valoración clínica**

Desde la perspectiva clínica la posibilidad de una neoplasia es una preocupación seria con nódulos tiroideos. Algunos pacientes con cáncer de tiroides se pueden quejar de dolor en el cuello, la mandíbula o el oído. Si el cáncer es lo suficientemente grande, puede causar dificultad al tragar, o causar un “cosquilleo en la garganta”, o dificultad para respirar si está presionando el tubo respiratorio. Rara vez, puede producir ronquera si el cáncer irrita un nervio que va hacia la laringe. También los antecedentes de enfermedad tiroidea se deben preguntar ya que estas tienen una importante transmisión genética.<sup>40</sup>

- **Análisis de sangre**

- **Pruebas Tiroideas**

El examen de laboratorio de mayor rendimiento diagnóstico para este propósito es la TSH medida por métodos "sensibles". Ante la sospecha clínica de un estado de hipo o hiperfunción tiroidea la TSH se convierte en el primer y más importante examen de tamizaje para aclarar el diagnóstico. La determinación en suero de la T4 puede igualmente servir en los casos de hipo o hipertiroidismo francos, pero, con frecuencia, ella se encuentra dentro de los límites normales y sólo la TSH demuestra que existe una alteración primaria de la glándula. Lo ideal es medir la fracción libre de la T4. Si no está disponible, existe la alternativa de obtener el índice de tiroxina libre (IT4L) la cual requiere de la determinación de la T4 total y de la captación de T3.<sup>40</sup>

- **Tiroglobulina (Tg)**

El uso primario de la determinación de tiroglobulina es como marcador tumoral en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de células foliculares. En esta población de pacientes, la concentración refleja la masa de tejido tiroideo presente (tejido remanente normal o tumoral), daño tiroideo (por cirugía o biopsia) y estimulación del receptor de TSH (endógena o por inyección intramuscular de TSH recombinante).<sup>41</sup>

- **Anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb)**

Es un indicador de la eficacia del tratamiento. Tiene valor pronóstico en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento (recurrencia o no) en todos los pacientes con carcinoma diferenciado del tiroides.<sup>40</sup>

- **Calcitonina**

La calcitonina viene por un proceso de proteólisis en que se va transformando, partiendo de una calcitonina completamente inmadura o una petrocalcitonina de 116 aminoácidos, llegando a la calcitonina de 32 aminoácidos. Así, la sensibilidad del método de la quimioluminiscencia es bastante diferente del método radioinmunoensayo (RIA) tradicional. Por ejemplo, los valores normales con el método de RIA antiguo o RIA policlonal son, en hombres, menores de 50 picogramos/ml, en cambio con la quimioluminiscencia son menores de 11.5 picogramos/ml. En mujeres: menor de 30 picogramos/ml y menor de 4.5 picogramos/ml respectivamente. En pacientes con cáncer medular operado uno se conforma con valores menores de 11.6 picogramos/ml, en cambio con quimioluminiscencia este valor debería ser no detectable o menor de 10 picogramos/ml. La calcitonina debe ser medida con un método que cuantifique la calcitonina madura, que utilice un doble anticuerpo; niveles bajos en el preoperatorio, bajo 50 picogramos/ml se asocia a un mejor pronóstico; valores elevados de calcitonina madura postoperatoria indican la presencia de un tejido residual.<sup>42</sup>

- **Biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF)**

Como regla general, toda lesión nodular tiroidea debe ser sometida a BAAF, la cual puede ser repetida en varias ocasiones en un intento por aclarar el diagnóstico. La eficacia de la BAAF ha sido evaluada en múltiples estudios los cuales revelan que el procedimiento tiene una sensibilidad que oscila entre 83% y 99% y una especificidad que va de 70% a 90%. El notorio incremento en la seguridad diagnóstica, ha permitido disminuir dramáticamente el porcentaje de cirugías practicadas a pacientes con bocio y/o nódulo. Así, anteriormente se operaban 90% de los pacientes con nódulos mientras que actualmente con la utilización de la BAAF sólo se intervienen entre 20% y 50% de ellos.<sup>18</sup> La BAAF se debe realizar en nódulos tiroideos mayores a un centímetro, mientras que en aquellos menores de un centímetro, se realiza únicamente cuando hay sospecha de malignidad clínica o en ecografía.<sup>43</sup>



- **Estudios por imágenes**

- **Ecografía**

Es el procedimiento diagnóstico de primera línea para caracterizar los nódulos tiroideos. La hipoecogenicidad, microcalcificaciones y ausencia de halo periférico, así como el aspecto sólido y flujo sanguíneo intramodular, se asocian con malignidad.<sup>44</sup>

- **Centellografía**

Usualmente se efectúa con Tc-99 o con I-131, ya que la célula folicular capta cualquiera de los dos isótopos. No obstante la célula sólo puede organificar al yodo por lo que pueden darse resultados discordantes entre los dos exámenes. En el monitor de la cámara gamma se podrá observar si el nódulo ha absorbido más o menos cantidad de esta sustancia que el resto del tejido de la tiroides. Si algunas partes de la tiroides se iluminan en colores “cálidos” como rojo o amarillo, significa que se trata de un nódulo cálido o “caliente”, que pocas veces resulta maligno. Si los colores son “fríos” (azul o violeta), entonces se trata de un nódulo frío, el cual se debe de estudiar mediante BAAF.<sup>43</sup>

- **Otros estudios de imagen**

La Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), no se indicarán habitualmente. No obstante, estas técnicas pueden ser necesarias en pacientes seleccionados, bien para confirmar la existencia de extensión local de la enfermedad, o de metástasis. Cuando aparece en un PET la connotación es distinta, pues implica una alta actividad metabólica, en la cual hasta en un 20% de los casos es maligno.<sup>43</sup>

### **2.3.6. Clasificación del cáncer tiroideo**

Dentro de los tipos de cáncer de tiroides se encuentran los tumores diferenciados como el subtipo folicular y papilar, por lo general son curables. También existen tumores no diferenciados como el medular y anaplásico que tienden a ser más agresivos, metastatizan de manera precoz y tienen un peor pronóstico. Existen distintas clasificaciones histopatológicas y anatomoclínicas, que se presentan a continuación.<sup>45</sup>

- **Clasificación anatomoclínica TNM para cáncer de tiroides**<sup>45</sup>

**Cuadro 2.1.** Clasificación TNM para cáncer de tiroides

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>T. Tumor Primario.</b>	<b>N. Ganglios regionales.</b>	<b>M. Metástasis a distancia.</b>
Tx. Tumor primario no diagnosticado.	Nx. Ganglio no diagnosticado.	Mx. No diagnosticadas.
<p>T1. Tumor de 2cm o menor, limitado a la tiroides.</p> <p>T1a. Tumor 1cm o menos limitado a la tiroides.</p> <p>T1b. Tumor mayor a 1 cm pero menor a 2cm, limitado a la glándula tiroides.</p>	<p>N0. No presencia de metástasis ganglionar.</p>	<p>M0. No metástasis</p>
<p>T2. Tumor mayor de 2cm pero no mayor de 4cm limitado a la glándula tiroides.</p>	<p>N1. Metástasis a ganglios</p> <p>a. Metástasis cervical ipsilateral. (Ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos)</p> <p>b. Metástasis bilateral, medial o contralateral cervical o ganglios mediastinales.</p>	<p>M1. Metástasis a distancia.</p>
<p>T3. Tumor mayor a 4cm limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea</p> <p>T4. Tumor de cualquier tamaño que se extiende fuera de la cápsula de la tiroides.</p> <p>T4a. Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea invadiendo tejidos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente.</p>		

<p>T4b. Enfermedad muy avanzada, invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida y/o vasos mediastinales.</p> <p>Todos los carcinomas anaplásicos se consideran tumores T4.</p> <p>T4a: Carcinoma Anaplásico intratiroideo.</p> <p>T4b: Carcinoma Anaplásico con gruesa extensión extratiroidea.</p>		
--	--	--

Tomado de González R, Infante A, López MV, Vidal JM. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del cáncer tiroideo. Rev. Cubana Endocrinol [en línea] 2004.

- **Estadaje del cáncer tiroideo según la AJCC<sup>44, 45</sup>**

La Comisión Conjunta Americana Contra el Cáncer, AJCC por sus siglas en inglés desarrolló una estadificación por etapas del cáncer de tiroides.

1. Papilar o folicular (diferenciado) en paciente menor de 45 años.
  - Estadio I: Cualquier T, cualquier N, M0.
  - Estadio II: cualquier T, cualquier N, M1.
2. Papilar o folicular (diferenciado) en pacientes de 45 años o más.
  - Estadio I: T1, N0, M0.
  - Estadio II: T2, N0, M0.
  - Estadio III: T3, N0, M0.
  - T1 N1a M0
  - T2 N1a M0
  - T3 N1a M0
  - Estadio IVa: T4a N0 M0.
  - T4a N1a M0
  - T1 N1b M0
  - T2 N1b M0
  - T3 N1b M0
  - T4a N1b M0
  - Estadio IVb: T4b cualquier N M0.
  - Estadio IVc: cualquier T, cualquier N, M1.

- **Categorías de riesgo**

Además, el médico estadounidense, Blake Cady, de la Clínica Lahey desarrolló la clasificación AMES o AGES que divide a los pacientes según su edad, sexo y tipo de tumor colocándolos en categorías de riesgo y pronóstico.<sup>45, 46</sup>

**Cuadro 2.2.** Clasificación AMES o AGES de grupos de riesgo

Bajo riesgo (2% de mortalidad)	Alto riesgo (40% de mortalidad)
a. Todos los pacientes sin metástasis a distancia. Mujeres menores de 50 años y hombres menores de 40 años.	a. Mujeres mayores de 50 años y hombres mayores de 40 años.
b. Todas las mujeres mayores de 50 años y los hombres mayores de 40 años con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma papilar intratiroideo o tumor mínimo.</li> <li>- Tumor primario menor de 4 cm.</li> <li>- Carcinoma folicular sin invasión vascular, capsular ni linfática.</li> </ul>	b. Cáncer primario mayor o igual a 4cm.
	c. Extensión extratiroidea o toma de cápsula (carcinoma folicular invasivo).
	d. Metástasis.

Tomado de Sosa G, Ernand S. Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. Rev. Cubana Endocrinol [en línea] 2016.

El estadio que se determina al momento del diagnóstico inicial permanece igual durante todo el tiempo de enfermedad, sin embargo, el riesgo puede modificarse con el tiempo, dependiendo de los factores como el tratamiento recibido, o los resultados encontrados en los controles de seguimiento al paciente con cáncer tiroideo.<sup>45, 46</sup>

- **Clasificación de Bethesda**

Como se describe anteriormente, existen clasificaciones histopatológicas del cáncer de tiroides, siendo la más importante la clasificación de Bethesda, dicha escala establece 6 categorías e indica el manejo para cada paciente según grado histopatológico. La escala tuvo origen luego de la Reunión Multidisciplinar de Expertos en Patología Tiroidea que fue celebrada en Bethesda, Maryland en el año 2007. El objetivo de esta clasificación es analizar la muestra de tejido tiroideo obtenido por Biopsia por Aspiración con Aguja Fina, BAAF.<sup>47</sup>

El material obtenido de la BAAF es fijado en alcohol posteriormente y se tiñe con Hematoxilina, Papanicolaou, tinción de Romanowsky, entre otras. Para la interpretación se evalúa la cantidad de células y coloide, el patrón morfológico que adoptan y las características celulares.<sup>46</sup> A continuación se exponen las categorías de la clasificación de Bethesda:

- **Categoría 1: No diagnóstica o insatisfactoria.**

Generalmente incluye aquellas punciones cuya cantidad es insuficiente o hay problema en la cualidad de la muestra, supone únicamente un 10 a 20% de las muestras. Generalmente las muestras contienen material hemático, muestras acelulares, o extendidos constituidos solamente por macrófagos. Para que una punción sea valorable debe contener al menos 6 grupos con 10 células foliculares cada uno como mínimo.<sup>47</sup>

- **Categoría 2: Benigna.**

En esta categoría se incluyen lesiones con bajo riesgo de neoplasia, como nódulos hiperplásicos, bocio coloide, tiroiditis, entre otros. La entidad que se presenta con mayor frecuencia es la hiperplasia nodular, caracterizada en la BAAF por extendidos que presentan abundante coloide, grupos de células foliculares en una sola capa e histiocitos abundantes. Otros diagnósticos incluidos en la categoría 2 de benignidad son: tiroiditis granulomatosa, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, bocio multinodular, entre otros.<sup>47</sup>

- **Categoría 3: Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado.**

En esta categoría están incluidas la FLUS: Lesión folicular de significado indeterminado y el AUS: Atipia de significado incierto. En ocasiones las punciones clasificadas en esta categoría pueden ser consecuencia de muestras con extensiones gruesas, hemorragia o coagulación, desecación o tinciones defectuosas.<sup>47</sup>

De obtener muestras clasificadas en ésta categoría se debe repetir la BAAF con un intervalo apropiado, puesto que un 20-25% de estas lesiones se clasificarán de nuevo como AUS/FLUS, con un riesgo del 5 al 10% de convertirse en una lesión maligna.<sup>47</sup>

- **Categoría 4: Neoplasia folicular/Sospechosa de neoplasia folicular.**

Se incluyen en esta categoría los casos en los que se observa una proliferación anormal de células foliculares de patrón micro folicular y escaso coloide que corresponden histológicamente a un carcinoma folicular. Un 2% de estas lesiones son malignas en el análisis de piezas quirúrgicas. No se puede distinguir entre un adenoma y un carcinoma folicular por medio de la muestra obtenida por BAAF por lo que se sugiere un estudio histológico para precisar el diagnóstico. Microscópicamente, los adenomas y los carcinomas foliculares, son tumores bien delimitados y encapsulados. Unas de las características distintivas y de los pocos criterios diagnósticos para carcinoma folicular son, la invasión de la cápsula y la embolización vascular, por lo que resulta necesario incluir numerosas secciones del tumor en relación con la cápsula para su adecuada interpretación.<sup>47</sup>

- **Categoría 5: Lesión sospechosa de malignidad.**

Se incluyen lesiones que presenten hallazgos sospechosos de malignidad, aunque no sean suficientes para concluir un diagnóstico. Están incluidas las lesiones sospechosas de carcinoma papilar, de las cuales un 75% representan variantes foliculares, lesiones sospechosas de carcinoma medular, lesiones sospechosas de otros tipos de lesiones como linfomas o tumores metastásicos, y lesiones sospechosas de malignidad con necrosis o ausencia de celularidad.<sup>47</sup>

- **Categoría 6: Maligno.**

Muestras con características de malignidad incluyendo el carcinoma papilar, linfomas, carcinoma medular, anaplásico y metástasis.<sup>47</sup>

### **2.3.7. Tratamiento**

El tratamiento del cáncer tiroideo depende de las circunstancias particulares de cada paciente, según sea el tipo histopatológico del carcinoma, si existe o no metástasis a ganglios y/o a distancia, la edad del paciente y la fecha de diagnóstico, entre otros. El objetivo del tratamiento del cáncer de tiroides es eliminar en su totalidad el cáncer y prevenir recurrencias o la extensión de la enfermedad. Generalmente, el enfoque terapéutico es con más de dos abordajes.<sup>48, 49</sup>

Todos los tipos de cáncer tiroideo deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico, sin embargo, existen otros enfoques de tratamiento del cáncer de glándula tiroides como la ablación con I-131, radioterapia, quimioterapia y terapia con anticuerpos monoclonales. A continuación, se presentan las indicaciones y complicaciones de cada uno de éstos métodos terapéuticos.

- **Cirugía**

El tratamiento mínimo inicial de la mayoría de carcinomas diferenciados es la tiroidectomía total con resección ganglionar, a excepción de los microtumores en donde se considera suficiente tratamiento la lobectomía. El compromiso ganglionar en los carcinomas papilares es algo por lo que generalmente se recomienda resecar profilácticamente los ganglios de la zona VI.<sup>48, 49</sup> En los tipos de cáncer de tiroides bien diferenciados, es indicación de tiroidectomía total, cuando el tumor es bilateral o localmente invasivo, y cuando mide más de 1 cm. En los pacientes con carcinoma folicular generalmente se realiza tiroidectomía total. En los carcinomas papilares, de células de Hürthle y en los carcinomas foliculares con afectación de ganglios sistémicos, se recomienda un vaciamiento ganglionar central de cuello; mientras que en los carcinomas papilar y folicular, que presenten afectación ganglionar confirmada por BAAF, se recomienda un vaciamiento homolateral radical modificado. Se recomienda vaciamiento ganglionar radical cuando exista afectación directa de alguna estructura.<sup>50</sup> En los carcinomas medulares, la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central es el tratamiento fundamental; sólo se debe realizar un vaciamiento radical de cuello si existe compromiso de la vena yugular y/o músculo esternocleidomastoideo.<sup>51</sup>

El carcinoma anaplásico debe ser tratado con cirugía, de ser inoperable debe iniciarse tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia y posteriormente operar cuando sea posible.<sup>51</sup>

**Cuadro 2.3.** Indicaciones de los procedimientos quirúrgicos en cáncer de tiroides.<sup>52</sup>

Procedimiento	Ventajas	Desventajas o complicaciones	Indicación
Punción – aspiración con aguja fina (PAAF)	Diagnóstico preciso de malignidad	No puede confirmar el diagnóstico benigno. Hemorragia capsular.	Diagnóstico tisular de un nódulo ecográficamente sólido. Resultado previo, no diagnóstico.
Biopsia abierta	Visualización directa	Requiere quirófano y probablemente anestesia general.	Casos complejos en donde la PAAF no ha sido diagnóstica.
Nodulectomía (menor que lobectomía)	Ninguna	Segunda operación difícil para completar la lobectomía si se diagnostica un carcinoma.	Ninguna
Lobectomía (con ismectomía)	Menor incidencia de hipocalcemia y lesión de nervios	Puede requerir completar la tiroidectomía si se diagnostica un carcinoma.	Fuerte sospecha de patología benigna Carcinoma bien diferenciado menor a un centímetro.
Tiroidectomía parcial	Menor incidencia de hipocalcemia y lesión de nervios	Posible recidiva en el tejido tiroideo residual.	Enfermedad multinodular benigna. Nódulo menor a dos centímetros en el lado de la lobectomía completa. Hipertiroidismo.
Tiroidectomía total	Uso más eficaz de I <sup>131</sup> postoperatorio Uso de concentraciones de tiroglobulina para detectar recidivas	Mayor incidencia de hipocalcemia y lesión de nervios.	Enfermedad multinodular extensa. Hipertiroidismo Carcinoma tiroideo mayor a dos centímetros (sin adenopatía palpable).



Dissección ganglionar radical modificada	Menor tasa de recidivas	Lesión de par craneal XII Pérdida de la sensibilidad en la oreja y la zona lateral del cuello (izquierdo). Fuga del conducto torácico y linfocele Síndrome de Horner.	Adenopatías palpables con diagnóstico de carcinoma papilar, folicular o medular.
Esternotomía media	Exposición del contenido mediastínico	Hemorragia Falta de consolidación del esternón (si la esternotomía es completa). Prolongación de la estancia hospitalaria.	Extensión de un carcinoma al mediastino anterior Imposibilidad de liberar un bocio subesternal grande.
Dissección ganglionar central	Menor riesgo de recidivas	Mayor riesgo de hipocalcemia y lesión de nervios.	El carcinoma medular requiere la extirpación de los ganglios linfáticos del compartimento cervical central (medial a las venas yugulares).

Tomado de Hanks JB, Tiroides. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. SABISTON Tratado de cirugía Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna.

- **Complicaciones de la cirugía**

Las complicaciones más importantes son la hipocalcemia postquirúrgica por desvascularización de las glándulas paratiroides y la ronquera significativa por lesión del nervio laríngeo, bien por tracción o por sección del mismo.<sup>52</sup>

- ✓ **Hipocalcemia**

Las tasas de hipocalcemia tras la intervención deben ser de alrededor del 5% y resolverse en un 80% de los casos en unos 12 meses. Por tanto, no hay que regatear esfuerzos para evaluar el tejido paratiroideo intraoperatoriamente. Cuando las glándulas parecen desvascularizadas, el autotrasplante inmediato de fragmentos de 1 mm de tejido paratiroideo, enfriado en solución salina, en cavidades practicadas en el músculo esternocleidomastoideo, es eficaz para evitar la hipocalcemia.<sup>52</sup>

- ✓ **Lesión del nervio laríngeo recurrente**

La ronquera permanente por lesión del nervio laríngeo recurrente debe ser menor del 3% tras la tiroidectomía total y menor tras intervenciones más simples. La disección de la zona del surco traqueo esofágico debe realizarse con gran cuidado, puesto que incluso pequeñas tracciones o electro cauterizaciones próximas al nervio provocan la ronquera transitoria.<sup>52</sup>

- ✓ **Hemorragia**

Otras complicaciones, como hemorragias y hematomas pueden requerir intervención inmediata, que debe realizarse en el quirófano, excepto cuando el compromiso de la vía respiratoria lo impida. Esto puede evitarse practicando una hemostasia meticulosa en el cierre, con la cual la incidencia debe ser menor del 1%. La tasa de complicaciones parece depender de la experiencia del cirujano.<sup>52</sup>

- **Ablación con yodo 131**

Los objetivos de la ablación con yodo son dar tratamiento a la enfermedad residual local y tratar metástasis sistémicas o ganglionares. Cuando se administra I-131 como parte del tratamiento inicial, en especial en pacientes clasificados como alto riesgo, disminuye las

recurrencias del cáncer y disminuye la mortalidad.<sup>51</sup> El paciente puede recibir yodo radiactivo de cuatro a seis semanas post-cirugía, si los niveles de TSH se encuentran elevados por hipotiroidismo o el paciente se encuentra bajo estímulo con TSH recombinante humana. Se deben seguir las siguientes recomendaciones:<sup>48</sup>

- Los pacientes con micro tumores que presenten un riesgo mínimo de recaída, no requieren tratamiento con yodo radiactivo.
- Los pacientes que presenten riesgo bajo de recaer, deben recibir yodo con el objetivo de provocar una ablación del tejido residual y de ésta manera facilitar el seguimiento con la tiroglobulina. Dicha proteína es un marcador tisular que no diferencia tejido tiroideo de la glándula normal o tejido tumoral por lo que únicamente es de utilidad en ausencia de tejido tiroideo residual. La dosis que se sugiere para la ablación del tejido residual es de 30 a 50mCi y es importante el conocimiento que el yodo radiactivo no produce ningún impacto como terapia de pacientes en el estadio I.
- Los pacientes clasificados como alto riesgo, deben recibir dosis más altas de yodo como tratamiento coadyuvante buscando destruir eventuales células tumorales que persistan. Se recomiendan 100mCi como dosis estándar.
- Si hay pacientes que persistan con presencia de la enfermedad deben ser valorados para una nueva cirugía si es que existe tejido resecable. Si existe enfermedad pulmonar se pueden administrar 150mCi.<sup>48, 49</sup>
- Si existen niveles muy altos de tiroglobulina previo a la ablación con yodo, se debe alertar al paciente sobre la posibilidad de que exista una enfermedad macroscópica residual, de igual forma niveles mayores de 69n/ml de dicha hormona, alertan sobre la posible presencia de metástasis por lo que a los pacientes hay que estudiarlos con tomografía axial computarizada de tórax.<sup>48</sup>

- **Reemplazo de hormonas tiroideas**

La TSH ejerce una actividad mitogénica en las células tumorales diferenciales, por lo que se encuentra un efecto benéfico en su supresión. Es más evidente el efecto de la levotiroxina en dosis supresoras en pacientes que se encuentran en estadios II al IV y relejan un incremento significativo en la supervivencia.<sup>48, 49</sup> Se sugiere que en estos pacientes se indique una dieta rica en calcio y vitamina D por el mayor riesgo que presentan de osteopenia.<sup>49</sup>

- **Radioterapia**

La radioterapia no tiene una indicación rutinaria como tratamiento adyuvante, se recomienda evaluar su uso en caso de metástasis óseas o cerebrales, en síndrome de compresión medular y síndrome de vena cava superior. El uso de radioterapia debe ser evaluado según situaciones particulares de cada paciente.<sup>49</sup>

- **Quimioterapia**

Las drogas que más se utilizan para tratar cáncer de tiroides son la Adriamicina +/- CDDP, se reserva su indicación a pacientes cuya enfermedad sea refractaria al tratamiento con yodo 131. Se presentan respuestas en un 20% aproximadamente.<sup>49, 50</sup>

- **Anticuerpos monoclonales**

En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado los siguientes medicamentos como terapia dirigida para el cáncer de tiroides.<sup>53</sup>

- **Cabozantinib**

Es una pequeña molécula que inhibe varios receptores de tirosina quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer. Se utiliza en el tratamiento del cáncer de tiroides. Es un inhibidor de la quinasa que bloquea las proteínas anormales quinasa implicadas en el desarrollo y el crecimiento de las células del cáncer medular. Los ensayos in vitro han demostrado que cabozantinib inhibe la actividad tirosina quinasa de RET, MET, VEGFR-1, -2, y -3, KIT, TRKB, FLT-3, AXL, y TIE-2. Estos receptores de tirosina quinasas están involucrados en procesos normales de la función celular, pero también en procesos patológicos tales como la oncogénesis, la metástasis, la angiogénesis tumoral, y el mantenimiento del microambiente tumoral. La indicación del medicamento son pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico progresivo, la dosis diaria es de 140 mg, no se debe administrar con las comidas, debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Se clasifica como categoría D de riesgo en el embarazo, se desconoce su excreción en la leche y afecta la fertilidad en ambos sexos.<sup>54, 55</sup>

- **Vandetanib**

Es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa que inhibe la actividad tirosina cinasa del receptor 2 de VEGF estimulada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células endoteliales, también inhibe la migración, proliferación, supervivencia y formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos *in vitro*. *In vivo*, la administración de vandetanib redujo la angiogénesis inducida por células tumorales, la permeabilidad de vasos tumorales y la densidad de microvasos tumorales, además inhibió el crecimiento tumoral y la metástasis en modelos de xenoinjertos humanos de cáncer de pulmón en ratones atímicos. Además, inhibe a la tirosina cinasa receptora EGF estimulada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en células tumorales y en células endoteliales. Vandetanib inhibe la proliferación de células estimuladas por EGFR y la supervivencia celular *in vitro*. Posee una absorción lenta, una distribución por medio de unión a la albúmina, una excreción mayor a 21 días. Su indicación de uso son pacientes con cáncer medular de tiroides que no pueden ser removidos quirúrgicamente y que localmente ha avanzado o metastatizado. La dosis a utilizar es habitualmente 300 mg por vía oral en 1 tableta o 3 tabletas, 1 vez al día, se pueden tomar con o sin alimentos, debe suspenderse si se presenta intoxicación.<sup>56, 57</sup>

- **Sofarenib**

Es un inhibidor multiquinasa que disminuye la proliferación de las células tumorales *in vitro*. Inhibe el crecimiento tumoral de carcinoma de células renales murinas y de varios tumores humanos transplantados en ratones. Sorafenib interacciona con diferentes quinasas intracelulares (CRAF, BRAF) y de superficie celular (KIT, FLT- 3, VEGFR- 2, VEGFR- 3 y PDGFR- b), algunas de las cuales están involucradas en la angiogenesis. Luego de la administración oral, su biodisponibilidad es de aproximadamente 38-49%, su vida media de eliminación es de 25-48 horas y su unión a proteínas plasmáticas es de 99,5%. Se metaboliza principalmente en hígado, por metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, y por glucuronización mediado por UGT1A9. El principal metabolito presenta *in vitro* una potencia similar a la droga intacta. Se elimina principalmente por heces. La dosis diaria usual es de 200 mg por vía oral, 2 veces al día, sin alimentos, la toxicidad se debe tratar disminuyendo la dosis o retirando el medicamento. La indicación para el uso de este medicamento es pacientes con cáncer de tiroides con enfermedad progresiva, recurrente o metastásica que no responden al tratamiento con yodo radioactivo.<sup>58, 59</sup>

- **Lenvatinib**

Es un inhibidor de los receptores tirosina cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR alfa, KIT y RET. La indicación para el uso de este medicamento es pacientes con cáncer de tiroides con enfermedad progresiva, recurrente o metastásica que no responden al tratamiento con yodo radioactivo. Las cápsulas son de 4 mg y 10 mg, se deben tomar 1 vez al día, se pueden tomar con o sin alimentos.<sup>60, 61</sup>

## **2.4. Marco geográfico**

El estudio se realizó en la Ciudad de Guatemala del departamento de Guatemala, en tres diferentes instituciones ubicadas en las zonas 9 y 11. El Dr. Sergio Estrada, jefe de la clínica de tumores del Hospital Roosevelt, en una entrevista personal indicó: “Los casos de cáncer de tiroides han aumentado en toda Guatemala los últimos años, aun siendo su pronóstico muy bueno no se cuenta con estadísticas confiables que describan la situación del país.” (S. Estrada, comunicación personal, 27 de febrero de 2017)

## **2.5. Marco demográfico**

Las características demográficas que caracterizan a la población guatemalteca, específicamente a la Ciudad de Guatemala es un predominio del sexo femenino. La distribución total de la población por sexo es de 48.9 por ciento para el sexo masculino y 51.1 para el sexo femenino.<sup>62</sup> En el área urbana es de 48.1 por ciento para el sexo masculino y de 51.9 por ciento para el sexo femenino. La composición de edades de la población guatemalteca muestra una estructura predominantemente juvenil con una media de 19 años y personas de diferentes procedencias, dado que al ser la capital se observa claramente el fenómeno de la migración.<sup>63</sup>

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), Guatemala tiene una población de 14 millones de habitantes; cuenta con 22 departamentos y 333 municipios, los cuales están divididos estratégicamente en 8 regiones. Para el año 2020 la población sobrepasará los 18 millones de habitantes. En el área metropolitana se encuentran de 3.1 millones de los

habitantes. Según estadísticas presentadas en plan estratégico 200 -2015 <sup>62</sup> la tasa de mortalidad de enfermedades crónicas no transmisibles, las mujeres presentan mayor mortalidad debido a la alta incidencia de cáncer en el aparato reproductor. El cáncer ocupa la tercer causa de mortalidad en el país con un 9% del total de las muertes y según datos del INCAN, informa que de los casos tratados por la institución el 72.8% corresponden al sexo femenino y 27.2% al masculino.<sup>63</sup> Todo esto refleja una alta mortalidad en la mujer guatemalteca.

Para el estudio se tomaron en cuenta las variables: sexo, edad, etnia y procedencia. Solo se trabajó con los pacientes mayores de 18 años, pacientes procedentes de cualquier región de Guatemala, de cualquier de sus etnias y sin discriminación de sexo.

## **2.6. Marco institucional**

Las instituciones donde se enmarca la investigación son:

- **Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S.**

El Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. es un hospital semiprivado especializado en cáncer, de acceso público, el cual atiende a pacientes en horario de 07:00 a 16:00 , contando con servicios de consulta externa, encamamiento, sala de operaciones, servicios radiológicos, todos costeados por el paciente.

- **Hospital Roosevelt**

El Hospital Roosevelt es un hospital público de tercer nivel de atención en el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social que también es centro de referencia nacional, en la clínica de tumores se atienden pacientes en horario de 07:00 a 15:00 y se brindan servicios de consulta externa, biopsias y sala de operaciones, no se cuenta con servicio de encamamiento propio.

- **Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es un hospital semiprivado de acceso único para la población trabajadora afiliada al mismo, la unidad de Cirugía Oncológica atiende pacientes en horario de 07:00 a 15:00, brindando los servicios de consulta externa, sala de operaciones y encamamiento propio.

## **2.7. Marco legal**

El ámbito legal relacionado a la investigación se ve afectado en dos partes, la atención al paciente y el acceso a la historia clínica. La atención al paciente se ve involucrada en la atención y seguimiento de los casos, previos a la evaluación de los expedientes clínicos, el cual se ve legislado por el Artículo 1 del Código de Salud guatemalteco el cual indica que: “Todos los habitantes de la República tienen derecho a la prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de su salud, sin discriminación alguna.”

Por la otra parte la historia clínica o expediente médico, que es el principal elemento con el que se trabajó, es el documento dónde debe ir redactado cualquier acto relacionado a la medicina, todo médico tiene el deber y el derecho de redactarla.

Para la investigación presente la obtención de los expedientes se rigió por dos cosas: la autorización de la institución para acceder a los expedientes y el código deontológico en su capítulo número cinco “Secreto profesional” que indica que el médico está obligado a guardar la identidad de los pacientes a menos que se tenga el consentimiento de la misma.<sup>65, 67</sup>





### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

Determinar la sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides; atendidos en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del 2011 a 2015.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- 3.2.1.** Caracterizar epidemiológicamente según: sexo, edad, procedencia, etnia, estadio TNM, tratamiento recibido y tipo histopatológico a los pacientes con cáncer primario de tiroides.
- 3.2.2.** Calcular la sobrevida global de los pacientes con cáncer primario de tiroides.
- 3.2.3.** Comparar la sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides según: sexo, edad, etnia, procedencia, tipo histopatológico, tratamiento y estadio TNM.



## 4. HIPÓTESIS

### 4.1. Hipótesis estadísticas

#### 4.1.1. Planteamiento de hipótesis

- Ho: La sobrevida no se ve afectada según el sexo de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según el sexo de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.
- Ho: La sobrevida no se ve afectada según la edad de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según la edad de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.
- Ho: La sobrevida no se ve afectada según la etnia de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según la etnia de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.
- Ho: La sobrevida no se ve afectada según la procedencia de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según la procedencia de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.
- Ho: La sobrevida no se ve afectada según el estadio TNM de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según el estadio TNM de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.
- Ho: La sobrevida no se ve afectada según el tipo histopatológico de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según el tipo histopatológico de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.
- Ho: La sobrevida no se ve afectada según el tratamiento de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.  
Ha: La sobrevida se ve afectada según el tratamiento de los pacientes que presentan cáncer primario de tiroides.



## **5. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

### **5.1. Tipo y diseño de la investigación**

Cuantitativo, cohorte retrospectiva, análisis de sobrevivencia.

### **5.2. Unidad de análisis**

**5.2.1.** Unidad de análisis: datos epidemiológicos, tiempo histopatológicos y terapéuticos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

**5.2.2.** Unidad de información: expedientes clínicos de los pacientes adultos que asistieron a la Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), la Unidad de Clínica de Tumores del Hospital Roosevelt y la Unidad de Cirugía Oncológica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de enero al 31 de diciembre 2015.

### **5.3. Población y muestra**

#### **5.3.1. Población o universo**

- Población diana: expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer primario de tiroides
- Población de estudio: expedientes clínicos de pacientes guatemaltecos mayores de 18 años de ambos sexos, con diagnóstico de cáncer primario de tiroides en cualquier estadio que asistieron a la Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., la Unidad de Clínica de Tumores del Hospital Roosevelt y la Unidad de Cirugía Oncológica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el período del año 2011 a 2015.

**Cuadro 5.1.** Población estudiada por hospital.

Hospital	Población (N)
INCAN	336
Hospital Roosevelt	133
IGSS	144
<i>TOTAL</i>	<b>613</b>

**Fuente:** Departamento de Epidemiología INCAN, de Patología Hospital Roosevelt y de Epidemiología IGSS, consulta personal febrero 2017.

### **5.3.2. Muestra**

Expedientes clínicos de pacientes adultos mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico histopatológico de cáncer primario de tiroides en cualquier estadio que asistieron a la Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., la Unidad de Clínica de Tumores del Hospital Roosevelt y la Unidad de Cirugía Oncológica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y que recibieron tratamiento quirúrgico, mixto o de ningún tipo del 1 enero del 2011 al 31 diciembre 2015.

- **Marco muestral**

Expedientes clínicos de pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico histopatológico de cáncer primario de tiroides en cualquier estadio, que haya recibido tratamiento quirúrgico, mixto o de ningún tipo del año 2011 al 2015.

- **Tipo y técnica de muestreo**

El cálculo del tamaño de muestra para comparar curvas de sobrevida se basó en el test log-rank, asumiendo un modelo de riesgos proporcionales para los tiempos de sobrevida. Los factores que intervinieron en el cálculo son:

- Número de curvas que se compararon.
- Probabilidad de sobrevida para cada curva, en porcentaje.
- La proporción de pérdidas en el seguimiento de los pacientes.
- La razón entre los tamaños de los grupos.

Datos:

Número de grupos: 4  
 Proporción de pérdidas: 50.00%  
 Nivel de confianza: 99.00%

Probabilidad de sobrevida<sup>7</sup>:

Cáncer de tiroides tipo histopatológico papilar: 93.00%  
 Cáncer de tiroides tipo histopatológico folicular: 85.00%  
 Cáncer de tiroides tipo histopatológico medular: 75.00%  
 Cáncer de tiroides tipo histopatológico anaplásico: 14.00%

Resultados:

Potencia (%)	Total
99.00%	132

Por tratarse de un cálculo de muestra complejo, se realizó utilizando el paquete estadístico *Epidat 4.2.*, cuyo procedimiento se ilustra en el anexo 8.1.

Se realizó un muestreo probabilístico, aleatorio simple y estratificado con base a la población de cada hospital,<sup>68</sup> de la siguiente forma:

Hospital	Población (N)	Porcentaje (%)	Muestra (n)
INCAN	336	54.8	72
Hospital Roosevelt	133	21.7	29
IGSS	144	23.5	31
<b>TOTAL</b>	<b>613</b>	<b>100</b>	<b>132</b>



## **5.4. Selección de los sujetos de estudio**

### **5.4.1. Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer primario de tiroides en cualquier estadio.
- Expedientes de pacientes que fueron diagnosticados, tratados o no tratados en la Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., la Unidad de Clínica de Tumores del Hospital Roosevelt y la Unidad de Cirugía Oncológica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015.

### **5.4.2. Criterios de exclusión**

- Expedientes clínicos que fueron ilegibles o no se encontraron disponibles.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma o cáncer metastásico de tiroides.
- Expedientes de pacientes extranjeros.

## 5.5. Definición y operacionalización de las variables

Macrovariable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios clasificación	de
Características epidemiológicas	<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. <sup>66</sup>	Identidad registrada en el expediente clínico.	Categoría dicotómica.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	
	<b>Edad</b>	Tiempo que un individuo ha vivido desde nacimiento. <sup>66</sup>	Edad en años registrada en el expediente clínico.	Númerica Discreta	Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> </ul>	
	<b>Etnia</b>	Agrupación natural de seres humanos que presentan rasgos físicos comunes y hereditarios. <sup>66</sup>	Etnia registrada en expediente clínico.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indígena</li> <li>• Ladino</li> <li>• Xinca</li> <li>• Garífuna</li> </ul>	
	<b>Procedencia</b>	Lugar de nacimiento de una persona. <sup>66</sup>	Lugar de nacimiento registrado en el expediente clínico, agrupados según la organización territorial por regiones en Guatemala.	Categoría policotómica	Nominal	Regiones de Guatemala: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metropolitana</li> <li>• Norte</li> <li>• Nororiente</li> <li>• Suroriente</li> <li>• Central</li> <li>• Suroccidente</li> <li>• Noroccidente</li> <li>• Petén</li> </ul>	
	<b>Tipo histopatológico</b>	Células derivadas de un cultivo primario o línea celular que tienen propiedades similares o marcadores <sup>66</sup> específicos.	Tipo histopatológico reportado por patología.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Folicular</li> <li>• Papilar</li> <li>• Medular</li> <li>• Anaplásico</li> </ul>	

	<b>Tratamiento</b>	Es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas. <sup>66</sup>	Tipo de tratamiento administrado según el expediente clínico. Quirúrgico: Cualquier cirugía. Mixto: Cirugía + yodoterapia, quimioterapia y/o radioterapia. Ninguno: No fue tratado.	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quirúrgico</li> <li>• Mixto</li> <li>• Ninguno</li> </ul>
	<b>Estadio TNM</b>	Etapas, desarrollo o transformación del cáncer. <sup>66</sup>	Estadio de la enfermedad registrado en el expediente clínico, según clasificación.	Categórica policotómica.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio I</li> <li>• Estadio II</li> <li>• Estadio III</li> <li>• Estadio IV</li> </ul>
	<b>Estado vital</b>	Condición de vida o muerte según registros poblacionales. <sup>66</sup>	Persona viva o muerta según expediente clínico y/o Registro Nacional de las Personas.	Categórica dicotómica.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo</li> <li>• Muerto</li> </ul>
	<b>Tiempo de sobrevida</b>	El tiempo que se mide después del diagnóstico hasta la muerte del individuo. <sup>66</sup>	Periodo de tiempo desde la fecha de diagnóstico presente en el expediente clínico (fecha en día, mes y año en el cual el informe de patología reporta que es positivo para cáncer de tiroides.) hasta la fecha que el paciente muere (día, mes y año), siendo anotado en el instrumento de recolección de datos.	Númérica Discreta	Intervalo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> </ul>

**Sobrevida**

## **5.6. Técnica, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos**

### **5.6.1. Técnicas**

Se utilizó el instrumento de medición para la recolección de datos mediante la revisión sistémica de los expedientes clínicos de los pacientes que presentaron todos los criterios de inclusión y que no presentaron ningún criterio de exclusión.

### **5.6.2. Procesos**

- Se presentaron los investigadores a cada una de las unidades específicas de cada hospital, siendo así la Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., la Unidad de Clínica de Tumores del Hospital Roosevelt y la Unidad de Cirugía Oncológica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, para la presentación del tema y solicitaron el permiso para la evaluación de expedientes clínicos.
- Se presentó una solicitud de permiso escrita al Área de Investigación o Docencia del Hospital Roosevelt, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social e Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., para la evaluación de expedientes clínicos de pacientes con cáncer primario de tiroides que llevaron su seguimiento en dichos hospitales.
- Se realizó una revisión sistemática de expedientes clínicos obtenidos en las unidades de archivo de los hospitales teniendo acceso a los expedientes clínicos pertenecientes a la muestra de pacientes participantes de la investigación. Que cumplieron con los criterios de inclusión del mismo y que no presentaron ningún criterio de exclusión, se realizó la recolección y anotación de los datos requeridos en el instrumento de medición diseñado para este efecto.
- En los casos en que el estado vital no estaba documentado en el expediente, se solicitó al RENAP el acceso a registros de los pacientes seleccionados en la muestra y se realizó una revisión sistemática de la misma para identificar el estado vital.
- Se diseñó una base de datos según lo registrado en los instrumentos de recolección por cada uno de los investigadores del trabajo de investigación.
- Se unificaron las bases de datos de los cinco investigadores en EXCEL® 2010, que sirvió para la evaluación de los mismos y la realización del análisis estadístico tipo Kaplan Meier.

- Se ingresó a la base de datos producto de lo recolectado por los investigadores al sistema Epi Info™ 7, para producir las estadísticas.
- Se realizaron conclusiones y recomendaciones con base a los datos estadísticos citados.

### **5.6.3. Instrumentos**

El instrumento de recolección de datos constó de una hoja tamaño carta identificada con los datos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y Coordinación de Trabajos de Graduación, seguida de un espacio para identificación del investigador, institución y fecha de consulta del expediente clínico. Posterior a esto se presentó un cuadro de dos columnas por 12 filas utilizándose la primera columna para la variable a recolectar y la segunda columna para el dato obtenido. Las variables presentadas en cada fila fueron: número de expediente, sexo, edad, etnia, procedencia, fecha de diagnóstico, tipo histopatológico, estadio, tratamiento, fecha de muerte, fecha de última consulta y tiempo de sobrevida estimado.

## **5.7. Procesamiento y análisis de los datos**

### **5.7.1. Procesamiento de datos**

- Se realizó la tabla de codificación de variables (ver Anexo 12.4).
- Se procedió a la producción de bases de datos por parte cada investigador en base al instrumento de recolección creado.
- Se unificaron las bases de datos de todos los investigadores en Excel® versión 2010, para su procesamiento posterior.
- Se realizó la transferencia de base de datos al sistema software estadístico Epi Info™ 7 versión gratuita.
- Se llevó a cabo la realización de tablas de agrupación de datos para cada una de las variables evaluadas. En el caso de la variable procedencia, se seleccionaron las tres regiones con mayor número de casos y para la variable edad, se dicotomizó entre mayores y menores de 40 años para el análisis de sobrevida.<sup>10</sup>

- Se realizó la producción de tablas y gráficas obtenidas de los resultados de cada variable y se caracterizó epidemiológicamente.
- Se procedió a la producción de gráficas Kaplan Meier con base a datos registrados.

### **5.7.2. Análisis de datos**

- Para el análisis de las características epidemiológicas, se calculó media y desviación estándar para la edad. Para las variables categóricas se analizaron porcentajes y proporciones.
- Se utilizó el estimador no paramétrico, Kaplan Meier como método de análisis para el cálculo de la sobrevida global.
- Para el cálculo de la sobrevida específica se utilizó también el estimador Kaplan Meier.
- Se procedió a comparar las curvas de supervivencia de cada variable, mediante el test de *log-rank* (Mantel-Cox).

Para explicar cómo se realiza la curva de Kaplan Meier con base a la estimación de la proporción de sobrevida acumulada, se siguen los siguientes pasos:

Paso 1: Se crea una columna número 1, con los pacientes con cáncer primario de tiroides. Como primer paso se realiza un listado con los tiempos de supervivencia, censurada o no censurada ordenados de menor a mayor. Se marcan con cruces a los pacientes censurados.<sup>66.</sup>

Paso 2: Se realiza una columna número 2 en donde se enumera cada una de las observaciones, asignando un número correlativo a cada una para facilitar su posterior identificación.<sup>66.</sup>

Paso 3: Se coloca el número de orden de las observaciones no censuradas, y luego se separan únicamente las observaciones que son importantes para calcular la curva de sobrevida.<sup>66.</sup>

Paso 4: Se calcula la proporción de pacientes que sobrevive a cada intervalo mediante la fórmula de sobrevivencia. Siendo  $n$  el tamaño de la muestra y  $r$  el rango no censurado. En esta columna se calcula la probabilidad de supervivencia para cada tiempo.<sup>66</sup>

$$\frac{n - r}{n - r + 1}$$

Paso 5: Se calcula el estimador de la proporción acumulativa de quienes sobrevivieron. Se multiplica el primer valor de la columna No. 5 con el segundo valor de la columna No 4 y así sucesivamente.<sup>66</sup>

**Cuadro 6.2.** Cuadro utilizado para el cálculo de la proporción acumulada de sobrevida.

Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
Tiempo de supervivencia en meses	Nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)	Porcentaje de supervivencia $(n - r)/(n - r + 1)$	Proporción acumulativa de sobrevida

El resultado de la columna No.5 representa la probabilidad de vivir un período de tiempo  $t$ , el cual es producto de la probabilidad acumulada de sobrevivir al cáncer primario de tiroides desde el principio del estudio, en donde la probabilidad acumulada de sobrevivir un período determinado se representa como  $(t-1)$ , hacia un período de tiempo anterior. Posteriormente se multiplica la probabilidad de sobrevivir a un tiempo  $t$ , como se representa en la columna No.4 por el intervalo  $(t-1)$  de la columna No.5. La sobrevida acumulada es la probabilidad de vivir un período de tiempo, hasta un instante  $t$ , desde que inicia el estudio, siendo producto de la probabilidad que acumula el sujeto de estudio de sobrevivir hasta el período de tiempo anterior al período de tiempo actual,  $t-1$  multiplicándose por la probabilidad de sobrevivir durante el intervalo de tiempo del estudio., expresándose como  $t-1; t$ .

Paso 6: En este paso se lleva a cabo la elaboración de la curva de Kaplan Meier en donde la horizontal representa el tiempo de estudio y la vertical representa la probabilidad de sobrevida con los valores de 0 a 1.

Paso 7: Como último paso del análisis de datos se lleva a cabo la interpretación de la curva de Kaplan Meier, la vertical representa la probabilidad de supervivencia, el

100% siendo representado por el valor 1.0. En cada período de tiempo ocurren caídas de la curva en la línea vertical representando la disminución de la probabilidad de sobrevida durante el tiempo de estudio determinado. Las mesetas evidentes en la curva representan los períodos en donde no existen cambios en el evento estudiado. La sobrevida del grupo se toma con base a la cantidad total de sobrevida acumulada, a partir de la cantidad de pacientes que lograron finalizar el estudio.

## **5.8. Alcances y límites**

### **5.8.1. Obstáculos**

- El hecho de que la población con cáncer primario de tiroides tratada en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social no acuda secuencialmente a sus citas, llevando un mal seguimiento del caso. Como los pacientes que residen en el interior del país y por razones económicas no acudieron a sus citas programadas.
- Horarios rígidos para el ingreso a la obtención de datos, lo cual dificultó y prolongó el tiempo de recolección de los mismos.
- Falta de personal de las instituciones para la revisión de los expedientes clínicos archivados.

### **5.8.2. Alcances**

Con la realización del presente trabajo se logró:

- Evaluar la sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides en seguimiento en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S., Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Evidenciar si existe diferencia en la sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides de acuerdo a la histopatología, y con base al tratamiento recibido en dichas instituciones.
- Generar estadísticas confiables y validadas por la Universidad de San Carlos de Guatemala y las instituciones involucradas, para la toma de decisiones a futuro, en beneficio del paciente.



- Crear una base de conocimiento capaz de ayudar a comprender la importancia del estudio en los pacientes con cáncer primario de tiroides en Guatemala.

## **5.9. Aspectos éticos de la investigación**

### **5.9.1. Principios éticos generales**

Toda investigación en seres humanos debe realizarse de acuerdo con tres principios éticos básicos que son el respeto por las personas, beneficencia y justicia; los cuales están dados en este estudio de la siguiente manera:

El respeto por las personas se practicó ya que no se tuvo ningún tipo de interacción con los individuos en estudio, tratándose de una recolección de datos a partir de expedientes clínicos en la cual no se contactaron a los pacientes y la información recabada no incluyó datos personales e institucionales que los identificaran, por lo que no se incluyó consentimiento informado; a la vez, la recopilación de datos se realizó con previa autorización de las instituciones participantes.

La beneficencia se ejerció ya que con los resultados obtenidos se amplía el conocimiento y se da la capacidad de utilizarlo por las distintas instituciones participantes o cualquier otra entidad en búsqueda de una mejor atención al paciente, y a la vez se practicó la no maleficencia mediante la protección de los datos obtenidos, la cual quedó a cargo de los investigadores quienes no revelaron ningún tipo de información personal; y no se realizó ningún tipo de prueba diagnóstica ni se contactó a los pacientes participantes con el fin de recabar o corroborar la información manejada, por lo tanto estos no se sometieron a ningún acto que les provocara daño emocional, físico o psicológico.

La justicia, representada en el estudio principalmente como *justicia distributiva*,<sup>64</sup> se puso en práctica debido a que los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y con ningún criterio de exclusión no fueron discriminados por raza, género, religión o grupo social ya que el fundamento principal fue generar información útil, validez y pública para las instituciones.

### **5.9.2. Categorías de riesgo**

Categoría I (sin riesgo): Comprende los estudios que utilizan técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio, por ejemplo, encuestas, cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros documentos, que no invadan la intimidad de la persona.



## 6. RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados obtenidos de la revisión de expedientes clínicos de pacientes con cáncer primario de tiroides atendidos en el *Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S.* (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), de enero del año 2011 a 2015.

Para completar la muestra establecida de 132 sujetos a estudio se revisaron un total de 175 expedientes clínicos, depurando aquellos que no cumplían con los criterios establecidos o no se documentaba la información necesaria para el análisis de datos.

Los resultados se presentan en el siguiente orden:

- Características epidemiológicas de los pacientes.
- Sobrevida global de los pacientes con cáncer primario de tiroides.
- Sobrevida de los pacientes con cáncer primario de tiroides según: sexo, edad, etnia, procedencia, tipo histopatológico, tratamiento y estadio TNM.

## 6.1. Caracterización epidemiológica

**Tabla 6.1.**

Características epidemiológicas de pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

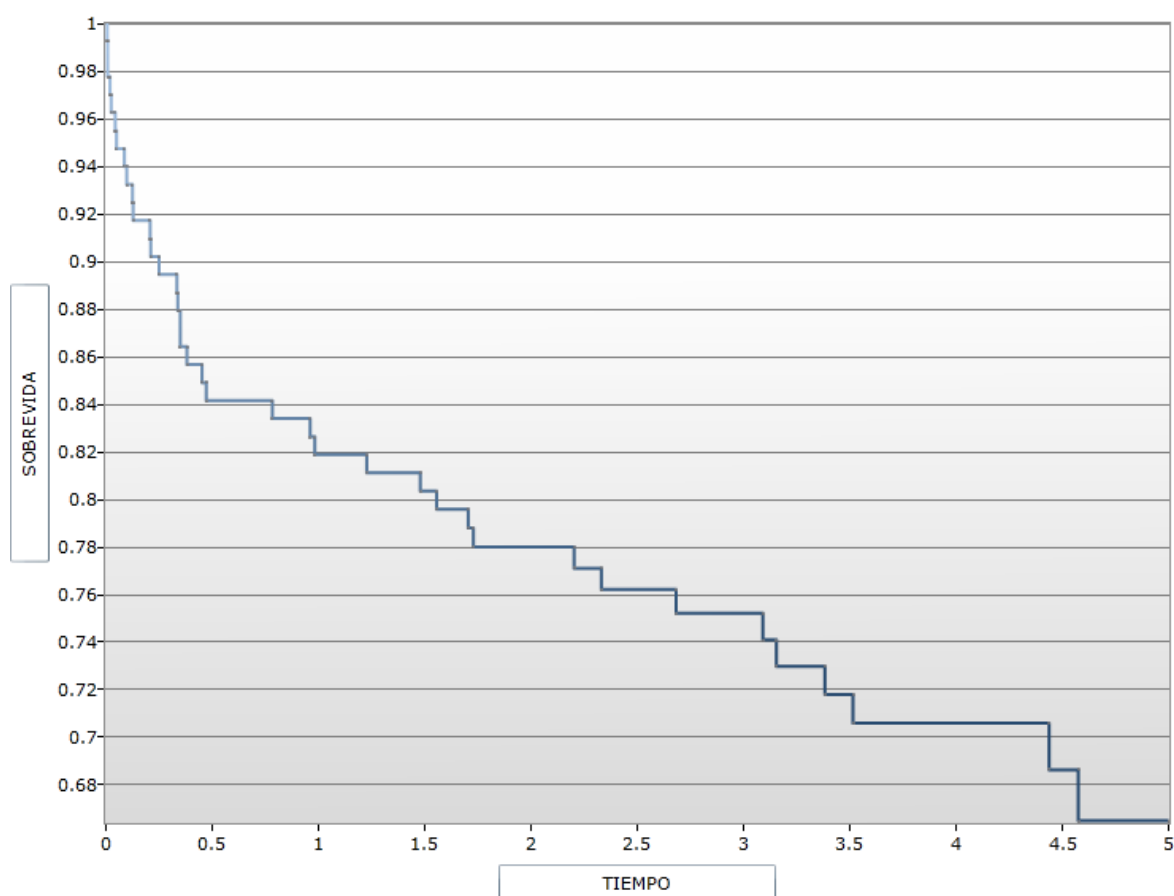
CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Total	132	100
<b>Sexo</b>		
Masculino	30	22.73
Femenino	102	77.27
<b>Edad</b>		
En años	$\mu$ : 47.78	DE: 15.59
<b>Clasificación de la edad</b>		
Menor de 40	45	34.09
Mayor de 40	87	65.91
<b>Etnia</b>		
Indígena	38	28.79
Ladino	93	70.45
Xinca	0	0.00
Garífuna	1	0.76
<b>Procedencia</b>		
Metropolitana	43	32.58
Sur-occidente	24	18.18
Sur-oriente	16	12.12
Central	16	12.12
Nor-occidente	15	11.36
Norte	7	5.3
Petén	6	4.55
Nor-oriente	5	3.79
<b>Tipo histopatológico</b>		
Folicular	18	13.64
Papilar	87	65.91
Medular	14	10.61
Anaplásico	13	9.85
<b>Tratamiento</b>		
Quirúrgico	52	39.39
Mixto	59	44.70
Ninguno	21	15.91
<b>Estadio TNM</b>		
I	19	14.39
II	35	26.52
III	30	22.73
IV	48	36.36

$\mu$ : Media aritmética. DE: desviación estándar

## 6.2. Sobrevida global

**Gráfica 6.1.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida global en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.2, anexo 12.4.

### Interpretación:

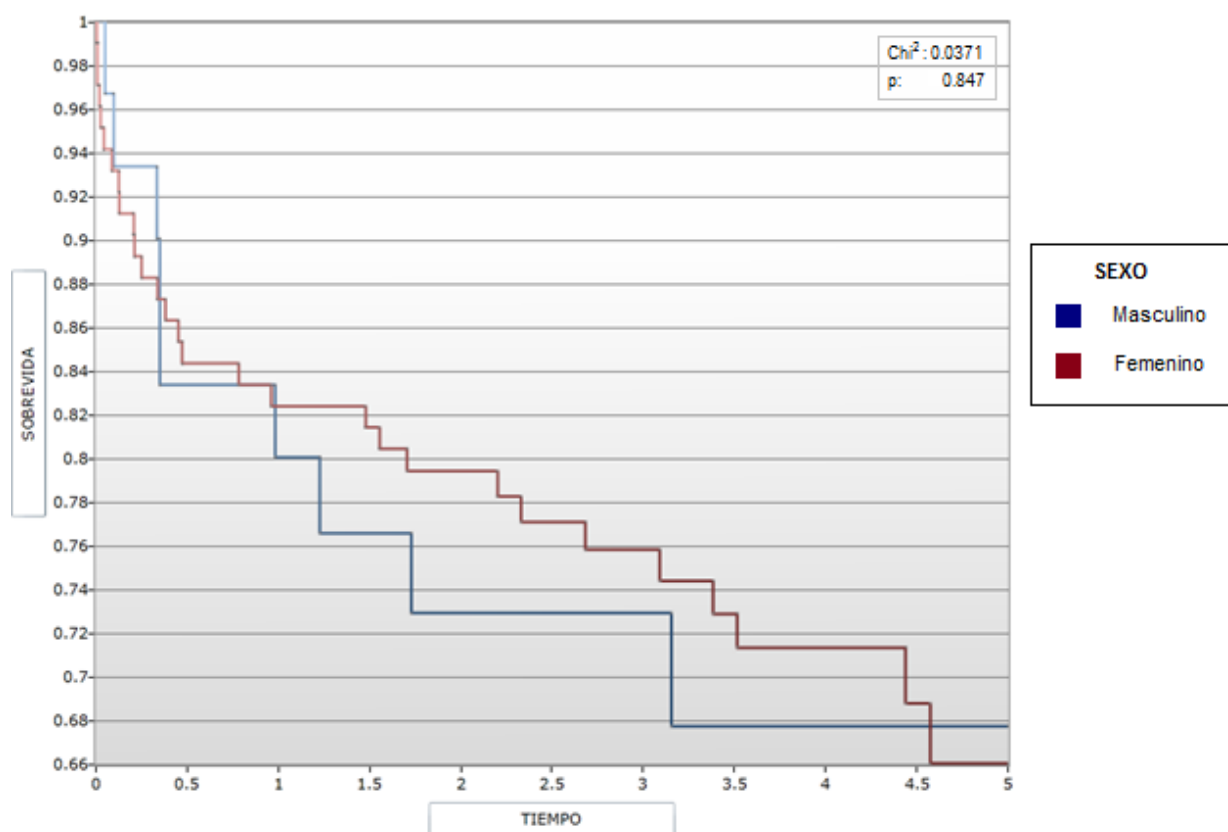
El 66% de los pacientes con cáncer primario de tiroides sobrevivió a los 5 años después de realizado el diagnóstico.

### 6.3. Sobrevida específica

#### 6.3.1. Sobrevida específica según sexo

**Gráfica 6.2.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según sexo en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.3, anexo 12.5.

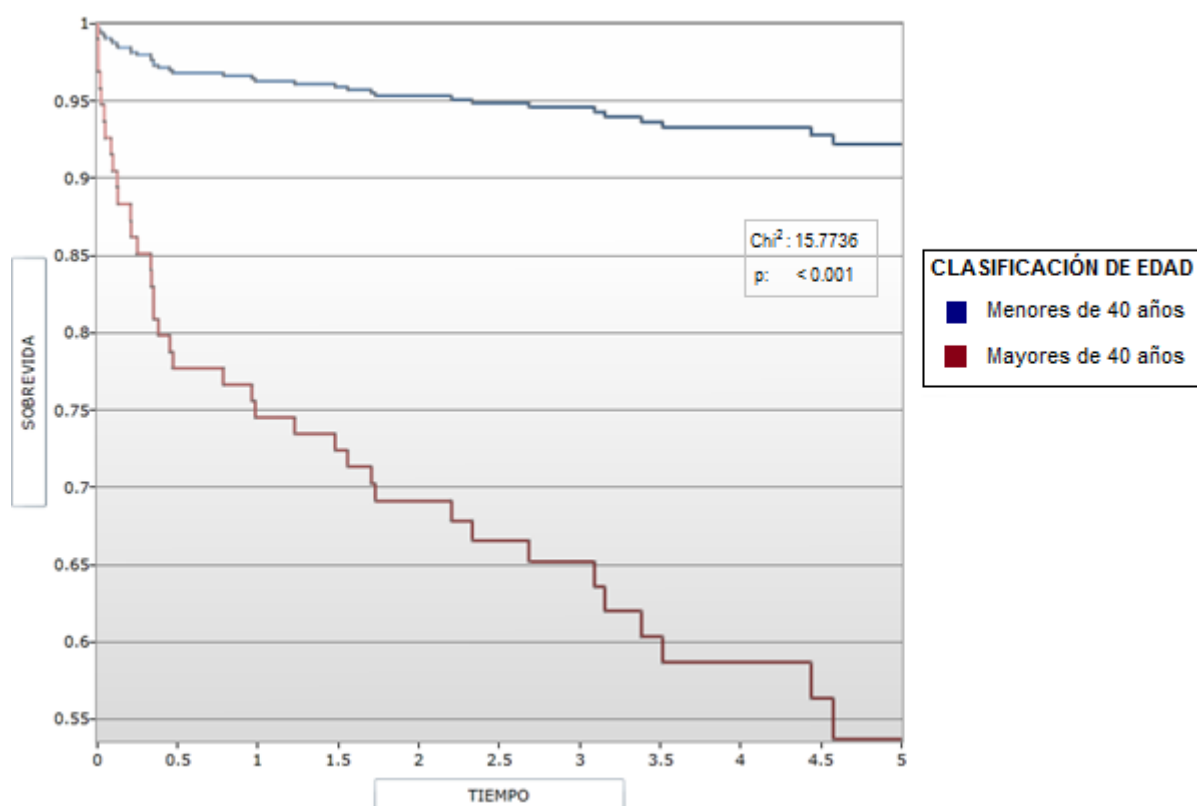
#### **Interpretación:**

La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides es similar en ambos sexos (67.7% en el sexo masculino y 66% en el sexo femenino). No se encontró diferencia estadísticamente significativa.

### 6.3.2. Sobrevida específica según clasificación de la edad

**Gráfica 6.3.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según clasificación de la edad en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.4, anexo 12.5.

#### **Interpretación:**

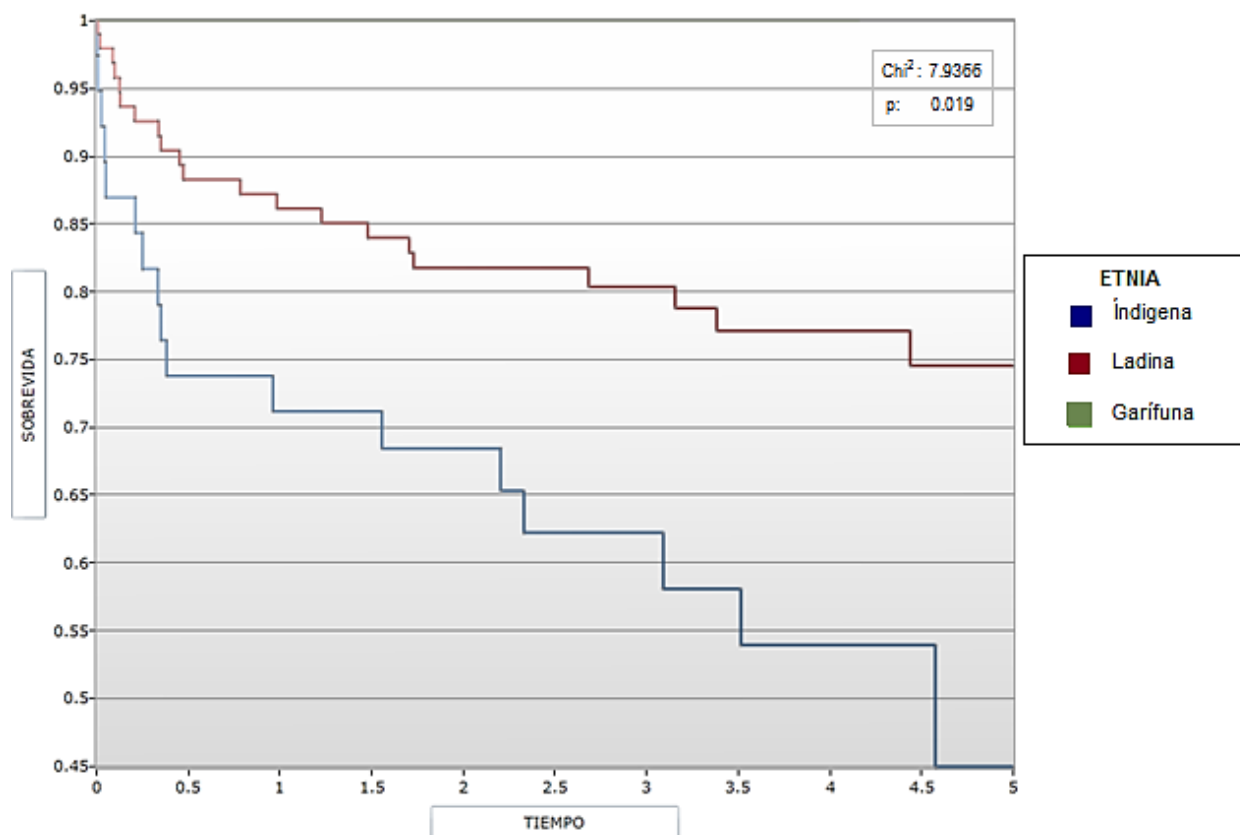
La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides fue mayor en los menores de 40 años (92.5%) que en los mayores de 40 años (53.3%), siendo ésta diferencia estadísticamente significativa.



### 6.3.3. Sobrevida específica según etnia

**Grafica 6.4.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según etnia en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015



Fuente: Tabla 12.5, anexo 12.5.

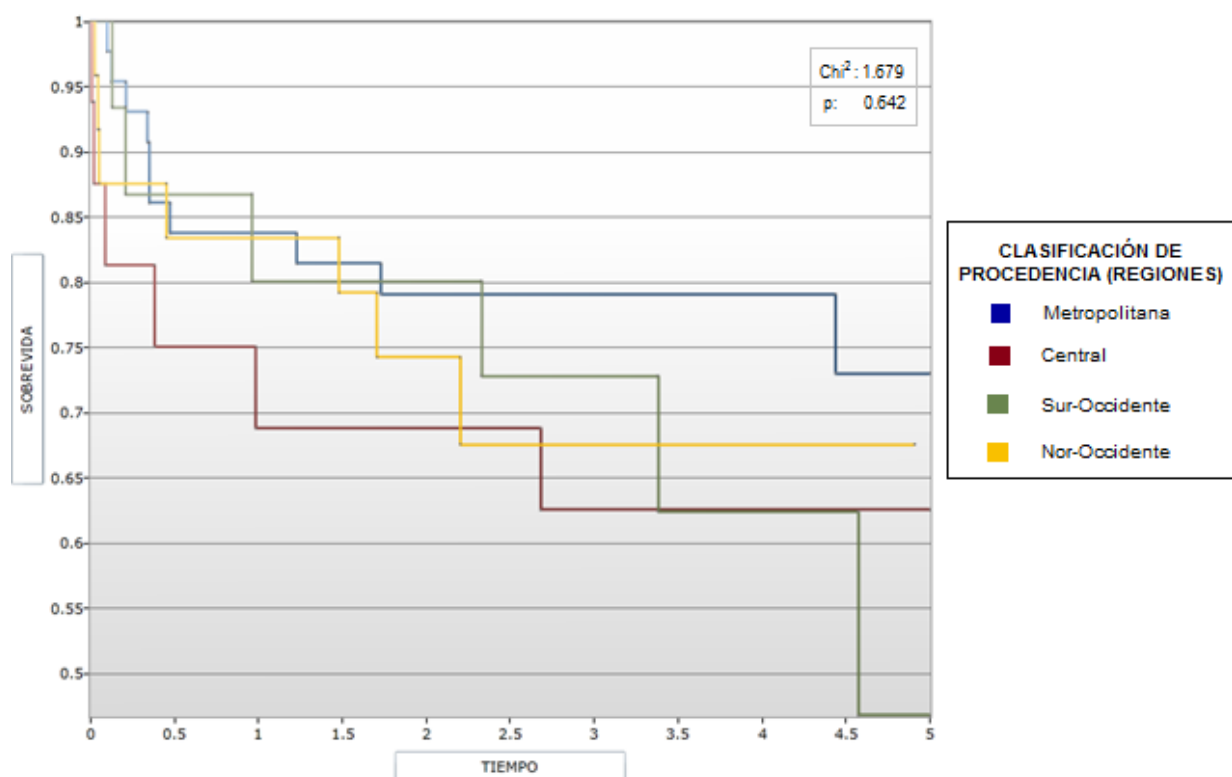
#### **Interpretación:**

La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides fue mayor en la etnia ladina (74.4%) que en la indígena (44.9%), siendo ésta diferencia estadísticamente significativa.

### 6.3.4. Sobrevida específica según procedencia

**Grafica 6.5.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según procedencia en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.6, anexo 12.5.

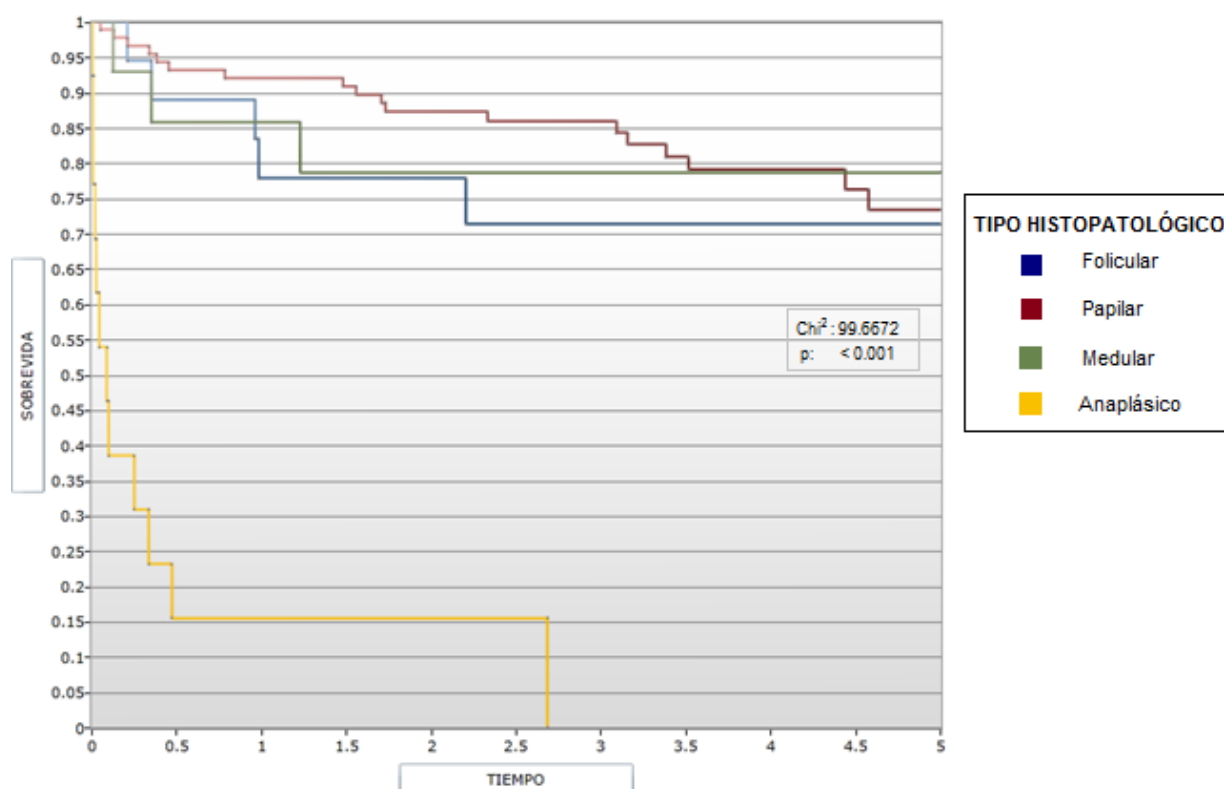
#### **Interpretación:**

La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides en las regiones de Guatemala con mayor número de casos es de 72.9% en la región metropolitana, 62.5% en la región central, 67.5% en la región sur-oriente y 47.9% en la región sur-occidente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa.

### 6.3.5. Sobrevida específica según tipo histopatológico

**Gráfica 6.6.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según tipo histopatológico en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.7, anexo 12.5.

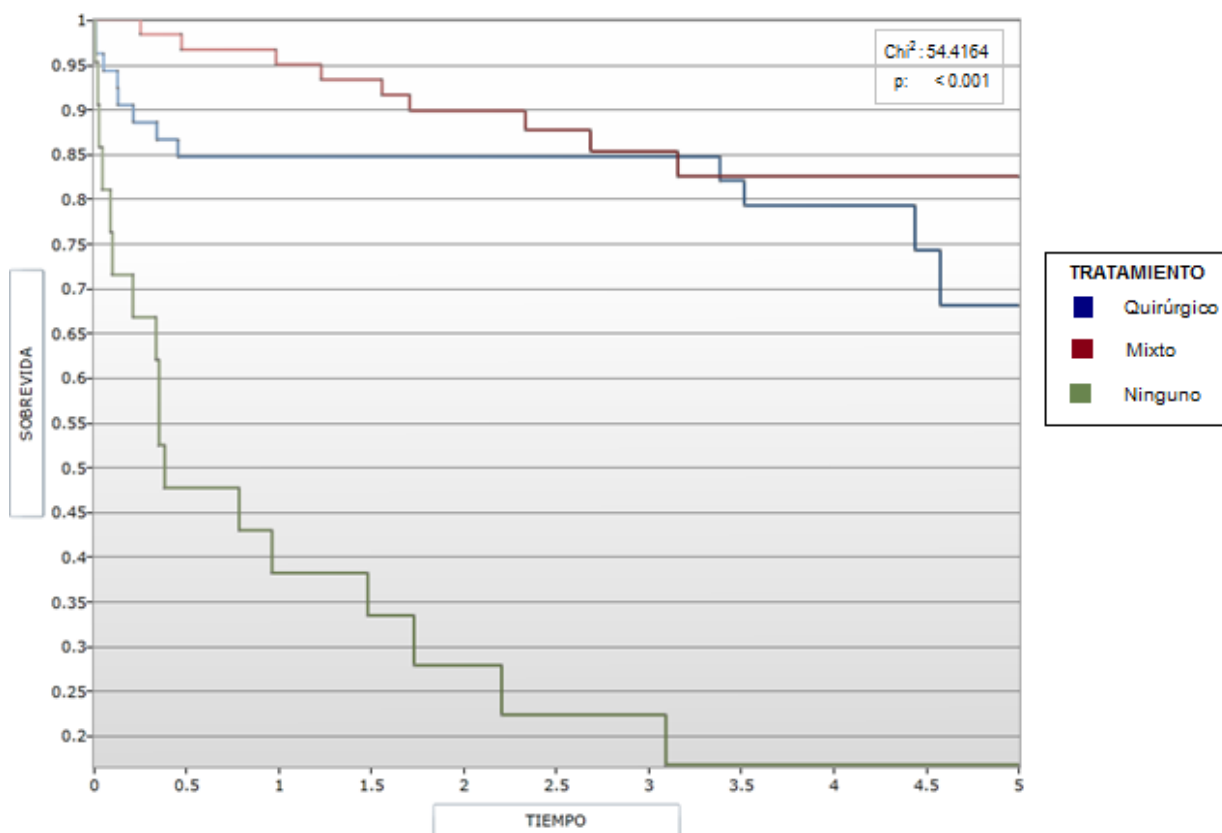
#### **Interpretación:**

La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides según tipo histopatológico fue de 71.3% en el grupo con carcinoma folicular, 73.3% en carcinoma papilar, 78.6% en carcinoma medular y 0% para el carcinoma anaplásico, la diferencia encontrada es estadísticamente significativa.

### 6.3.6. Sobrevida específica según tratamiento recibido

**Gráfica 6.7.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según tratamiento recibido en los pacientes con cáncer primario de tiroides del *Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN)*, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.8, anexo 12.5.

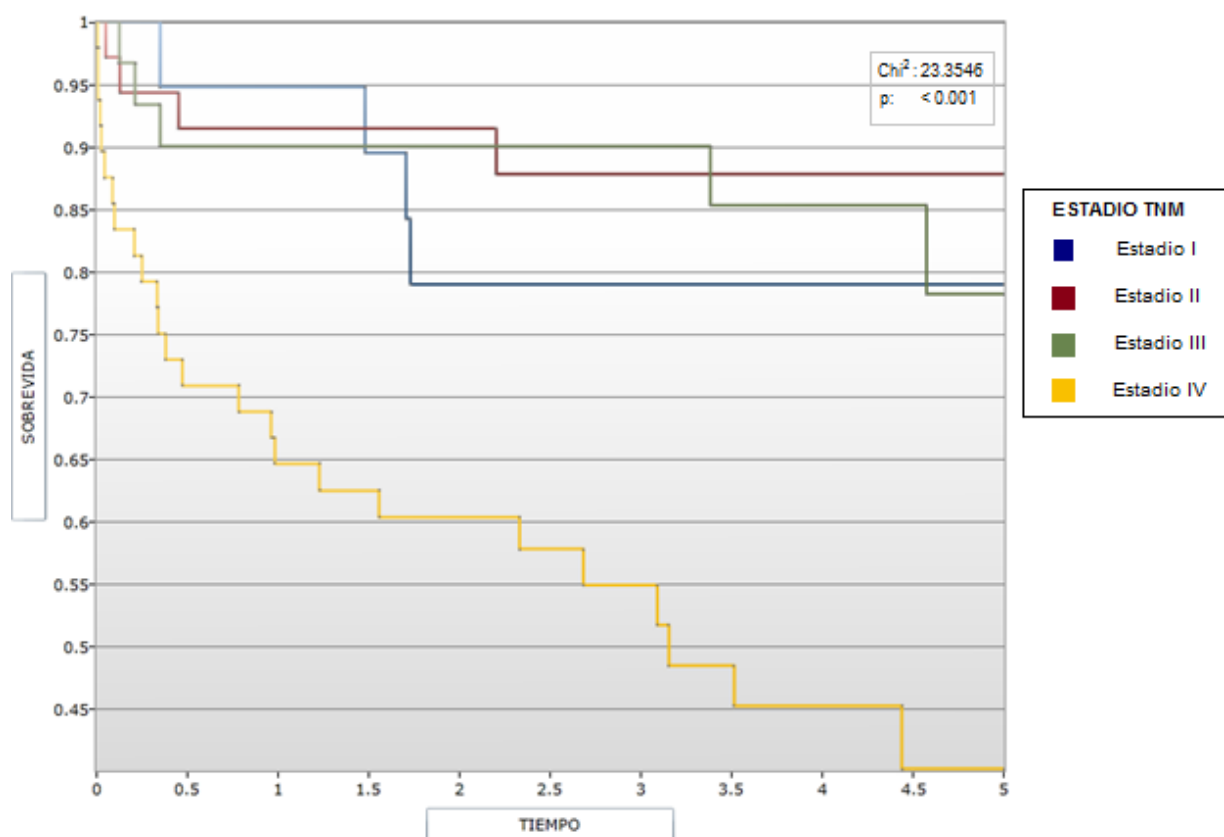
#### **Interpretación:**

La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides fue mayor en los que recibieron tratamiento mixto (combinaciones de: cirugía, yodoterapia y/o radioterapia) con 82.4%, en aquellos que recibieron únicamente tratamiento quirúrgico fue del 68% y en los que no recibieron ningún tipo de tratamiento fue del 16.7%, la diferencia encontrada es estadísticamente significativa.

### 6.3.7. Sobrevida específica según estadio TNM

**Gráfica 6.8.**

Curva Kaplan Meier de sobrevida según estadio TNM en los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.



Fuente: Tabla 12.9, anexo 12.5.

#### **Interpretación:**

La sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer primario de tiroides según estadio TNM fue de 78.9% en estadio I, 87.8% en estadio II, 78.2% en estadio III y 40.2% en estadio IV, la diferencia encontrada es estadísticamente significativa.

## 7. DISCUSIÓN

Se analizan y discuten los resultados del estudio titulado “Sobrevida en pacientes con cáncer primario de tiroides” el cual fue realizado en los expedientes clínicos del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 al 2015.

La organización de la discusión y análisis de datos se realiza de acuerdo a los objetivos considerados en el estudio, siendo éstos tres los que se enumeran a continuación:

### 7.1. Caracterización epidemiológica

En el presente estudio se tomaron en cuenta las siguientes características epidemiológicas del grupo de pacientes diagnosticados con cáncer primario de tiroides en los años 2011 al 2015: sexo, edad, etnia, procedencia, tipo histopatológico, tratamiento recibido y estadio TNM.

En cuanto al sexo de los individuos se observó que el 77.27% fue de sexo femenino y el 22.73% de sexo masculino, con una relación de 3.39:1, lo cual concuerda con estudios realizados previamente en Estados Unidos y Guatemala, donde informan que la relación de casos de cáncer de tiroides es de 3 a 4.4 mujeres por cada hombre.<sup>16, 30.</sup>

La edad promedio de los sujetos a estudio fue de 47.78 años, encontrándose concordante con la literatura correspondiente a otros países, donde se ha encontrado que la edad de los pacientes más comúnmente afectados se encuentra entre los 40 y 80 años.<sup>30</sup> El 65.91% fue mayor de 40 años, variable que se dicotomizó de esta manera para facilitar el análisis de datos, de la misma forma que estudios previos sobre cáncer de tiroides que han reportado la edad mayor de 40 años como un factor pronóstico negativo estadísticamente significativo.<sup>10</sup>

La etnia de los sujetos a estudio correspondió a un 70.45% de ladinos, 28.79% a indígenas y tan solo el 0.76% de garífunas, lo cual no ha sido documentado en estudios previos llevados a cabo sobre pacientes con cáncer primario de tiroides, aunque se puede relacionar únicamente a los garífunas los cuales tienen descendencia de la raza negra, en la cual se ha

encontrado la menor incidencia de la enfermedad<sup>67</sup>, concordante con el resultado obtenido en la investigación. Se atribuye una mayor cantidad de casos de ladinos al hecho de que es la etnia predominante a nivel nacional según datos del Instituto Nacional de Estadística de Guatemala<sup>70</sup> y a que son los que mayormente asisten para tratamiento a las instituciones estudiadas.

La procedencia más frecuente fue la región metropolitana con un 32.58%, en estudios previos no se ha estudiado la distribución de casos por regiones, sin embargo, sí corresponde a los resultados encontrados en los que el departamento de Guatemala, correspondiente a la región metropolitana, era el predominante<sup>14</sup>. Este hallazgo sugiere una mayor disponibilidad y accesibilidad a los servicios de salud, dado que las instituciones incluidas en la investigación corresponden a la región metropolitana, la cual a la vez se asocia con una mayor disponibilidad de recursos económicos. Así mismo, debe considerarse la mayor exposición a cancerígenos ambientales presentes en la región urbana de la región metropolitana contra la exposición a estos en las áreas urbanas y rurales del resto de regiones.<sup>67</sup>

El tipo histopatológico predominante fue el carcinoma papilar con un 65.91% de los casos, el cual corresponde a una menor proporción que la reportada en otros países, seguido del carcinoma folicular con un 13.64% concordando con lo encontrado en la literatura, sin embargo, se encuentra al carcinoma medular con 10.61% y por último el carcinoma anaplásico con un 9.85%, ambos con una mayor proporción que la reportada.<sup>21</sup>

El tratamiento predominante fue el mixto con un 44.70%, seguido del quirúrgico con un 39.39% y por último ninguno con 15.91%. Estos resultados demuestran que existe una alta proporción de pacientes (55.3%) que no recibieron tratamiento o recibieron únicamente tratamiento quirúrgico, contrario al enfoque terapéutico recomendado el cual es un abordaje combinado. Esto se atribuye a una baja disponibilidad económica para el tratamiento indicado, así como el estado y estadio clínico del paciente al momento del diagnóstico el cual podría influir en una muerte temprana la cual no permite completar el tratamiento.<sup>47,48</sup>

El estadio más frecuente al momento del diagnóstico fue el estadio IV con un 36.36% y el que se encontró con menor frecuencia fue el estadio I con un 14.39%, lo cual no ha sido documentado en estudios previos, sin embargo, esto probablemente sea a causa de la tendencia de la población a no consultar hasta estadios avanzados de cualquier enfermedad por falta de una adecuada promoción de la salud y poca accesibilidad a los servicios sanitarios.

## **7.2. Sobrevida global**

En el presente estudio se define la variable sobrevida como el tiempo que se mide después del diagnóstico hasta la muerte del individuo, y el período evaluado fue un seguimiento de 5 años. En el 2012, la Sociedad Americana del Cáncer reportó una sobrevida a 5 años del 98%<sup>5</sup>, al igual que la Sociedad Española de Oncología Médica que reporta en el año 2015 una supervivencia global a 5 años del 96.9%.<sup>3</sup> En Latinoamérica, se reporta que para el año 2011 en Chile la sobrevida media es de aproximadamente 87%,<sup>13</sup> y en Guatemala el único estudio hallado data de 1977 reportando una sobrevida del 50% para pacientes con una lesión activa de cáncer de tiroides en una muestra de 32 pacientes.<sup>14</sup>

En el estudio realizado se observó una sobrevida global muy por debajo de las estadísticas reportadas a nivel mundial como anteriormente citado, ya que tras el período de observación de 5 años ésta fue del 66%, superando únicamente al estudio previamente realizado en Guatemala el cual es difícilmente comparable debido a que tiene una menor significancia estadística por el tamaño de muestra y la metodología utilizada, tomando en cuenta que se llevó a cabo hace 40 años.<sup>14</sup>

Este hallazgo podría estar relacionado a ciertas deficiencias en el sistema de salud nacional, como la accesibilidad, promoción de salud y prevención de la enfermedad lo cual genera que gran parte de los casos sean detectados en estadios avanzados de la misma, y el tratamiento a recibir en ocasiones es rechazado por el paciente debido a condiciones como poco conocimiento y comprensión del mismo, o a que es brindado en instituciones lejanas a su lugar de procedencia. A la vez, la evolución natural de la enfermedad demuestra que es un tipo de cáncer que puede llegar a tener una expectativa de vida prolongada y buena calidad de la misma,<sup>2,3,5,13</sup> lo que motiva dar una mayor importancia en el sistema de salud nacional al ser un tipo de cáncer frecuentemente encontrado en la población guatemalteca.

## **7.3. Sobrevida específica**

La sobrevida a 5 años de los pacientes con cáncer primario de tiroides en Guatemala es muy similar para ambos sexos, contrario a lo reportado hace 40 años en donde el sexo masculino presentaba una menor sobrevida en Guatemala,<sup>14</sup> pero similar a un estudio chileno



del año 2011 en donde la sobrevida tiene un valor similar en ambos sexos.<sup>13</sup> En este estudio la variable sexo no fue estadísticamente significativa.

La sobrevida fue menor para el grupo de edad mayor de 40 años ( $p: <0.001$ ), lo cual concuerda con las estadísticas reportadas en estudios a nivel mundial.<sup>2,3,13,14</sup>

La etnia ladina presentó una mejor sobrevida que la etnia indígena ( $p: 0.0189$ ). Debido a que no existen estudios previos en función de la etnia no se puede realizar un análisis comparativo. Sin embargo, este resultado no se le atribuye a características biológicas o genéticas sino a las condiciones sociodemográficas y culturales de dicho grupo étnico en Guatemala.

La sobrevida a 5 años según la procedencia fue analizada tomando en cuenta las cuatro regiones con mayor frecuencia como se estableció en el marco metodológico, obteniendo una mayor sobrevida para los pacientes procedentes de la región metropolitana. Se obtuvo un valor de  $p$  de 0.642 el cual no es estadísticamente significativo para este estudio. Se le atribuye la mejor sobrevida al mayor acceso de los pacientes, a un diagnóstico oportuno, seguimiento y tratamiento adecuado.

Según el tipo histopatológico, los carcinomas bien diferenciados (papilar y folicular) presentan una sobrevida menor que lo reportado en las estadísticas mundiales<sup>7</sup>, lo cual podría atribuirse a que estos deben recibir tratamiento quirúrgico y yodo radiactivo, sin embargo, existe una gran proporción de pacientes que únicamente recibe el abordaje quirúrgico probablemente debido a los elevados costos y/o baja disponibilidad de la yodoterapia en los centros asistenciales.

El carcinoma anaplásico tuvo una sobrevida del 0%, siendo ésta considerablemente menor a la reportada a nivel mundial del 14%.<sup>7</sup> Está descrito que éste debe ser tratado con cirugía, y de ser inoperable al momento de diagnóstico debe iniciarse tratamiento combinado con quimioterapia y/o radioterapia para posteriormente operar cuando sea posible.<sup>68</sup> Sin embargo, algunos de los casos de carcinoma anaplásico en Guatemala se presentan a los servicios de salud de forma tardía, siendo clasificados como inoperables al momento del diagnóstico y, a pesar que a algunos se les envía para tratamiento complementario, muchos no regresan para culminar el tratamiento debido a que provienen de regiones lejanas y con

dificultad para el acceso a los servicios de salud, mientras que algunos no responden adecuadamente al tratamiento neo-adyuvante.

La sobrevida encontrada para el carcinoma medular fue de 78.6% siendo similar a las estadísticas mundiales<sup>7</sup>, esto puede atribuirse a que en la mayor parte de los casos no requiere tratamiento especial como los tipos bien diferenciados o el anaplásico, siendo usualmente suficiente con el tratamiento quirúrgico.

Es notoria la diferencia de sobrevida hallada en el estudio según el tratamiento utilizado, observando los mejores resultados en terapias combinadas que incluyen tratamiento quirúrgico, radioterapia y/o yodoterapia ( $p: <0.001$ ), lo cual demuestra plausibilidad biológica en el estudio debido a que los pacientes que no recibieron ningún tipo de terapia presentaron la sobrevida más baja como era esperado con tan sólo 16.7%, es importante mencionar que las neoplasias primarias de la glándula tiroides requieren una terapia mixta.<sup>7</sup> Sin embargo, se encontró una alta proporción que recibió únicamente tratamiento quirúrgico, modalidad que presenta una sobrevida menor, lo cual afectaría de manera directa la sobrevida global que fue menor a las estadísticas mundiales.

Como era esperado, el estadio IV presentó una menor sobrevida con un 40.2% ( $p: <0.001$ ). Los pacientes clasificados como estadio II presentaron el mayor porcentaje de sobrevida con un 87.8%, lo cual puede atribuirse a que muy pocos pacientes fueron diagnosticados en el estadio I de la enfermedad. Comparado con los resultados obtenidos, existe una disminución hasta del 10% en la sobrevida de los pacientes estudiados en cualquiera de los estadios respecto a la literatura mundial.<sup>5</sup>



## **8. CONCLUSIONES**

- 8.1.** En los pacientes con cáncer primario de tiroides, la edad media de diagnóstico es de 47.78 años, predomina el sexo femenino, la etnia ladina y la procedencia de la región metropolitana. El tipo histopatológico más frecuente es el carcinoma papilar. Más de la mitad de los pacientes no recibe tratamiento o recibe únicamente tratamiento quirúrgico, y el diagnóstico es tardío, siendo el más frecuente el estadio IV.
- 8.2.** La sobrevida global a 5 años de los pacientes con cáncer primario de tiroides en Guatemala es de 66%.
- 8.3.** La sobrevida a 5 años es similar en ambos sexos y menor para el grupo de edad mayor a 40 años, así como para la etnia indígena. La procedencia con mayor sobrevida es la región metropolitana. La sobrevida para los carcinomas papilar y folicular (bien diferenciados) es menor que la reportada a nivel mundial y la del carcinoma anaplásico es de 0%. La sobrevida es mayor en los pacientes que reciben tratamiento mixto, y menor en los diagnosticados en estadio IV. Las variables que presentan una sobrevida estadísticamente significativa son edad, etnia, tipo histopatológico, tratamiento y estadio TNM.



## **9. RECOMENDACIONES**

- **Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y Gobierno de Guatemala**

**9.1.** Reforzar las medidas de prevención de cáncer de tiroides y tomar las acciones pertinentes para procurarle a todos los habitantes guatemaltecos que lo requieran, un tratamiento adecuado y completo.

- **A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala**

**9.2.** Fomentar los estudios de sobrevida y caracterización epidemiológica de patologías poco estudiadas en Guatemala para complementar el conocimiento acerca de éstas y generar estadísticas nacionales actualizadas.

- **Al Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S., Hospital Roosevelt, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**

**9.3.** Promover la detección temprana del cáncer de tiroides para mejorar la sobrevida de los pacientes diagnosticados.

**9.4.** Enfatizar en la importancia del cumplimiento del tratamiento recomendado para obtener mejores resultados.

- **A la población guatemalteca**

**9.5.** Ser los primeros y principales cuidadores de su salud, buscar atención médica al detectar signos de alarma sugestivos de cáncer de tiroides.

**9.6.** En caso de ser diagnosticados con cáncer de tiroides, ser responsables con el cumplimiento del tratamiento recomendado para obtener mejores resultados.



## **10. APORTES**

- 10.1.** A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, este estudio proporciona una base de datos con las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con cáncer primario de tiroides, así como los datos de sobrevida global y específica de dichos pacientes. La base de datos puede ser utilizada en un futuro como base de estudios posteriores que respondan a nuevas preguntas de investigación.
- 10.2.** A los hospitales: Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) se les entregó un informe escrito a las autoridades respectivas con la caracterización epidemiológica de los pacientes diagnosticados con cáncer primario de tiroides, así como con los datos de sobrevida global y específica según sexo, edad, etnia, procedencia, estadio TNM, tipo histopatológico y tratamiento recibido. En dicho informe se aportan datos estadísticamente significativos que pueden ser utilizados tanto para fines de investigación científica como para la toma de decisiones administrativas que ayuden a mejorar la atención brindada a los pacientes con esta patología.





## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas H, Herrera J, Meza I, Agredo V. Epidemiología del cáncer de tiroides. análisis de resultados en Sudamérica y Colombia. Rev Medicina [en línea]. 2015 [citado 6 Feb 2017]; 37 (2): [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/revistamedicina/article/view/109-4/692>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence mortality, and prevalence worldwide in 2012. [en línea] France: IARC; 2017 [citado 6 Feb 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
3. Seom.org [en línea]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2015 [actualizado 17 Mar 2015; citado 06 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-orl/tiroides?start=1>
4. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [en línea]. 2012 [citado 7 Feb 2017]; 23 (7): 110 - 119. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds230>
5. Cancer.org [en línea]. Atlanta: ACS; 2017 [citado 07 Feb 2017]. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>
6. American Cancer Society. Cancer facts and figures [en línea]. Atlanta: ACS; 2016 [citado 9 Feb 2017]. Disponible en: <https://old.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
7. Cáncer.gov [en línea]. Maryland: Instituto Nacional del Cáncer [actualizado 16 Sep 2016; citado 9 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-pdq>

8. seer.cancer.gov, Surveillance, epidemiology, and end results program [en línea]. Maryland: SEER; 2016. [citado 12 Feb 2017]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
9. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini M, Crocetti E, Serraino D, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: timetrends and age-period-cohort effects. Ann Oncol [en línea]. 2011 [citado 9 Feb 2017]; 22 (4): 957-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952599>
10. Torres L. Caracterización y tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el año 2014. [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2015.
11. Registro Nacional de Tumores. Epidemiología del cáncer en Quito 2003- 2005 [en línea]. Quito: SOLCA; 2009. [citado 7 Feb 2017]. Disponible en: [https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia\\_del\\_cancer\\_en\\_quito/1?ff=true](https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_del_cancer_en_quito/1?ff=true)
12. Granados M, León AM, Guerrero FJ, Taisoun ZA. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. Gaceta Médica de México [en línea]. 2014 [citado 7 Feb 2017]; 150: 65-77. Disponible en: [http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM\\_150\\_2014\\_1\\_065-077.pdf](http://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_065-077.pdf)
13. Domínguez M, Torres J, Pérez G, Volpato R, Jadresick A, López E. et al. Estudio de los factores pronosticadores de la sobrevida del cáncer diferenciado del tiroides. Rev Chil Cir [en línea]. 2011 [citado 07 Feb 2017]; 63 (6): 566-572. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262011000600004](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000600004)
14. Rivera Méndez CL. Sobrevida en cáncer de tiroides: evaluación a los cinco años de los casos tratados durante el periodo comprendido del 1ro de enero de 1973 al 31 de diciembre de 1977 en el instituto nacional de cancerología. [tesis de Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1983.

15. Muralles S, Valdez M, Mansilla E, Siam J. Caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer no hematológico, en los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, 1 de Enero al 31 de Diciembre del 2,006. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2008.
16. Waldheim CA, Villeda MR. Registro Hospitalario del Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S. Revista del Colegio Médico de Guatemala [en línea] 2014 [citado 07 Feb 2017]; 151 (2): 8 – 14. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Revistas/Revista%20medica%20vol.151.pdf>
17. Trujillo C. Conceptos básicos de oncología. Medwave. [en línea]. 2003 [citado 14 Feb 2017]; 3 (9): 566-572. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3274>
18. Lal G, Clark OH. Tiroides, paratiroides y suprarrenales. En: Brunicardi FH, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz principios de cirugía. 9 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010: vol. 2 p. 1345-1359.
19. Rouviere H, Delmas A. anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. 11ª Ed. España: Elsevier Masson; 2005.
20. Geneser F. Histología sobre bases biomoleculares. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. Capítulo 21. Sistema endocrino; p. 595-599.
21. Elizondo A. Histopatología del cáncer de tiroides. Rev Med Costa Rica [en línea]. 2014 Abr - Jun [citado 9 Feb 2017]; 71 (610): 253-258. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142o.pdf>
22. Maitra A. Sistema endocrino. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran patología estructural y funcional. 8ª ed. España: ELSEVIER; 2010: p. 1119-1126.

23. Diccionario médico. [en línea]. España: Clínica Universidad de Navarra; 2014 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/supervivencia-global>
24. Politi PM. Estadísticas de cáncer: conceptos, definiciones, resultados y análisis. [en línea]. Buenos Aires, Argentina: [cancerteam.com.ar](http://cancerteam.com.ar); 2000 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: [http://www.cancerteam.com.ar/poli168\\_estadisticas\\_cancer\\_analisis.html](http://www.cancerteam.com.ar/poli168_estadisticas_cancer_analisis.html)
25. Diccionario de cáncer. [en línea]. Bethesda, MD: Instituto Nacional del Cáncer; 2015 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44296>
26. Rich JT, Neely G, Paniello RC, Voelker CJ, Nussenbaym B, Wang EW. A Practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* [en línea]. 2010 Sept 143(3): 331-336. [citado 13 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932959/>
27. Ferrán M. Análisis de supervivencia. En: Ferrán M, González E, Manuel CM, Ortega E, editores. *SPSS para Windows*. 2 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001 p. 239-249.
28. Canela A, Monge L. Como hacer “paso a paso” un análisis de supervivencia con SPSS para Windows [en línea]. Andalucía: FABIS: 2007 [citado 13 Feb 2017]. Disponible en: [http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/SuperviKM\\_1r.pdf](http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/SuperviKM_1r.pdf)
29. Fernández P. Análisis de supervivencia. *Cad Aten Primaria* [en línea]. 2001 [citado 13 Feb 2017]; 2: 130-135. Disponible en: [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis\\_supervivencia2.pdf](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf)
30. American Cancer Society. Factores de riesgo del cáncer de tiroides [en línea]. Atlanta: ACS; 2016 [citado 9 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

31. Fleites G. Dieta y cáncer de tiroides. Rev Cubana Oncol [en línea]. 1999 [citado 9 Feb 2017]; 15(2): 119 - 30. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15\\_2\\_99/onc08299.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_2_99/onc08299.pdf)
32. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Acuerdo Gubernativo 29-2004 [en línea]. Reglamento para la fortificación de sal con yodo y sal con yodo y flúor. Diario de Centroamérica. 2004 [citado 13 Feb 2017]. Disponible en: <https://extranet.who.int/nutrition/gina/sites/default/files/GTM%20Reglamento%20para%20la%20fortificaci%C3%B3n%20de%20la%20sal%20con%20yodo%20y%20sal%20con%20yodo%20y%20fluor.pdf>
33. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. Journal of Cancer Epidemiology (Catania) [en línea]. 2013 [citado 3 Mar 2017]. 2013 (1): 1 – 10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jce/2013/965212/?viewType=Print&viewClass=Print>
34. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer: 1989; 63 (5): 908-11.
35. Kini SR. Thyroid cytopathology: a text and atlas. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins; 2008.
36. AlasbimnJournal.net, Conceptualizando VII: Papel de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoque en cáncer de tiroides (Parte II). Alasbimn Journal (Montevideo) [en línea]. 2017 [actualizado 26 Dic 2012; citado 9 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/contenidos/conceptualizando-vii-papel-de-la-glucosa-y-la-18f-fdg-en-tumores-malignos-con-enfoque-en-cancer-de-tiroides-parte-ii-109?cap=carcinoma-de-celulas-de-hurthle>
37. Novelli JL, Brunás O, Gonzalez M, Sánchez A, Echeury M. Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico. Gland Tir Paratir [en línea]. 2005 [citado 9 Feb 2017]; (14): 8-15. Disponible en: [http://www.revistatiroides.com.ar/Revistas/14/RevGlandTir14\\_02.pdf](http://www.revistatiroides.com.ar/Revistas/14/RevGlandTir14_02.pdf)

38. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B, Acosta JM, Torregrosa N, Balsalobre M, et al. Perfil histológico e inmuno-histoquímico del carcinoma medular de tiroides esporádico y familiar. *Endocrinol Nutr (España)* [en línea]. 2011 Jul [citado 9 Feb 2017]; 58(10):521-528. doi:10.1016/j.endonu.2011.07.005
39. Tascón NM, Velez A. Carcinoma anaplásico de tiroides. Biopsia aspiración con aguja fina para su diagnóstico. *MED UPB (Colombia)* [en línea]. 2004 Abr [citado 9 Feb 2017]; 23(1): 61- 69. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1590/159026102005.pdf>
40. Asociación Colombiana de Endocrinología. Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. *Acta médica colombiana* [en línea]. 1999 Jul-Ago [citado 9 Feb 2017]; 24(4): 159 – 174. Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-1999-06.pdf>
41. Rodríguez JC. Pruebas hormonales e inmunológicas para la evaluación de la función tiroidea. *Rev Cubana Endocrinol* [en línea]. 2004 [citado 9 Feb 2017]; 15 (1): 111-119. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532004000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000100006)
42. Wohllk N. Calcitonina en el seguimiento del cáncer medular de tiroides: usos y abusos. *Medwave (Chile)* [en línea]. 2003 [citado 9 Feb 2017]; 3(8): 12-19. Disponible en: doi: 10.5867/medwave.2003.08.1219
43. aecat.net, Pruebas diagnósticas para cáncer de tiroides [en línea]. España: AECAT; 2012 [Actualizado Abr 2012; citado 9 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.aecat.net/el-cancer-de-tiroides/diagnostico/pruebas-diagnosticas/>
44. González R, Infante A, López MV, Vidal JM. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del cáncer tiroideo. *Rev Cubana Cir* [en línea]. 2004 Jun [citado 9 Feb 2017]; 43(2): [aprox. 7 pant.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932004000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932004000200001)

45. Sosa G, Ernand S. Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. Rev Cubana Cir [en línea]. 2016 [citado 14 Feb 2017]; 55(1): [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <http://www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/300/174>
46. Lim ST, Jeon YW, Suh YJ. The prognostic values of preoperative tumor volume and tumor diameter in T1N0 papillary thyroid cancer. Korean Cancer Association [en línea]. 2016 Dic [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://e-crt.org/upload/pdf/crt-2016-325.pdf>
47. Pinto-Blázquez J, del Valle A, Solera JC, Cuesta L, Ursua I, Baizán MJ. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. Rev Soc Otorrinolaringol (España) [en línea]. 2014 [citado 14 Feb 2017]; 5(8): 66-74. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4756769>
48. Garavito G. Cáncer de tiroides. Instituto Nacional de Cancerología [en línea]. Bogotá: INC; 2015 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: [http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Cancer\\_de\\_Tiroides.pdf](http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Cancer_de_Tiroides.pdf)
49. Pacini F, Grazia M. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. Medical Clinics of North America [en línea]. 2012 [citado 14 Feb 2017]; 96(2): 369-383. Disponible en: [https://ezproxy.ufm.edu:2155/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S002571251200003X.pdf?locale=en\\_US](https://ezproxy.ufm.edu:2155/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S002571251200003X.pdf?locale=en_US)
50. Guerra JL. Carcinoma anaplásico de tiroides. Consideraciones de actualidad. Rev Cubana Cir [en línea]. 2001 [citado 15 Feb 2017]; 40(2): 99 – 105. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol40\\_2\\_01/cir03201.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol40_2_01/cir03201.pdf)
51. Universidad de la República. Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento [en línea]. Uruguay: oncologiamedica.hc.ed.uy; 2012 [citado 14 Feb 2017]; 229 – 234. Disponible en: [http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/files/Pautas%20de%20Oncologia%20M%C3%A9dica%20-%20Diciembre%202012%20-%20Version%20Final%2022Mayo2013\\_LIMPIO.pdf](http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/files/Pautas%20de%20Oncologia%20M%C3%A9dica%20-%20Diciembre%202012%20-%20Version%20Final%2022Mayo2013_LIMPIO.pdf)



52. Smith P, Salomone L, Hanks J. Tiroides en: Sabiston, Tratado de cirugía: fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 17ª ed. España: ELSEVIER; 2005: vol. 1 p. 947 – 981.
53. Instituto Nacional del Cáncer. Terapias dirigidas contra el cáncer [en línea]. Bethesda, MD: INC; 2014 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas#q8>
54. Instituto Nacional del Cáncer. Cabozantinib – L – Malate [en línea]. Bethesda, MD: INC; 2012 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cabozantinib-s-malate>
55. Instituto Químico Biológico. Cabozantinib [en línea]. España: IQB; 2016 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c011.htm>
56. Instituto Nacional del Cáncer. Vandetanib [en línea]. Bethesda, MD: INC; 2011 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/vandetanib>
57. P.R. Vademécum. Caprelsa. [en línea]. México: mx.prvademecum.com; 2014 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=13905>
58. Instituto Nacional del Cáncer. Sorafenib tosylate [en línea]. Bethesda, MD: INC; 2006 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/sorafenibtosylate>
59. Mi Vademécum. Sorafenib. [en línea]. Colombia: co.mivademecum.com; 2016 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://co.mivademecum.com/principio-activo-sorafenib-id-3417>

60. Instituto Nacional del Cáncer. Lenvatinib mesylate. [en línea]. Bethesda, MD: INC; 2015 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/lenvatinibmesylate>
61. Vidal Vademecum Spain. Lenvatinib. [en línea]. Madrid, España: vademecum.es; 2016 [citado 14 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-lenvatinib-l01xe29>
62. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Encuesta Nacional de Salud Materno Infantil. Guatemala: MSPAS; 2002.
63. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa nacional de enfermedades crónicas no transmisibles. Plan estratégico 2010 -2015. Guatemala: MSPAS; 2010.
64. Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala. Código deontológico [en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Occidente; 2006 [citado 18 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.cunoc.edu.gt/medicina/1semanacodigodeontologico17.pdf>
65. Ochoa M. Análisis jurídico de la ausencia de regulación legal de la mala práctica médica. [tesis de Licenciado en Ciencias Jurídicas y Sociales]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales; 2011.
66. Salazar FE, Ríos GA, Del Cid JD. Sobrevida de los pacientes con cáncer de mama según los receptores expresados. [tesis de Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2014.
67. SERGAS. Epidat 4. Ayuda de muestreo [en línea]. Galicia, España: Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia; 2016 [citado 1 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1931/3-Ayuda%20Muestreo.pdf>

68. González M, Andrades P, Contreras O, Irrarazabal V, Paladines P, Inturias R, et al. Sobrevida en cáncer de tiroides: seguimiento de 365 pacientes en un periodo de 37 años. Rev Chilena de Cirugía [en línea]. 2002 [citado 1 Jun 2017]; 54(4): 329-335. Disponible en: [http://www.cirujanosdechile.cl/revista\\_anteriores/PDF%20Cirujanos%202002\\_04/Cir.4\\_2002%20Sobr.Cancer%20Tiroides.pdf](http://www.cirujanosdechile.cl/revista_anteriores/PDF%20Cirujanos%202002_04/Cir.4_2002%20Sobr.Cancer%20Tiroides.pdf)
69. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Caracterización República de Guatemala [en línea]. Guatemala: INE; 2014 [citado 04 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2014/02/26/L5pNHMXzxy5FFWmk9NHCrK9x7E5Qqvvy.pdf>



## 12. ANEXOS

### 12.1. Muestreo mediante *Epidat 4.2*

Figura 12.1. Selección de herramienta de muestreo.

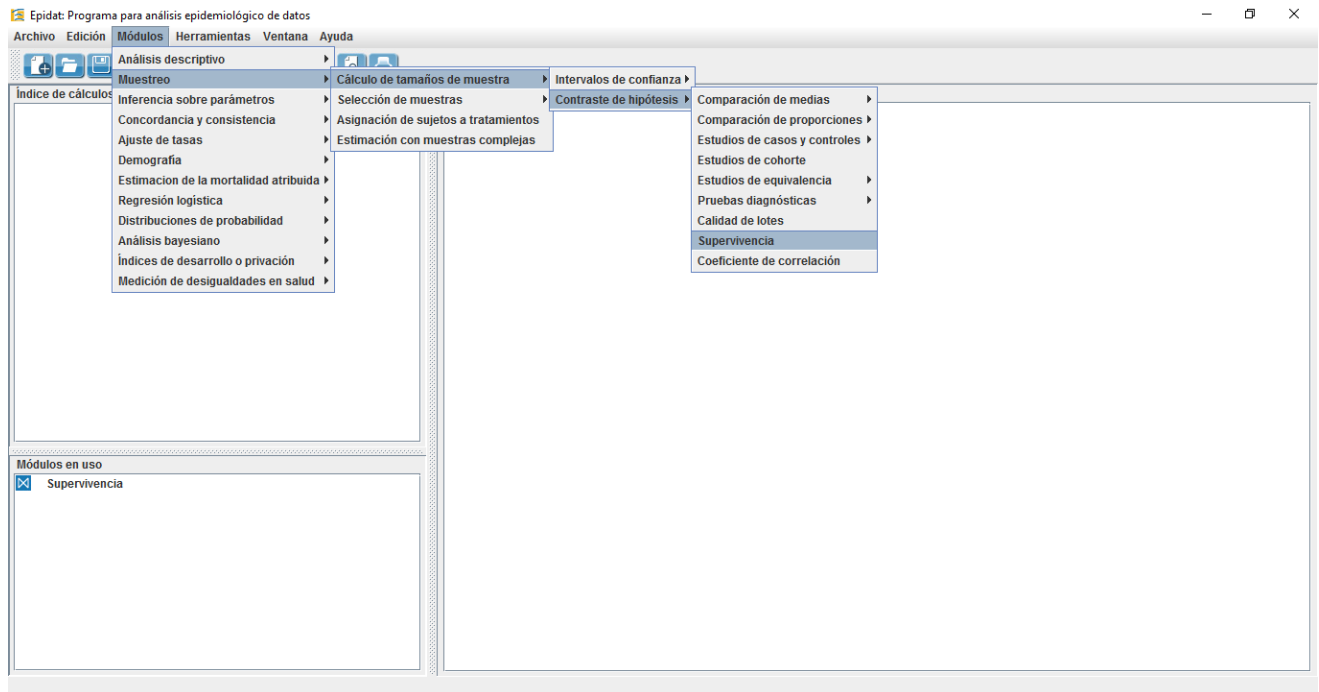
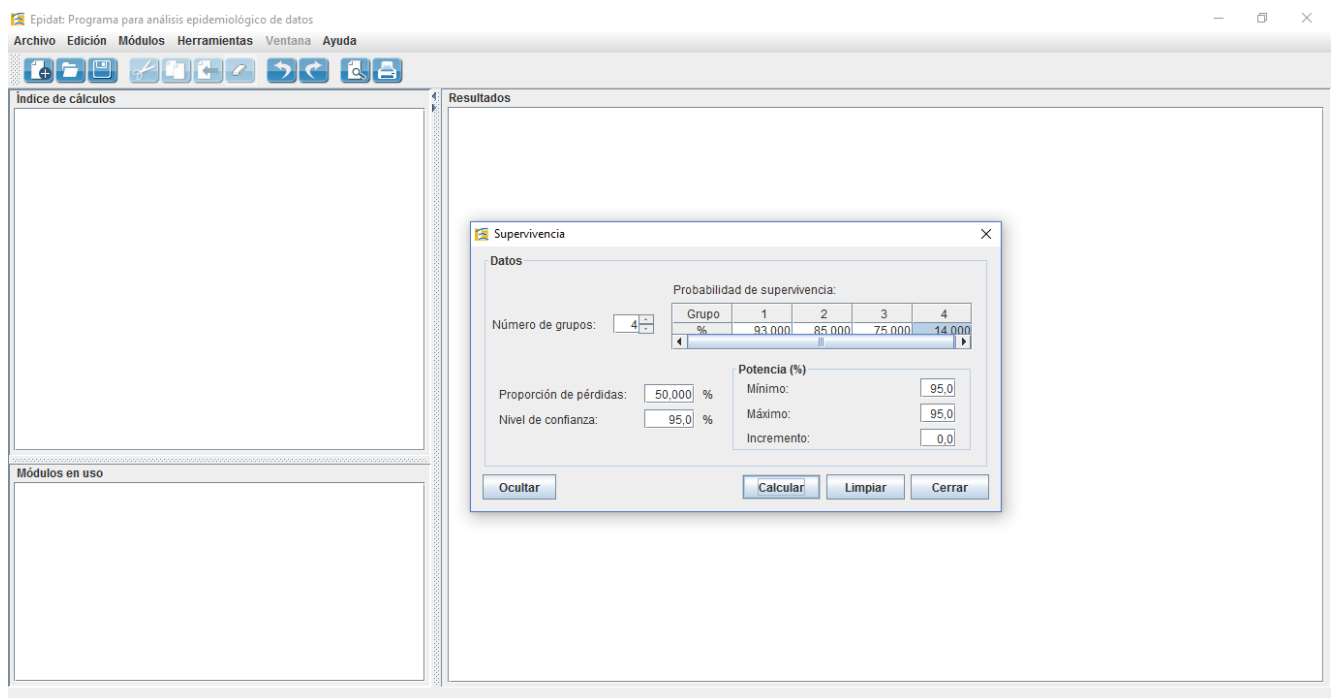


Figura 12.2. Logaritmo para cálculo de muestra para estudio de supervivencia.



**Figura 12.3.** Ingreso de datos para cálculo de muestra.

Epidat: Programa para análisis epidemiológico de datos

Archivo Edición Módulos Herramientas Ventana Ayuda

Índice de cálculos

[1] Tamaños de muestra. Supervivencia

Módulos en uso

☒ Supervivencia

Resultados

**[1] Tamaños de muestra. Supervivencia:**

**Datos:**

Número de grupos: 4  
Proporción de pérdidas: 50,000%  
Nivel de confianza: 95,0%

Probabilidad de supervivencia:

Grupo 1: 93,000%  
Grupo 2: 85,000%  
Grupo 3: 75,000%  
Grupo 4: 15,000%

**Resultados:**

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total
95,0	20	20	20	20	80

## 12.2. Instrumento de recolección de datos



No. Correlativo: \_\_\_\_\_

No. Boleta: \_\_\_\_\_

Universidad San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación

Nombre del investigador: \_\_\_\_\_

Institución: \_\_\_\_\_

Fecha de consulta del expediente clínico: \_\_\_\_\_

VARIABLE	DATOS RECOLECTADOS
Número de expediente	
Sexo	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Edad (años)	Menor de 40 <input type="checkbox"/> Mayor de 40 <input type="checkbox"/>
Etnia	Indígena <input type="checkbox"/> Ladino <input type="checkbox"/> Xinca <input type="checkbox"/> Garífuna <input type="checkbox"/>
Procedencia (Región)	Metropolitana <input type="checkbox"/> Norte <input type="checkbox"/> Nor-Oriente <input type="checkbox"/> Sur-Oriente <input type="checkbox"/> Central <input type="checkbox"/> Sur-Occidente <input type="checkbox"/> Nor-Occidente <input type="checkbox"/> Petén <input type="checkbox"/> Departamento: _____
Fecha de diagnóstico	
Tipo histopatológico	Folicular <input type="checkbox"/> Papilar <input type="checkbox"/> Medular <input type="checkbox"/> Anaplásico <input type="checkbox"/>
Tratamiento	Quirúrgico <input type="checkbox"/> Mixto <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Especificación: _____
Estadio TNM	Estadio I <input type="checkbox"/> Estadio II <input type="checkbox"/> Estadio III <input type="checkbox"/> Estadio IV <input type="checkbox"/>
Estado vital	Vivo <input type="checkbox"/> Muerto <input type="checkbox"/>
Fecha de muerte	
Tiempo de sobrevida	

AMAC/JCMM/PETC/AGML/CREL 2017

### 12.3. Codificación de las variables

**Tabla 12.1.**

Codificación de variables para el análisis de sobrevida en Epi Info™ 7.0.

CODIFICACIÓN DE VARIABLES		
VARIABLE	CATEGORIAS	CODIFICACION
Hospital	INCAN	1
	H. Roosevelt	2
	IGSS	3
Sexo	Masculino	1
	Femenino	2
Edad	En años	
Clasificación edad (claedad)	Menor de 40 años	1
	Mayor de 40 años	2
Etnia	Indígena	1
	Ladino	2
	Garífuna	3
	Xinca	4
Procedencia (proced)	Metropolitana	1
	Norte	2
	Nororiente	3
	Suroriente	4
	Central	5
	Suroccidente	6
	Noroccidente	7
	Peten	8
Departamento		
Fecha de diagnóstico (fechadx)	Día/mes/año	
Tipo histopatológico (tiphisto)	Folicular	1
	Papilar	2
	Medular	3
	Anaplásico	4
Tratamiento (trat)	Quirúrgico	1
	Mixto	2
	Ninguno	3
	Especificación	
Tratamiento específico (tratespec)	Qx	Quirúrgico
	Rx	Radioterapia
	Yx	Yodo radioactivo
Estadio tnm (estnm)	I	1
	II	2
	III	3
	IV	4
Estado vital (stavital)	Vivo	0
	Muerto	1
Fecha de muerte (fechamuerte)	Día/mes/año	
Tiempo de sobrevida	En años, con tres decimales	

#### 12.4. Resultados de análisis de sobrevida global.

**Tabla 12.2.**

Calculo de la proporción acumulada de sobrevida global de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Error estándar		
1	.006	1.0	.992	.008	1	131
2	.008	1.0	.	.	2	130
3	.008	1.0	.977	.013	3	129
4	.019	1.0	.970	.015	4	128
5	.025	1.0	.962	.017	5	127
6	.044	1.0	.955	.018	6	126
7	.050	1.0	.947	.020	7	125
8	.087	1.0	.939	.021	8	124
9	.098	1.0	.932	.022	9	123
10	.125	1.0	.924	.023	10	122
11	.128	1.0	.917	.024	11	121
12	.208	1.0	.909	.025	12	120
13	.211	1.0	.902	.026	13	119
14	.250	1.0	.894	.027	14	118
15	.334	1.0	.886	.028	15	117
16	.338	1.0	.879	.028	16	116
17	.350	1.0	.	.	17	115
18	.350	1.0	.864	.030	18	114
19	.381	1.0	.856	.031	19	113
20	.452	1.0	.848	.031	20	112
21	.472	1.0	.841	.032	21	111
22	.783	1.0	.833	.032	22	110
23	.961	1.0	.826	.033	23	109
24	.983	1.0	.818	.034	24	108
25	1.122	.0	.	.	24	107
26	1.227	1.0	.811	.034	25	106
27	1.479	1.0	.803	.035	26	105
28	1.556	1.0	.795	.035	27	104
29	1.569	.0	.	.	27	103



30	1.622	.0	.	.	27	102
31	1.627	.0	.	.	27	101
32	1.686	.0	.	.	27	100
33	1.705	1.0	.787	.036	28	99
34	1.729	1.0	.779	.036	29	98
35	1.750	.0	.	.	29	97
36	1.816	.0	.	.	29	96
37	1.825	.0	.	.	29	95
38	1.833	.0	.	.	29	94
39	1.908	.0	.	.	29	93
40	2.044	.0	.	.	29	92
41	2.083	.0	.	.	29	91
42	2.087	.0	.	.	29	90
43	2.089	.0	.	.	29	89
44	2.150	.0	.	.	29	88
45	2.202	.0	.	.	29	87
46	2.203	1.0	.770	.037	30	86
47	2.331	1.0	.761	.038	31	85
48	2.336	.0	.	.	31	84
49	2.344	.0	.	.	31	83
50	2.344	.0	.	.	31	82
51	2.427	.0	.	.	31	81
52	2.450	.0	.	.	31	80
53	2.641	.0	.	.	31	79
54	2.650	.0	.	.	31	78
55	2.658	.0	.	.	31	77
56	2.683	1.0	.752	.038	32	76
57	2.744	.0	.	.	32	75
58	2.928	.0	.	.	32	74
59	2.936	.0	.	.	32	73
60	2.967	.0	.	.	32	72
61	2.972	.0	.	.	32	71
62	2.983	.0	.	.	32	70
63	2.988	.0	.	.	32	69
64	3.067	.0	.	.	32	68
65	3.089	.0	.	.	32	67
66	3.091	1.0	.740	.039	33	66
67	3.155	1.0	.729	.040	34	65
68	3.263	.0	.	.	34	64
69	3.275	.0	.	.	34	63

70	3.308	.0	.	.	34	62
71	3.383	1.0	.717	.041	35	61
72	3.400	.0	.	.	35	60
73	3.486	.0	.	.	35	59
74	3.515	1.0	.705	.042	36	58
75	3.583	.0	.	.	36	57
76	3.611	.0	.	.	36	56
77	3.644	.0	.	.	36	55
78	3.675	.0	.	.	36	54
79	3.762	.0	.	.	36	53
80	3.781	.0	.	.	36	52
81	3.788	.0	.	.	36	51
82	3.853	.0	.	.	36	50
83	3.963	.0	.	.	36	49
84	3.964	.0	.	.	36	48
85	3.987	.0	.	.	36	47
86	4.002	.0	.	.	36	46
87	4.022	.0	.	.	36	45
88	4.075	.0	.	.	36	44
89	4.082	.0	.	.	36	43
90	4.090	.0	.	.	36	42
91	4.162	.0	.	.	36	41
92	4.297	.0	.	.	36	40
93	4.299	.0	.	.	36	39
94	4.315	.0	.	.	36	38
95	4.339	.0	.	.	36	37
96	4.339	.0	.	.	36	36
97	4.438	1.0	.686	.046	37	35
98	4.444	.0	.	.	37	34
99	4.532	.0	.	.	37	33
100	4.551	.0	.	.	37	32
101	4.575	1.0	.664	.049	38	31
102	4.594	.0	.	.	38	30
103	4.800	.0	.	.	38	29
104	4.811	.0	.	.	38	28
105	4.814	.0	.	.	38	27
106	4.852	.0	.	.	38	26
107	4.867	.0	.	.	38	25
108	4.908	.0	.	.	38	24
109	4.947	.0	.	.	38	23

110	5.000	.0	.	.	38	22
111	5.000	.0	.	.	38	21
112	5.000	.0	.	.	38	20
113	5.000	.0	.	.	38	19
114	5.000	.0	.	.	38	18
115	5.000	.0	.	.	38	17
116	5.000	.0	.	.	38	16
117	5.000	.0	.	.	38	15
118	5.000	.0	.	.	38	14
119	5.000	.0	.	.	38	13
120	5.000	.0	.	.	38	12
121	5.000	.0	.	.	38	11
122	5.000	.0	.	.	38	10
123	5.000	.0	.	.	38	9
124	5.000	.0	.	.	38	8
125	5.000	.0	.	.	38	7
126	5.000	.0	.	.	38	6
127	5.000	.0	.	.	38	5
128	5.000	.0	.	.	38	4
129	5.000	.0	.	.	38	3
130	5.000	.0	.	.	38	2
131	5.000	.0	.	.	38	1
132	5.000	.0	.	.	38	0

## 12.5. Resumen de resultados de análisis de sobrevida específica.

**Tabla 12.3.**

Sobrevida según el sexo de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de casos				
Sexo	No. total	No. de eventos	Sobrevida	Log Rank
Masculino	30	9	67.7%	Chi <sup>2</sup> : 0.0371 Valor p: 0.847
Femenino	102	29	66%	

**Tabla 12.4.**

Sobrevida según la clasificación de la edad de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de casos				
Clasificación de edad	No. total	No. de eventos	Sobrevida	Log Rank
Menores de 40 años	45	3	92.5%	Chi <sup>2</sup> : 15.7736 Valor p: <0.001
Mayores de 40 años	87	35	53.3%	

**Tabla 12.5.**

Sobrevida según la etnia de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de datos				
Etnia	No. total	No. eventos	Sobrevida	Log Rank
Indígena	38	17	44.9%	Chi <sup>2</sup> : 7.9366 Valor p: 0.019
Ladino	93	21	74.4%	
Garífuna	1	0	100%	

**Tabla 12.6.**

Sobrevida según la procedencia de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de datos				
Procedencia	No. total	No. eventos	Sobrevida	Log Rank
Metropolitana	43	10	72.9%	Chi <sup>2</sup> : 1.679 Valor p: 0.642
Sur-Oriente	16	6	62.5%	
Central	16	6	47.9%	
Sur-occidente	24	7	67.5%	

**Tabla 12.7.**

Sobrevida según el tipo histopatológico de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de casos				
Tipo histopatológico	No. total	No. de eventos	Sobrevida	Log Rank
Folicular	18	5	71.3%	Chi <sup>2</sup> : 99.6672 Valor p: <0.001
Papilar	87	18	73.3%	
Medular	14	3	78.6%	
Anaplásico	13	12	0%	

**Tabla 12.8.**

Sobrevida según el tratamiento recibido de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de casos				
Tratamiento	No. total	No. de eventos	Sobrevida	Log Rank
Quirúrgico	52	12	68%	Chi <sup>2</sup> : 54.4164 Valor p: <0.001
Mixto	59	9	82.4%	
Ninguno	21	17	16.7%	

**Tabla 12.9.**

Sobrevida según el estadio TNM de los pacientes con cáncer primario de tiroides del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), del año 2011 a 2015.

Resumen de procesamiento de datos				
Estadio TNM	N total	N eventos	Sobrevida	Log Rank
Estadio I	19	4	78.9%	Chi <sup>2</sup> : 23.3546 Valor P: <0.001
Estadio II	35	4	87.8%	
Estadio III	30	5	78.2%	
Estadio IV	48	25	40.2%	