



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FRECUENCIA EN LA MODIFICACION DE LOS NIVELES DE TIROGLOBULINA Y METASTÁSIS AL
DIAGNÓSTICO EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DEL AÑO
2000 AL 2015**

TESIS

que para obtener el título de especialista en
Endocrinología Pediátrica

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA VIZUET GÁMEZ

TUTOR DE TESIS

**DRA. SLETZA LISETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

ASESOR METODÓLOGICO

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
ONCOLOGÍA PEDIATRICA**

Ciudad Universitaria, CDMX, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FRECUENCIA EN LA MODIFICACION DE LOS NIVELES DE TIROGLOBULINA Y METASTÁSIS AL
DIAGNÓSTICO EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DEL
AÑO 2000 AL 2015**

TUTOR DE TESIS

**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

ASESOR METODÓLOGICO

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
ONCOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA

**DRA. ALEJANDRA VIZUET GÁMEZ
PARA OBTENER EL TÍTULO EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

**FRECUENCIA EN LA MODIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE TIROGLOBULINA Y METASTÁSIS AL
DIAGNÓSTICO EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONALDE PEDIATRIA DEL
AÑO 2000 AL 2015**

RESUMEN

El carcinoma papilar de tiroides presenta diferencias entre niños y adultos, entre las que se encuentra una mayor extensión extratiroidea y metástasis al diagnóstico en niños, sin embargo con mejor pronóstico, buena respuesta al tratamiento y desarrollo de enfermedad estable. El tratamiento convencional se realiza en base a los estudios realizados en adultos, con tiroidectomía total y administración de yodo en dosis de ablación de acuerdo al estadio.

La tiroglobulina es una proteína producida por el tejido folicular tiroideo y posterior a la tiroidectomía total puede ser utilizada como marcador tumoral ya que nos indica la presencia de tejido tiroideo residual o metástasis y por lo tanto de enfermedad persistente o recurrente, sin embargo en niños no está claro cuáles son los niveles séricos de tiroglobulina que se asocian con la presencia de metástasis que se deben de usar posterior al tratamiento, por el momento utilizamos el valor en adultos de 2 ng/ml con TSH estimulada y 10 ng/ml en la no estimulada.

El seguimiento en niños hasta el momento ha sido el escaneo de cuerpo completo por gammagrama, pero la evolución es favorable la mayoría de las veces y se ha observado que no es necesario exponer a todos los pacientes y el seguimiento se puede realizar con ultrasonido y niveles séricos de tiroglobulina seriados, los cuales en niños han demostrado disminuir y mantener una enfermedad estable en caso de no presentar curación.

El objetivo de este estudio es conocer cuáles son los valores de tiroglobulina y el subtipo histológico que se asocian a presencia de metástasis en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides en la edad pediátrica.

Las variables a analizar serán los niveles de tiroglobulina, la variedad histológica y la presencia o no de metástasis posterior al tratamiento convencional.

Material y métodos: Se realizará una revisión de los expedientes del archivo clínico del INP de los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, basados en la clasificación internacional CIE 10 del año 2000 al 2015.

Se realizará una estadística descriptiva, observacional y transversal con estimación de promedio y porcentajes.

FRECUENCIA EN LA MODIFICACION DE LOS NIVELES DE TIROGLOBULINA Y METASTÁSIS AL DIAGNÓSTICO EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO 2000 AL 2015

INTRODUCCIÓN/ MARCO TEORICO

El carcinoma diferenciado de tiroides tiene importantes diferencias, clínicas, moleculares y patológicas entre adultos y niños. Desde el punto de vista clínico la presentación no siempre es como un nódulo tiroideo, pero si este se encuentra tiene un alto riesgo de malignidad hasta del 26% en niños comparado con adultos que es del 5% al 10%, en cuanto a la histología y tamaño tumoral los niños frecuentemente tienen mayor involucro a nivel regional en nódulos linfáticos, extensión extratiroidea y metástasis pulmonares. A pesar de presentar enfermedad extensa al momento de la presentación es menos probable que los niños mueran por esta (menos del 2%) en comparación con los adultos y la mayoría de los niños con metástasis pulmonares desarrollan una enfermedad estable posterior al tratamiento convencional con administración de yodo 131 y disminución progresiva de los niveles de tiroglobulina. Lo que se asocia mejor a supervivencia libre de enfermedad en niños con carcinoma diferenciado de tiroides [1,2].

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo al SEER (programa de Resultados finales, Epidemiología y Vigilancia del Instituto Nacional de Cáncer) el carcinoma papilar de tiroides representa el 1.8% de todas las neoplasias en menores de 20 años en Estados Unidos, con una incidencia que va en aumento en adolescentes entre 15 a 18 años. Es la octava neoplasia y la segunda más frecuente en las mujeres 5:1. [4, 8]

En el año 2002, la Encuesta Nacional de Salud (ESANUT) reportó 1937 casos de cáncer tiroideo con una relación entre mujeres y hombres afectados de 4.4:1. En el mismo año, ocurrieron 0. Muertes por 100,000 habitantes secundarias a cáncer tiroideo [7, 10].

El carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3%, mientras que el carcinoma folicular solo el 2.4%. Los carcinomas tiroideos son muy poco frecuentes como parte de síndromes familiares, estos pueden implicar la pérdida hereditaria de los genes supresores de tumor [4]. El cáncer papilar de tiroides puede ocurrir como un síndrome familiar independiente sin relación con el cáncer medular, que explicaría menos de 5% de los casos y que se caracteriza por una mayor agresividad.

PRESENTACIÓN

El carcinoma papilar de tiroides en niños y adolescentes tiene una presentación más agresiva en niños y adolescentes con invasión extratiroidea hasta en un 5 a 10% de los casos y expone al paciente a un alto riesgo de recurrencia y metástasis a distancia, pero con mejor respuesta al tratamiento convencional con tiroidectomía y ablación con yodo 131.

La presentación más frecuente es como un nódulo tiroideo, pero también puede presentarse con adenopatías cervicales con o sin lesión tiroidea palpable, o de forma incidental por imagen, algunas veces lo primero en identificarse son las metástasis a distancia [1,2,4]. El carcinoma papilar de tiroides en niños suele presentarse de forma multifocal y frecuentemente con metástasis regionales a nódulos linfáticos de cuello en la mayoría de los pacientes. Las metástasis hematógenas a pulmón se presentan en un 25% y se asocian a una cantidad considerable de metástasis regionales. El carcinoma folicular de tiroides es unifocal y se presenta con más metástasis a distancia y a pulmón, raramente se presenta a nódulos linfáticos.

HISTOLOGÍA

La clasificación histológica del carcinoma diferenciado de tiroides se realiza de la misma manera que en los adultos de acuerdo a la definición estándar de la OMS. El carcinoma papilar tiene diferentes variantes histológicas que comparten características nucleares.

Los subtipos del carcinoma papilar incluyen: variedad clásica, sólida, folicular y esclerosante difusa. El mayor riesgo para desarrollar carcinoma papilar de tiroides es la exposición a radiación en cuello, específicamente a nivel de tiroides, los menores de 5 años son especialmente más sensibles. La presentación del carcinoma inducido por radiación tiene el mismo comportamiento en comparación con la presentación esporádica. [4]

GÉNÉTICA Y SÍNDROMES ASOCIADOS

Se han descrito diferentes mutaciones y factores de crecimiento que se encuentran involucrados en la fisiopatología del cáncer papilar de tiroides. El mecanismo necesario para el desarrollo de una neoplasia tiroidea es indispensable la activación de la ruta RAS- RAF- MEK- ERK (mitogen-activated protein kinase). Se caracteriza en 70% de los casos por la presencia de rearrreglos de RET/PTC o la mutación activante de los genes de RAS o BRAF que inducen la activación de la vía de MAPK. Los carcinomas foliculares se caracterizan por la presencia de mutaciones de RAS o rearrreglos de PAX8-

PPARC, mientras que las mutaciones inactivantes del gen p53 se encuentran solo en los carcinomas poco diferenciados y anaplásico.

Los carcinomas tiroideos son muy poco frecuentes como parte de síndromes familiares, pueden implicar la pérdida hereditaria de los genes supresores de tumor. El cáncer papilar puede ocurrir como un síndrome familiar independiente sin relación con el cáncer medular, que explicaría menos de 5% de los casos y que se caracteriza por una mayor agresividad. Algunas formas raras de tumores tiroideos familiares son los relacionados con las enfermedades hereditarias complejas. Enfermedad de Cowden es un síndrome familiar que incluye una variedad de hamartomas, bocio multinodular, poliposis carcinoma de mama, colon, pulmón y tiroides, especialmente en las mujeres. También se presenta carcinoma de tiroides en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Se asocia a Síndrome de Gardner y Síndrome de Carney si embargo es raro que se presente de forma diferenciada. Algunos de los cánceres familiares, casi todos papilares ocurren de forma esporádica no sindrómica y en donde no se han encontrado oncogenes predisponentes. Pero en forma importante, para la gran mayoría de casos se carece de una causa identificable [1, 2,3].

TRATAMIENTO

Evaluación preoperatoria

Previo al tratamiento convencional en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides se debe de hacer una evaluación completa para optimizar el tratamiento médico y quirúrgico, en todos los casos se requiere una biopsia por aspiración (BAAF) y de un ultrasonido de alta resolución con técnica doppler de cuello y todas sus regiones, tomando en cuenta que el ultrasonido tiene una sensibilidad baja para identificar linfadenopatías en la región VI del cuello para poder identificar las metástasis que no son evidentes al examen físico. Se puede utilizar la tomografía o resonancia magnética en pacientes con masas tiroideas grandes, parálisis de cuerdas vocales o linfadenopatías voluminosas y sospecha de compromiso de la vía aérea o digestiva. Se requiere de una radiografía de tórax o tomografía en pacientes con linfadenopatías cervicales múltiples en donde la prevalencia de enfermedad metastásica pulmonar aumenta, sin embargo en pediatría se debe priorizar la radiación a la que se expone al paciente, ya que también se pueden identificar al momento del escaneo subsecuente con una tiroglobulina estimulada. El gammagrama previo a la cirugía solamente se recomienda cuando la TSH se encuentra suprimida [4,5,13,21].

Tratamiento quirúrgico

El carcinoma papilar de tiroides en niños es de presentación multifocal y bilateral con alto riesgo de recurrencia por lo que se recomienda la tiroidectomía total con un abordaje intracapsular, respetando el nervio laríngeo recurrente y las paratiroides, lo que disminuye el riesgo de una segunda cirugía y optimiza el uso de la terapia con yodo 131 y el seguimiento por gammagrama y tiroglobulina como marcador de enfermedad recurrente o persistente. La disección de cuello se recomienda en pacientes con citología de malignidad y evidencia clínica de invasión extratiroidea o metástasis loco regionales en los hallazgos preoperatorios o durante la cirugía, para disminuir el riesgo de una nueva cirugía y mejorar la sobrevida libre de enfermedad. No se recomienda la disección lateral de cuello, sin evidencia preoperatoria, si hay sospecha se recomienda la medición de tiroglobulina en la biopsia por aspiración [21,22].

Yodo 131

La terapia postoperatoria que se realiza es con yodo 131, el objetivo es eliminar el tejido residual con avidéz por yodo, disminuir el riesgo de enfermedad recurrente.

El tratamiento está indicado en pacientes con enfermedad nodal o locorregional, que no se pudo resear por cirugía, los que presentan metástasis a distancia y tumores extensos. Se recomienda un rastreo previo a la administración si no se puede determinar el tamaño de la enfermedad remanente por ultrasonido o por reportes histopatológicos y si los resultados alterarían el tratamiento. El tratamiento empírico con yodo radioactivo se encuentra aún en debate en niños ya que se ha observado que a pesar de la cirugía, sigue existiendo afinidad hasta de 0.3% en el tejido residual por lo que se sugiere una dosis mínima de 30 mCi después de la cirugía [13, ATA]. Para una ablación completa, los niveles de TSH deben de encontrarse elevados para contar con una afinidad máxima hacia el yodo. Todos los pacientes después deben valorarse con gammagrama ya que el 10% pueden tener afinidad en nuevas áreas que lleven a otras técnicas en el tratamiento. El Consenso Europeo de cáncer de tiroides se señala con respecto a la ablación con yodo 131:

1. La ablación post-quirúrgica de focos microscópicos posiblemente disminuye la frecuencia de recurrencias y mortalidad.
2. La ablación del tejido tiroideo residual normal con yodo 131 facilita la detección temprana de las recurrencias mediante la cuantificación de tiroglobulina y la realización rastreo corporal con gamagrama.

3. Una dosis alta de yodo 131 permite la realización de rastreo corporal, de 3 a 5 días después de su administración, y permite revelar áreas tumorales no diagnosticadas previamente.

Las indicaciones para la ablación con I131 se deben individualizar de acuerdo a tres grupos:

Grupo de muy bajo riesgo: pacientes con micro carcinoma unifocal, sin extensión más allá de la cápsula de la tiroides y sin metástasis a ganglios linfáticos. Consenso: no existe beneficio por lo que no hay indicación tratamiento con I131.

Grupo de alto riesgo: pacientes con enfermedad persistente o con alto riesgo de persistencia o recurrencia. Consenso: la administración de I131 reduce la frecuencia de recurrencias y probablemente prolonga la supervivencia así como permite la detección temprana de enfermedad persistente. Se indica una dosis alta después de retirar el tratamiento supresivo.

Grupo de bajo riesgo: incluye el resto de los pacientes. No hay consenso, los beneficios son controversiales y hay todavía incertidumbre si el I131 debe administrarse a todos los pacientes o sólo a pacientes seleccionados. Muchos clínicos indican ablación en este contexto cuando no se tiene certeza de que la tiroidectomía haya sido completa

El seguimiento posterior a la administración de yodo 131 se debe realizar a los 4 a 7 días con un gammagrama de cuerpo completo o PET-SPECT para localizar adecuadamente la localización de la lesión.

Las guías actuales del grupo de trabajo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomiendan [2,4], para asegurar la ausencia de enfermedad todo lo siguiente:

- 1) Sin evidencia clínica de enfermedad
- 2) Ausencia de enfermedad por imagen (gammagrama o ultrasonido sin lesiones más que en el lecho quirúrgico posterior a la ablación con yodo 131)
- 3) Tener niveles indetectables de tiroglobulina basal o estimulada en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina.

CLASIFICACIÓN TUMORAL

Se han utilizado diferentes clasificaciones algunas relacionadas con adultos extrapolando los datos, específicamente se ha usado el AMES (age, metástasis, extent of disease size) y MACIS (metástasis, age, completeness of resection- invasión- size), pero no existe suficiente información con estas estadificaciones en niños [3, 4, 22].

El comité Americano de Cáncer (AJCC) propone la clasificación TNM, que es la más usada en la población adulta, sin embargo por la mortalidad baja relacionada al tumor en niños y que los pacientes menores de 45 años se clasifican en el estadio I (sin metástasis a distancia) o II (con metástasis a distancia), es limitada para valorar el pronóstico en niños. Sin embargo es muy útil para clasificar la extensión de la enfermedad y estadificar una evaluación y tratamiento.

En carcinoma papilar de tiroides en niños la ATA divide a los pacientes en tres grupos de acuerdo a la presentación clínica, el tamaño del tumor y presencia de metástasis regionales o a distancia.

1. Bajo riesgo

Enfermedad confinada a la tiroides N0 o NX, o con metástasis incidentales en pocos nódulos a nivel central de cuello N1. Estos pacientes tienen el menor riesgo de metástasis a distancia pero siguen en riesgo de enfermedad residual cervical específicamente si no se realizó disección central de cuello.

2. Riesgo intermedio

Enfermedad extensa N1 o mínima N1b. Estos pacientes aparentemente tienen bajo riesgo de metástasis a distancia pero con riesgo incrementado de resección incompleta y enfermedad cervical persistente.

3. Alto riesgo

Enfermedad regional extensa (N1b extenso) o local invasiva (T4) con o sin metástasis a distancia. Este grupo es el que se encuentra en mayor riesgo de resección incompleta, enfermedad persistente y metástasis a distancia.

Estadificación post operatoria

Para la mayoría de los pacientes la estadificación se realiza 12 semanas posterior a la cirugía, esto contribuye a la recuperación y a disminuir el retraso en la terapia con yodo si se requiere.

Para los pacientes de bajo riesgo se recomienda la medición de niveles de tiroglobulina estimulada con TSH, para realizar una adecuada estadificación y evaluar adecuadamente a los pacientes que requieren o no de tratamiento con yodo 131. En los pacientes de riesgo intermedio y alto se recomienda la medición de tiroglobulina estimulada y de un gammagrama para evaluación de enfermedad persistente. [4,22]

Tabla 1. Estadificación Postoperatoria ATA en niños

NIVEL DE RIESGO	DEFINICION	ESTADIFICACIÓN INICIAL POSTOPERATORIA	META DE TSH	SEGUIMIENTO PACIENTES EVIDENCIA ENFERMEDAD	EN SIN DE
BAJO RIESGO	Enfermedad confinada a la tiroides N0/NX o pacientes con N1 incidental (metástasis microscópicas, un pequeño número de nódulos linfáticos centrales)	Tiroglobulina	0.5 – 1 mUI/L	USG a los 6 meses postoperatorio y anual cada 5 años, con niveles de Tg con LT4 cada 3 a 6 meses por 2 años y después anualmente	
RIESGO INTERMEDIO	N1 extenso o enfermedad mínima N1b	Tiroglobulina estimulada con TSH y gammagrama con yodo 123	0.1 a 0.5 mUI/L	USG cada 6 meses postoperatorio y cada 6 a 12 meses por 5 años, Tg con Lt4 cada 3 a 6 meses por 3 años y luego anualmente, considerar Tg estimulada con TSH y gammagrama con yodo 123, en 1 a 2 años en pacientes que recibieron yodo 131	
ALTO RIESGO	Enfermedad regional extensa (N1b extensa) o enfermedad localmente invasiva (tumor T4) con o sin metástasis a distancia	Tg estimulada con TSH y gammagrama con yodo 123 en todos los pacientes	< 0.1 mUI/L	Ultrasonido a los 6 meses postoperatorio y cada 6 a 12 meses por 5 años, Tg con Lt4 caa 3 a 6 meses por 3 años y luego anualmente Tg estimulada con TSH con gammagrama con yodo 123 en pacientes que recibieron yodo 131.	

Tabla 2. Estratificación del cáncer diferenciado de tiroides por grupo de riesgo y dosis ablativa.

RIESGO	ESTADIO TNM	EDAD	TAMAÑO (T)	N	M
Muy bajo	I	cualquiera	< 1 cm unifocal	0	0
Bajo	I o II	Cualquiera	>1 y <4 cm o multifocal	0	0
Alto	I o II	<45	>4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva	0 1 a	M0
			>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mas allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	1a 1b	M0 M1
	III	>45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva	0 1a	M0

	IV A B IV	IV C	>45	>4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mas allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	0 1 a 1 b	M0 M1
--	--------------	---------	-----	---	-----------	-------

Complicaciones de la terapia con Yodo 131

Existen efectos adversos a corto y largo plazo después de la administración de yodo 131, la mayoría de ellos se explican por la administración, absorción, y depuración del tratamiento. A corto plazo las incluyen algún daño a tejidos adyacentes ocasionando sialoadenitis, xerostomía, caries dental, estomatitis, sequedad ocular, y obstrucción nasolacrimal. Dentro de las complicaciones a largo plazo se encuentra el daño gonadal en ambos sexos con disminución en la espermatogénesis, se recomienda evitar la concepción por cuatro meses en los hombres, en pacientes que vayan a recibir mas de >400 mCi acumulados de yodo se recomienda utilizar los un banco de espermatozoides [7, 10]. En mujeres se han reportado irregularidades menstruales en 17%, no se ha reportado infertilidad, abortos o defectos al nacimiento sin embargo se recomienda evitar la concepción por el primer año.

La supresión de médula ósea puede ocurrir pero se normaliza a los 60 días posterior a la exposición, es rara, sin embargo se han reportado casos de leucemia después de varias dosis acumuladas de yodos en un periodo corto de tiempo, por lo anterior es importante tener un seguimiento de la recuperación de la médula ósea [4,7, 16]. En algunos estudios se han reportado segundas neoplasias que aumentan la mortalidad en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, existen reportes de leucemia aguda mieloblástica, posterior a una dosis de 85 mCi, cáncer de pulmón posterior a 150 mCi y una adenocarcinoma posterior a 200 mCi.

Por ultimo en los pacientes con metástasis pulmonares existe mayor riesgo de fibrosis pulmonar inducida por la terapia con yodo 131 cuando la actividad de la dosis acumulada es mayor de 80 mCi, esta es la razón por la que los pacientes con captación significativa en el gammagrama requieren de dosis reducidas posteriores de yodo 131 [4, 19] .

TIROGLOBULINA

La tiroglobulina es una glicoproteína específica de la tiroides que se sintetiza y secreta por el tejido tiroideo normal y carcinomas tiroideos. Después de la tiroidectomía total y administración de yodo 131 los niveles de tiroglobulina son un marcador sensible para identificar enfermedad recurrente o

persistente. Aparentemente los niveles de tiroglobulina se relacionan con la localización de la enfermedad metastásica y el subtipo tumoral. [24] Se ha observado que la medición de tiroglobulina por inmunoanálisis presenta mejor sensibilidad y especificidad en la detección de enfermedad residual en comparación con el gammagrama.

En ausencia de anticuerpos contra tiroglobulina, los niveles séricos de tiroglobulina son altamente específicos y sensibles para la detección de enfermedad recurrente o persistente en carcinoma papilar de tiroides con la mayor sensibilidad cuando se realiza estimulada con TSH, en adultos se ha observado que los niveles mayores de 2 ng/ml son altamente predictivos para detección de enfermedad [4].

Anteriormente se utilizaba como estándar de oro el gammagrama para determinar el estado de la enfermedad, sin embargo se ha observado que en niños los niveles de tiroglobulina son más altos en comparación con a la misma extensión de enfermedad en adultos, por el momento no está claro si los niveles elevados de tiroglobulina en niños tienen el mismo valor pronóstico que los adultos.

Junto con el ultrasonido y algún otro tipo de estudio de imagen la medición de tiroglobulina sérica determinante para el manejo y seguimiento del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. La medición de tiroglobulina sérica estimulada o no, son buenos predictores para la valoración de recurrencia o progresión de la enfermedad. Basado en los estudios en adultos la medición de tiroglobulina sérica estimulada posterior a la administración de yodo 131 identifica adecuadamente a los pacientes libres de enfermedad, por eso en niños se considera una tiroglobulina estimulada indetectable como indicador de remisión, y los pacientes que se encuentren entre >2 ng/ml pero < 10 ng/ml en ausencia de otro estudio que tenga evidencia de enfermedad activa se considera que desarrollan una enfermedad estable que disminuirá paulatinamente de los niveles de tiroglobulina. En caso de encontrar una tiroglobulina no estimulada elevada (>10 ng/ml) conviene realizar otro estudio de imagen y en caso de ser positivo dar el tratamiento adecuado. Sin embargo si no se encuentra la lesión por imagen, los niveles de tiroglobulina no son útiles solos, ya que por el momento no conocemos cuales son los niveles absolutos de tiroglobulina para dar tratamiento de forma empírica [17,18,19,20].

El nivel de supresión de TSH debe ser determinado por el riesgo de enfermedad de acuerdo a la clasificación de la ATA y es estado actual de la enfermedad[1,3,4]. En los pacientes en riesgo o con sospecha de enfermedad persistente la supresión de TSH se debe de mantener y en los que no se

encuentre evidencia de enfermedad la TSH puede ser llevada a niveles normales bajos posterior a un periodo apropiado de seguimiento y sobrevida.

Anticuerpos antitiroglobulina

Los anticuerpos antitiroglobulina se detectan entre el 20 al 25 % de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides principalmente en el papilar, e interfieren con la medición cualitativa de tiroglobulina haciéndolos no interpretables [4].

ULTRASONIDO

En niños con carcinoma papilar de tiroides frecuentemente se encuentra enfermedad ganglionar, el ultrasonido junto con la medición seriada de tiroglobulina es altamente efectiva en la detección y localización de metástasis ganglionares en adultos y niños y es más sensible aparentemente que una sola medición de tiroglobulina sérica estimulada. Es útil en la biopsia por aspiración con aguja fina de lesiones sospechosas ya que de esa misma toma se puede realizar un lavado de la aguja para medición de tiroglobulina directa por inmunoensayo. Se recomienda para el seguimiento de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides, y se debe realizar al menos 6 meses posterior a la cirugía y después cada 6 a 12 meses en los pacientes de intermedio y alto riesgo al menos por 5 años y anualmente en los pacientes de bajo riesgo, el seguimiento posterior a 5 años debe ser individualizado de acuerdo al riesgo [4, 5, 18,19, 22].

GAMMAGRAMA

El gammagrama se utiliza habitualmente posterior a la cirugía para estadificación de la enfermedad. Durante el seguimiento de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides con sospecha de enfermedad residual, se puede utilizar el gammagrama previo a la administración de una nueva dosis de yodo 131, sin embargo el ultrasonido y la medición seriada de tiroglobulina han demostrado ser buenos indicadores de estado de la enfermedad. En los pacientes en los que ya se conoce la avidéz de las metástasis por yodo se puede estadificar por gammagrama nuevamente al año o a los dos años de tratamiento y si se encuentra negativo no hay necesidad de repetirlo, dando seguimiento con niveles de tiroglobulina. En los pacientes de alto riesgo previamente tratados con yodo 131 se debe realizar un gammagrama pos tratamiento y al año [4, 5, 18,19, 22].

ENFERMEDAD METASTASICA

La enfermedad frecuentemente se localiza solo en la glándula tiroides pero la agresividad se manifiesta por extensión extratiroidea e infiltración a tejidos adyacentes, entre los que se incluyen, músculos pre-tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, tráquea, laringe, esófago e incluso la piel. Las metástasis ganglionares son especialmente comunes en el cáncer papilar, palpables al diagnóstico en 8.2% de los pacientes y ocurren con más frecuencia en ganglios peritiroideos y luego en la cadena yugular profunda, pero pueden afectar incluso los ganglios mediastinales [1,3, 4,5].

ENFERMEDAD PERSISTENTE: demostrable en los primeros 6 a 12 meses posterior al tratamiento inicial, la presencia de tumor residual, confirmado con tiroglobulina positiva, USG, BAAF, TAC o RMN.

ENFERMEDAD RECURRENTE: imagen positiva o aumento de tiroglobulina en mas del 50% de la basal estimulada con respecto a la previa.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECURRENTE CERVICAL

La mayor parte de la enfermedad residual o recurrente en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides se identifica a nivel de nódulos cervicales y el manejo depende de diferentes factores, que incluyen el tamaño y localización, la cirugía previa y administración de yodo 131, presencia de metástasis a distancia y avidez por yodo. En los pacientes con captación a nivel cervical pequeña (menor a <1 cm) o que no se pueda visualizar por imagen se puede considerar el tratamiento con yodo 131 para reducir el riesgo de recurrencia pero no mejora la mortalidad. En algunos casos este tipo de enfermedad residual se puede observar mientras se mantenga una TSH suprimida, por el excelente pronóstico y bajo riesgo de progresión de la enfermedad en niños. Los pacientes con enfermedad mayor a 1 cm que se puede observar por ultrasonido, tomografía o resonancia magnética, que se ha confirmado por BAAF se prefiere la resección quirúrgica a la administración de yodo, por un mejor control de la enfermedad a largo plazo, en especial si se realiza por un cirujano especializado [4, 21, 22].

PULMONAR

La mayoría de los pacientes con metástasis pulmonares tienen enfermedad micronodular que se puede demostrar con gammagrama, y responden adecuadamente a la administración de yodo 131. El tratamiento seriado con yodo 131 resulta en remisión de la enfermedad y algunos pacientes

desarrollan una enfermedad estable con bajo riesgo de mortalidad asociado a la enfermedad. La frecuencia con la que se debe de administrar el tratamiento con yodo 131 no ha sido determinada aún ya que se ha observado actividad hasta 15 o 18 meses después del tratamiento con disminución progresiva de los niveles de tiroglobulina durante los años siguientes a la administración de yodo 131. Sin embargo siempre se han utilizado dosis altas de yodo 131 en pacientes con metástasis pulmonares, no se conoce si los mismos pacientes respondan a dosis menores, por eso en pacientes con metástasis pulmonares no se puede usar los niveles de tiroglobulina solamente para el seguimiento.

Para los pacientes con metástasis pulmonares persistentes que han recibido tratamiento a dosis altas de yodo 131 se debe individualizar el tratamiento para minimizar los riesgos a largo plazo por las dosis acumuladas de yodo como la fibrosis pulmonar en quienes se deben de usar dosis reducidas y realizar pruebas de función pulmonar sobre todo si se planean dosis seguidas de yodo 131 [4, 21, 22].

JUSTIFICACION

El carcinoma diferenciado de tiroides ocupa el octavo lugar en adolescentes y es la primera neoplasia endocrina en pediatría, representa el 1.8% de todas las neoplasias malignas. En comparación con los adultos el cáncer diferenciado de tiroides tiene una presentación más extensa, el involucro de nódulos cervicales al diagnóstico se ve hasta en 40% a 90% en niños, en comparación con el 20% al 50% en adultos. La prevalencia de metástasis a distancia principalmente en pulmón es del 20% a 30% en niños contra un 2% en adultos. [25] El método de seguimiento que se ha utilizado para valorar la presencia de enfermedad metastásica es el gammagrama y como marcador bioquímico la tiroglobulina sérica estimulada con TSH menor a <2 ng/dl sin embargo no existen estudios en la etapa pediátrica que asocien cuales son los niveles de tiroglobulina que puedan detectar la presencia de metástasis.

Actualmente las nuevas guías de manejo de la ATA (Asociación Americana de Tiroides) recomiendan realizar una evaluación y estadificación postoperatoria y de acuerdo al grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente indicar la dosis de yodo 131, el seguimiento se realiza con ultrasonido y niveles de tiroglobulina seriados, la cual no debe de ser estimulada con TSH en cada una de las tomas. Conocer el estadio de la enfermedad (con o sin metástasis) nos dirige a un tratamiento adecuado de la enfermedad o recurrencia de esta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las limitantes a la que nos enfrentamos en cuanto al cáncer diferenciado de tiroides en la etapa pediátrica es que el manejo es en base a los estudios realizados en adultos, en los que se realiza tiroidectomía total con resección ganglionar positiva y ablación con yodo 131.

El carcinoma papilar de tiroides es el tumor endócrino más frecuente en niños, con adecuada respuesta al tratamiento convencional, sin embargo la presentación suele ser más agresiva con invasión extratiroidea que significa mayor riesgo de recurrencia, o persistencia de la enfermedad y mayor porcentaje de muerte relacionada al tumor.

En teoría todos los niños y adolescentes tratados con tiroidectomía total y ablación empírica con yodo deberían de tener niveles indetectables de tiroglobulina (<0.5 ng/ml) en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina. Posterior a esta terapia es posible utilizar como marcador tumoral los niveles séricos de tiroglobulina. En niños se utiliza para el seguimiento los mismos parámetros que para los adultos, con niveles de tiroglobulina menores a 2 ng/ml, cuando estos niveles se asocian a un gammagrama de seguimiento negativo se puede decir que se encuentra libre de enfermedad. La primera estadificación se realiza posterior a la cirugía, para estadificar a los pacientes con enfermedad locorregional que se puedan beneficiar del tratamiento con yodo 131.

En niños y adolescentes no se conocen cuáles son los niveles absolutos de tiroglobulina sérica estimulada o no estimulada que indiquen un estadio libre de enfermedad, ni los que requieren tratamiento nuevamente, ya que el seguimiento se ha hecho con escaneo con gammagrama de cuerpo completo. La última revisión de la ATA recomienda para el seguimiento posterior al tratamiento quirúrgico una evaluación nueva por gammagrama con yodo 131 y niveles de tiroglobulina no estimulada con estudios adicionales como ultrasonido, TAC o resonancia magnética, para tener una adecuada localización de las lesiones encontradas por gammagrama y en asociación indicar el tratamiento siguiente como la administración de yodo 131 o nueva cirugía.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer los niveles de tiroglobulina sérica y la frecuencia de metástasis en pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 a Diciembre de 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los niveles de tiroglobulina en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015.
2. Describir la frecuencia de las variedades histológicas en carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015.
3. Conocer la frecuencia de metástasis en pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son los niveles de tiroglobulina en pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015?
2. ¿Cuáles son las variedades histológicas más frecuentes de carcinoma papilar de tiroides en pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015?
3. ¿Cuál es la frecuencia de metástasis al diagnóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides en pacientes con carcinoma papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015?

HIPOTESIS

1. La frecuencia de metástasis cervicales al diagnóstico en carcinoma papilar de tiroides es de 40% a 90% y a distancia del 20% a 30% en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero del año 2000 a Diciembre de 2015
2. Las variedades histológicas del carcinoma papilar de tiroides se presentarán de la siguiente manera: variedad clásica en 74%, la variedad folicular en 17.6% y de células altas en 3.8%, el resto de las variantes como la difusa esclerosante y células altas ocupan juntas el 3.4%, de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

3. Los niveles séricos de tiroglobulina al diagnóstico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides metastásico tratados en el Instituto Nacional de Pediatría serán mayores de 2ng/dl en el 90% de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se realizará un estudio descriptivo, retrolectivo, transversal y observacional de las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides que recibieron tratamiento convencional con tiroidectomía total y administración de yodo radioactivo 131 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), con seguimiento basado en niveles séricos de tiroglobulina y ultrasonido, tomografía o resonancia magnética desde enero de 2000 a diciembre de 2015. La recolección de datos se realizará en el archivo clínico del INP en donde se revisarán los expedientes usando como la palabra carcinoma diferenciado de tiroides, basado en la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10). Las variables a analizar serán las características histopatológicas del tumor, el tratamiento recibido, niveles séricos de tiroglobulina, la presencia de lesiones sugestivas por gammagrama, ultrasonido y otros estudios de imagen como tomografía y resonancia magnética. Se utilizará una hoja de recolección de datos en donde se vaciara el contenido de la información en los expedientes seleccionados.

MATERIALES

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de valores de tiroglobulina
- Estudios de imagen

HUMANOS

- Residente de Endocrinología Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico. Realizará la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo, marco teórico y seguimiento del estudio.

- Asesor metodológico: Responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, redacción y apoyo en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrolectivo, observacional y transversal.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 a Diciembre de 2015.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides a los que se les realizó tiroidectomía total y ablación con yodo 131, con toma de tiroglobulina sérica, estimulada o no estimulada y estudio de imagen postratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de paciente de cualquier sexo
- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Carcinoma papilar de tiroides en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan sido tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Endocrinología en el periodo entre enero de 2000 a Diciembre de 2015.
- Expedientes de pacientes sin tratamiento previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
- Expediente de pacientes a los que se les haya realizado tiroidectomía total y ablación con dosis yodo 131, medición de tiroglobulina y estudio de imagen por gammagrama postratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que hayan abandonado el tratamiento o se hayan trasladado a otra unidad.

- Expedientes de pacientes con presencia de otras enfermedades como antecedente de radiación por neoplasias u otras enfermedades tiroideas y presencia de anticuerpos antitiroglobulina.
- Expediente de pacientes que tengan asociación con síndromes endocrinológicos como: Enfermedad de Cowden, Poliposis adenomatosa, Síndrome de Gardner y Síndrome de Carney

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA DE MEDICION	CATEGORÍA	UNIDAD DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTES					
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Número de años al diagnóstico	Calendario	Cuantitativa discreta	Números ordinales de 0 a 18
Sexo	Género biológico del paciente	Femenino Masculino	Interrogatorio dirigido	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
DEPENDIENTES					
Tipo de tumor	Masa de células transformadas, con crecimiento y multiplicación anormales.	Variedad histológica de cáncer papilar de tiroides	Valoración y diagnóstico por el Servicio de Patología	Cualitativa nominal	Papilar Folicular Esclerosante Células altas encapsulado
METÁSTASIS	Diseminación tumoral fuera del sitio primario de la lesión, por vía linfática, hematogena o por contigüidad	Localización de metástasis	Gammagrama Ultrasonido Tomografía Resonancia magnética	Cualitativa nominal Dicotómica	Ganglios de cuello Pulmón Hueso
BAJO RIESGO	Enfermedad confinada a la tiroides N0/NX o con N1 incidental (metástasis microscópicas a un pequeño número de nódulos linfáticos centrales)	Riesgo de la enfermedad	< 1 cm unifocal	Cualitativa nominal	Presente si/no
RIESGO INTERMEDIO	N1 extenso o enfermedad mínima N1b	Riesgo de la enfermedad	>4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva	Cualitativa nominal	Presente si/no
ALTO RIESGO	Enfermedad regional extensa (N1b extensa) o enfermedad localmente invasiva (tumor T4) con o sin metástasis a distancia	Riesgo de enfermedad	>4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mas allá de la	Cualitativa nominal	Presente si/no

			cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente, pulmón, hueso) o invasión vascular o de estirpe agresiva		
Dosis de Yodo	El yodo en dosis farmacológicas bloquea la captación y secreción de hormonas tiroideas.	Cantidad de yodo ¹³¹ administrada	El material radioactivo se mide bequerel o destellos por segundos en mCi, en un dosímetro α y β , DELUXE ISOTOPE CALIBRATOR II	Cuantitativa discreta	mCi
Estudios de imagen					
Gammagrama post yodo	Registro gráfico de los rayos gamma emitidos por un objeto o sustancia después de administrar isótopos radioactivos	Estudio que se realiza para saber la cantidad de enfermedad residual y su localización	Se administra vía oral el radiofármaco y se mide a las 24 horas o 5 días, en la gammacámara SIEMMENS ZLC7500	Cualitativa nominal	Positivo /negativo
Ultrasonido de cuello	Emisión de sonidos con frecuencia de vibración superior al límite perceptible por el humano dirigidos hacia un cuerpo permite formar una imagen que se utiliza con fines de diagnóstico.	Positivo: con presencia de lesiones sugestivas de malignidad	Ultrasonido diagnóstico SIEMMENS Sonolive	Cualitativo nominal	Positivo/negativo
Tiroglobulina	Proteína yodada que pertenece al grupo de las glicoproteínas, sintetizada por la tiroides en respuesta a la estimulación de tirotrópina.	Valores de tiroglobulina post tratamiento	Se realiza por Inmunoensayo, en el analizador automatico de inmunoanálisis IMMULITE 2000, aleatorio continuo que realiza ensayos inmunológicos quimioluminisc entes, con muestra de plasma de 20 μ l a 500 μ l.	Cuantitativa continua	ng/dl
TSH	Tirotrópina	Hormona estimulante de la tiroides	Se realiza por Inmunoensayo, en el analizador automatico de inmunoanálisis IMMULITE	Cuantitativa ordinal	ng/dl

			2000, aleatorio continuo que realiza ensayos inmunológicos quimioluminisc entes, con muestra de plasma de 20 µlt a 500 µlt.		
Anticuerpos anti Tiroglobulina	Examen para medir los anticuerpos contra una proteína llamada tiroglobulina, que se encuentra en las células de la tiroides.	ACTG	Se realiza por Inmunoensayo, en el analizador automatico de inmunoanálisis IMMULITE 2000, aleatorio continuo que realiza ensayos inmunológicos quimioluminisc entes, con muestra de plasma de 20 µlt a 500 µlt.	Cuantitativa ordinal	ng/dl

CALCULO DE LA MUESTRA

Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo, transversal el tamaño de muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer Papilar de Tiroides tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 a 2015.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad, tiroglobulina); mientras que para las variables categóricas se obtendrán proporciones (sexo, variedad histológica, resección quirúrgica, presencia de metástasis).

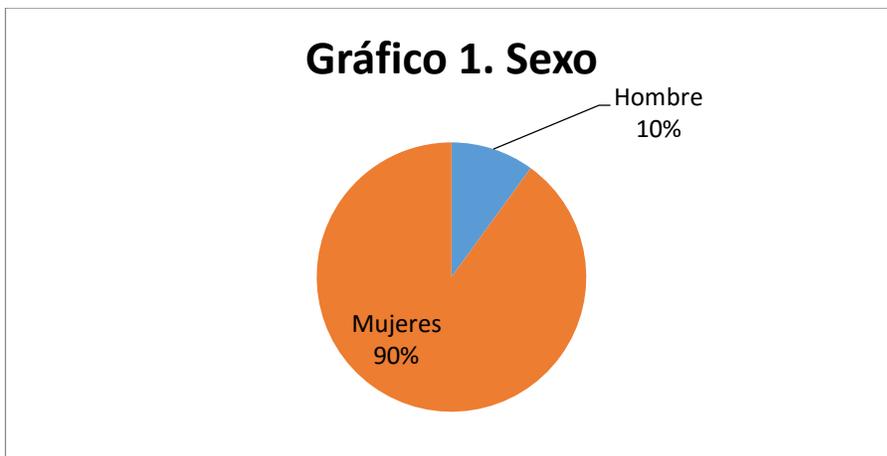
FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales.

RESULTADOS

Se revisaron 42 expedientes, de los cuales solo 10 fueron de pacientes con carcinoma papilar de tiroides, la mediana de edad al diagnóstico fue de 163.7 meses (13.6 años) con un mínimo de 118 meses y un máximo de 206.

El 90% de la muestra fueron de sexo femenino y 10% de sexo masculino. (Gráfico 1)



En el 90% de los casos el diagnóstico se realizó mediante BAAF, solo un paciente (10%) se sometió a resección quirúrgica para el diagnóstico. El 100% de los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total como parte del tratamiento, así como Iodo 131. La mediana de la dosis de mci fue de 147 con un mínimo de 100 y un máximo de 200

De los pacientes con Carcinoma Papilar de tiroides se encontró que el 30% tenía variedad folicular (n=3) y el 70% variedad papilar clásica (n=7).

El 40% de los pacientes tuvieron anticuerpos anti tiroglobulina positivos al momento del diagnóstico. El 50% de los pacientes tienen una tiroglobulina positiva de los cuales el 80% se realizó con TSH estimulada posterior al tratamiento.

La mediana de los estudios de laboratorio se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio				
Estudio	Mediana	Intervalo Intercuartilar	Mínimo	Máximo
Tiroglobulina	56.93	81	0.2	257
TSH	44.01	68.3	0.98	75
ACTG	767.5	1538.35	0	3000

50% presentaron invasión capsular al diagnóstico. Y el 100% de los pacientes tuvieron metástasis, los sitios en los que se presentaron fueron: Tejidos blandos 40%, Pulmón 30%, Mediastino 20% y ganglionar 100% de los cuales en 4 pacientes se presentaron en menos de 5 ganglios y en 6 en más de 5.

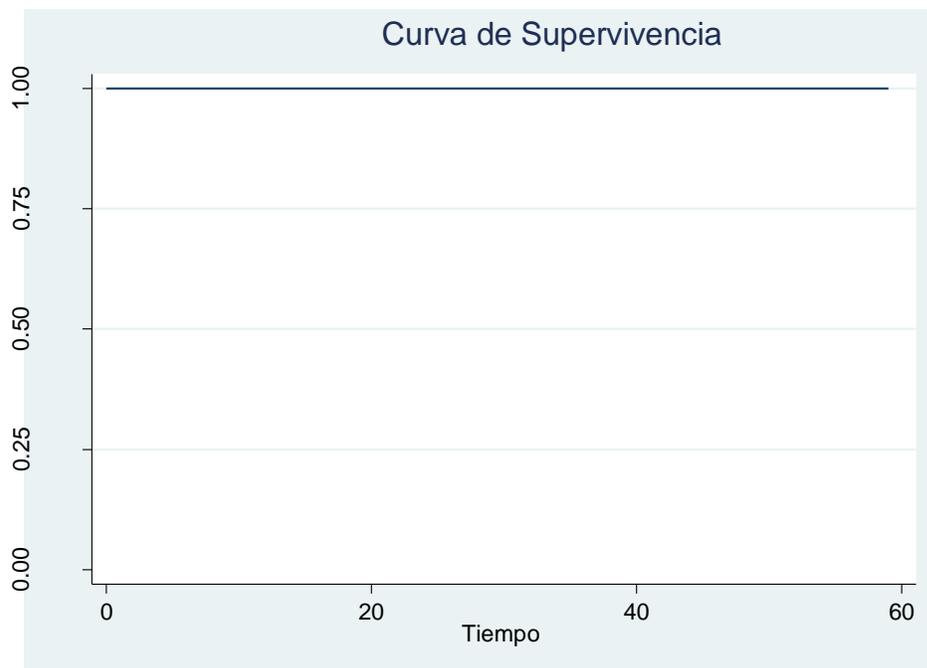
El 60% de los pacientes (n=6) se presentaron con un riesgo intermedio y 40% (n=4) como alto riesgo. Los estudios de imagen para el seguimiento de los pacientes fueron gamagrama tiroideo, ultrasonido y tomografía. En el primer seguimiento, se encontró un resultado positivo todavía en 50% de los pacientes, sin embargo en el último seguimiento, todos los estudios fueron negativos para presencia de enfermedad persistente.

En el cuadro 2, se presentan la mediana de tiroglobulina y TSH de los pacientes en seguimiento a 6 y 12 meses.

Cuadro 2. Estudios de laboratorio				
Estudio	Mediana	Intervalo Intercuartilar	Mínimo	Máximo
Tiroglobulina 6 meses después	60.21	52.8	0.04	300
TSH 6 meses	11.40	1.41	0.01	75
Tiroglobulina a los 12 meses	0.08	0.22	0.004	0.25
TSH a los 12 meses	1	0	1	1

El 100% de los pacientes se encuentran vivos sin presencia de actividad tumoral. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Supervivencia de los pacientes con Carcinoma Papilar de Tiroides.



Se puede observar que los valores de tiroglobulina llegan a ser negativos.

Cuadro 3. Valores de tiroglobulina.

Paciente	1° mg/dl	2° mg/dl	3° mg/dl
1	1,5	0,2	0,2
2	205	35,2	2,2
3	1,4	53	1,2
4	82,4	197	0,2
5	0,8	0,04	0,02
6	15,9	15,9	0,2
7	2,41	0,4	0,2
8	257	300	0
9	2,7	0,2	20
10	0,2	0,2	0

DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de las características y la evolución del carcinoma papilar de tiroides en pacientes pediátricos. Se sabe por principio que el tratamiento es más agresivo mientras la enfermedad lo sea, por lo que la estadificación clinicopatológica es de lo más importante. Dentro del carcinoma papilar de tiroides existen la variante clásica, folicular, de células altas, esclerosante y oxífilas, los últimos son los más raros y más agresivos. Entre las variante clásica y folicular no existe diferencia en la clasificación ni en el tratamiento ya que no se ha encontrado diferencia en cuanto a la evolución y pronóstico.

De los pacientes estudiados se encontró que la variedad papilar clásica es la más frecuente en 70% y le sigue la folicular en 30%, acorde a las diferentes series reportadas. A todos los pacientes por sus características clínicas y patológicas se les realizó tiroidectomía total lo que permite identificar adecuadamente el riesgo y mejorar la afinidad a yodo 131 con toma previa de tiroglobulina sérica y valorar adecuadamente la persistencia o remisión de la enfermedad.

En cuanto a lo reportado en la literatura encontramos que en nuestra población no existe detección oportuna por lo que es nula la presencia de microcarcinomas, lo que modifica el tratamiento en relación a los indicado por las guías actuales. Nuestro estudio confirma que el carcinoma papilar de tiroides tiene un buen pronóstico en la mayoría de los casos sin embargo en niños la presentación es de manera más agresiva, con presencia de metástasis en el 100% de los pacientes, dentro de las cuales se encuentra el mismo porcentaje de metástasis ganglionares y a distancia (30% pulmonares y 20% mediastinales). En ninguno de los casos se encontraron pacientes de bajo riesgo, el 60% de

la población tienen riesgo intermedio y el 40% riesgo alto, por lo que todos requirieron de tratamiento con tiroidectomía total y ablación con yodo.

La muerte como consecuencia de carcinoma papilar de tiroides es excepcional ya que ninguno de nuestros pacientes falleció durante el seguimiento, sin embargo hay persistencia de la enfermedad en el 1% de nuestra población posterior al tratamiento convencional, con una supervivencia del 100% hasta la última consulta. Los valores de tiroglobulina se negativizan con el tiempo, sin embargo no se puede analizar el cambio ya que 30% de los pacientes presentaban anticuerpos antitiroglobulina al diagnóstico y el 20% requirió una segunda dosis de yodo 131.

Existen diferentes limitantes en el presente estudio. En nuestra institución existen 39 expedientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, solamente se incluyeron 10 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Varios expedientes no se encontraban presentes en el archivo por estar en digitalización y algunos otros no cumplían con el seguimiento adecuado y había presencia de anticuerpos antitiroglobulina lo cual no permite el análisis de tiroglobulina adecuado ni sus cambios en el tiempo. El estudio de seguimiento por imagen que se realizó fue el gammagrama, pero también se ha hecho el seguimiento solamente con ultrasonido o tomografía ya que no contamos con gammagrama en nuestra institución en los últimos años.

CONCLUSIONES

El carcinoma diferenciado de tiroides es raro en niños, con una incidencia de 1/100,000 y representa hasta el 95% de todos los casos de cáncer de tiroides en niños, típicamente se presenta con metástasis ganglionares y puede ser recurrente. La evidencia ha demostrado que entre más extensa es la cirugía se asocia con menor riesgo de recurrencia así como una dosis de yodo 131 aplicada adecuadamente sin riesgo de neoplasias secundarias. Se puede concluir que aunque la presentación es más agresiva en niños la presentación y supervivencia en nuestra población son de buen pronóstico con remisión de la enfermedad en 90% con el seguimiento instaurado. Por lo que se recomienda de acuerdo a la literatura se debe mantener los niveles de Tiroglobulina menores a 1 ng/dl, y realizar tiroidectomía total o casi total de acuerdo a la presentación de la enfermedad y evitar la recurrencia o persistencia.

En un futuro se requiere de realizar estudios dirigidos al seguimiento de los pacientes en donde no se requiera realizar un gammagrama completo seriado para su seguimiento, y reducir el riesgo de complicaciones y segundas neoplasias. También es necesario contar con el estudio genético que diferencie a los pacientes adultos y niños así como algún marcador específico y estadificación que

permita predecir el curso de la enfermedad mejor como cuál es el valor óptimo de TSH en pacientes con uso de levotiroxina, el uso de TSHrh, en niños con carcinoma papilar de tiroides y el intervalo de medición de tiroglobulina.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio seguirá los principios en acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), de la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975), enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad. Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fima Lifshitz, Pediatric Endocrinology, Thyroid tumors in Children, Volume 2, University of Miami, Miami Florida, USA, pp 455- 469.
2. Dinauer, MD, Gary L. Francis, MD, PhD, Thyroid Cancer in Children, Endocrinol Metab Clin N Am, 36 (2007) 779-806.
3. J. Lary Jameson, Leslie. J. de Groot, Endocrinology Adult and Pediatric, Volume II, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, pp 1601- 1628
4. Gary L. Francis, M.D., Ph.D, Steven G. Waguespack, M.D, et. al ATA Guidelines for Pediatric Thyroid Nodules and Cancer 2015, pp 1-95.
5. Neiva, Mesquitaet. al, Thyroid carcinoma in children and adolescents: A retrospective review Endocrinol Nutr. 2012;59(2):105---108

6. Dinauer, Gary L, Francis, Thyroid cancer in children, *Endocrinol Metab Clin N Am.* 36 (2007) 779–806
7. Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Boudina M, Georgiou E, Drimonitis A, Raptou E, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents, Presentation, clinical course, and outcome of therapy in 23 children and adolescents in Northern Greece. *Hormones.* 2005;4:213-220
8. SEER. Surveillance, epidemiology and end results. nih.gov. 2002.
9. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, et al. Carcinoma of the thyroid in children: a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10(6):561–8.
10. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México: Mortalidad y Morbilidad 2002
11. Pacini F.: The thyroid. *Eur J Nucl Med.* 2002; 29(suppl.2):S492-S496
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109–42.
13. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well differentiated non-medullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12(8):683–702.
14. R.J. Whitley, K.B. Ain, Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma *Clin Lab Med* 24 (2004) 29–47
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics. 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
16. Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4092–7.
17. Wang L, Robbins R, Feldman E, et al. Management of low measurable thyroglobulin (Tg) levels in thyroid cancer survivors who have negative whole body scans. Paper presented at the 76th Annual Meeting American Thyroid Association, Vancouver (BC), September 30–October 1, 2004.
18. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3668–73.

19. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1490–8.
20. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, et al. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12(1):37–43.
21. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, Tuttle RM 2004, Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **89**:6010-6016.
22. Rickees, Mazzaferri, et. al, The treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Emphasis on surgical Approach and radioactive Iodine Therapy, *Endocrine Reviews*, December 2011, 32 (6):798-826