



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO S XXI
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARVO
SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"**

**"PREVALENCIA DE SEGUNDOS PRIMARIOS MALIGNOS
EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE
TIROIDES EN POBLACION DEL HE CMN SXXI"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
DR. ERNESTO ESCAMILLA DIEGO

TUTORES DE TESIS:
DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA
M EN C. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA A 28 DE FEBRERO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

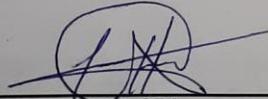
**"PREVALENCIA DE SEGUNDOS PRIMARIOS MALINGOS EN PACIENTES
CON CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN POBLACION DE HE CMN
SXXI IMSS"**



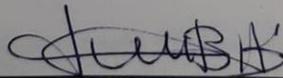
**M. EN C.
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



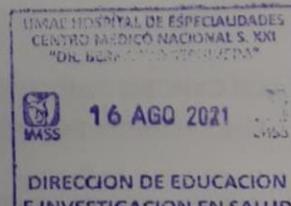
**M. EN C.
GUADALUPE VARGAS ORTEGA**
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DOCTORA
IRMA HERNANDEZ GARCIA**
TUTOR PRINCIPAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**M. EN C.
DRA. JOSEFINA LOURDES BALAZAR HERNANDEZ**
CO-TUTORA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN CON DICTAMEN APROBADO

6/7/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Y SERVICIOS ESPECIALIZADOS, CENTRO MÉDICO NACIONAL, 43000 XIC

Registro COPEMIS 17 CE 09 015 034

Registro CONSIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CES 023 2037082

FECHA Martes, 06 de Julio de 2021

Dra. Irma Hernández García

PRESENTE

Tengo el agrado de informarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE SEGUNDOS PRIMARIOS MALIGNOS EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN POBLACIÓN DE HE CMN SXXI, IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-123

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

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Francisco García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso:

IMSS

SERVICIO DE PRESTACIONES MÉDICAS

AGRADECIMIENTOS

“A mis padres, maestros, pacientes y ejemplos”

DEDICATORIAS

J Guadalupe Escamilla González

ÍNDICE

TÍTULO	Página
Tabla de abreviaturas	5
Resumen	6
Datos de los investigadores	7
Marco Teórico	8-11
Planteamiento del problema	12
Pregunta de Investigación	12
Justificación	13
Hipótesis de Investigación	13
Objetivos	13
Pacientes y métodos	14
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	15
Descripción de variables	16
Metodología	17
Análisis estadístico	18
Cálculo de la muestra	19
Factibilidad	20
Aspectos éticos	20
Resultados	21-23
Discusión	23
Conclusiones	23
Referencias	24-26
Anexos	27-28

Abreviaturas

CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CDT	Cáncer Diferenciado de Tiroides
CPT	Cáncer papilar de tiroides
CMN	Centro Médico Nacional
Clasificación TNM	Clasificación tumor, ganglios, metástasis
EU	Estados Unidos
¹³¹ I	Yodo 131
IC	Intervalo de confianza
mCi	Milicurios
SPM	Segundos primarios ,malignos
RR	Riesgo relativo

Resumen

Antecedentes: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuentemente diagnosticada. Su detección oportuna aumenta la esperanza de vida de los afectados, sin embargo, durante el seguimiento de los pacientes, se ha reportado la presencia de segundas neoplasias primarias (SPM). Los principales SPM asociados a CDT en diferentes partes del mundo son mama, colon y neoplasias hematológicas; en nuestra población no existen estudios para identificar los tipos de SPM más frecuentes y su prevalencia.

Objetivo: Estimar la prevalencia de segundos primarios malignos en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo. Establecer la asociación entre el subtipo de CDT y tipo de SPM.

Material y métodos: Se incluyeron 238 pacientes, 91.0% (n=213) mujeres, con CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo en seguimiento en la clínica de cáncer de tiroides. Se recabaron datos del expediente clínico sobre la presencia de SPM, estatus de actividad, tiempo de evolución y estadio clínico.

Resultados: Se encontró una prevalencia de SPM de 9.0% en pacientes con CDT, el análisis de asociación con dosis de radioyodo no mostró diferencias estadísticamente significativas en la aparición de SPM. El SPM más frecuente fue el cáncer de mama en 52.4%. Se encontró una asociación entre el tipo de CDT y SPM ($r=0.46$; $p=0.035$). No se encontró una asociación entre la dosis de ^{131}I administrada y la presencia de SPM.

Conclusiones: Las SPM no son infrecuentes en CDT, las de mayor frecuencia son cáncer de mama, próstata y colorrectal, la administración terapéutica ^{131}I , no se asoció con un incremento en el riesgo de SPM.

Datos del alumno

DR. ERNESTO ESCAMILLA DIEGO

Médico residente de cuarto año del curso de especialización en endocrinología, Hospital de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Correo electrónico: ernesto.tone@gmail.com

Matrícula: 97207642

Teléfono: 5556276900 ext 21551

DATOS DE LOS INVESTIGADORES

DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

Médico adscrito al servicio de endocrinología, Hospital de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Especialista en Endocrinología

Investigador asociado B

Correo electrónico: irmah4679@gmail.com

Matrícula: 10456708

Teléfono: 5556276900 ext 21551

DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

Médico adscrito al servicio de endocrinología, Hospital de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Investigador asociado: Nivel A

Especialista en Endocrinología

Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1

Correo electrónico: ludab_2@hotmail.com

Matrícula: 98385549

Teléfono: 5556276900 ext 21551

MARCO TEÓRICO

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia maligna endocrina más frecuente. Representa 1.0-1.5 % de los nuevos casos de cáncer diagnosticados ¹ y su incidencia se ha incrementado en las últimas cinco décadas en todos los continentes, excepto en África probablemente por detección insuficiente. El incremento en la incidencia se ha reportado con un cambio anual porcentual de 2.4% de 1980 a 1997 y de 6.6% de 1997 a 2009 ². Se trata del quinto cáncer más frecuente en mujeres en Estados Unidos (EU) y el segundo en Italia en mujeres menores de 45 años³. El incremento se explica principalmente por la detección incidental de tumores pequeños en estudios de imagen generalmente por ultrasonido y también por el incremento en la esperanza de vida ⁴. Aunque la incidencia de cáncer de tiroides va en aumento, la tasa mortalidad se mantiene sin cambios significativos pasando de 0.4 por 100 000 habitantes en 1997 a 0.56 por 100 000 habitantes en 2013 en Estados Unidos ² y de 0.94/100 000 habitantes de 2002 a 0.94 por 100 000 habitantes en 2012 en mujeres de Italia ⁵. Esto se atribuye a un diagnóstico más temprano y tratamientos oportunos como la tiroidectomía y el yodo radiactivo ^{131I} (^{131I}).

Más del 90% de los casos de CDT corresponden a cáncer papilar y carcinoma folicular, los cuales tienen en general un buen pronóstico y rara vez son causa de muerte. En cambio el cáncer pobremente diferenciado y el anaplásico son tumores raros (1-2%) con una conducta agresiva ⁶.

El tratamiento quirúrgico es un importante elemento del abordaje multifacético del CDT. La aplicación de ^{131I} posterior a la tiroidectomía tiene como objetivo destruir el tejido microscópico residual lo que brinda beneficios como: permitir la estadificación inicial, facilitar el seguimiento, disminuye la recurrencia y mejora la sobrevida libre de enfermedad

y sobrevida libre de progresión, estas últimas especialmente en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

La sobrevida específica por enfermedad usando el sistema de estratificación TNM 8 ed, se ha reportado para los estadios I y II del 95-100%, mientras que para los estadios avanzados, se reduce del 50 al 75%.

El incremento en la incidencia de tumores diferenciados intratiroideos de bajo riesgo de recurrencia y baja tasa de mortalidad conlleva a un buen pronóstico. Al prolongarse la esperanza de vida aumenta la probabilidad de desarrollar segundos primarios malignos, especialmente después del tratamiento con ¹³¹I.

El estudio más grande respecto a SPM en CDT fue publicado en 2002 por Rubino ⁷, incluyó 6,841 pacientes de CDT diagnosticados de 1934 a 1995 de los cuales 17% fueron tratados con radioterapia externa y 62% recibió ¹³¹I, el intervalo promedio entre el diagnóstico de cáncer de tiroides y SPM fue de 15 años, con una edad promedio de diagnóstico de 64 años. En total 576 pacientes fueron diagnosticados con SPM es decir 8.41% con un riesgo incrementado de cáncer 27% (95% IC 15-40), principalmente neoplasias malignas de tubo digestivo, huesos y tejidos blandos, otros menos comunes fueron melanoma, riñón y leucemias.

Un estudio realizado por Silva-Vieira ⁸ en el Instituto Portugués de Oncología incluyó 2031 pacientes con una edad promedio de 48 años, de los cuales 77% recibieron ¹³¹I. Del grupo de pacientes que recibieron ¹³¹I reportaron 130/1570 (6.9%) casos con SPM y en los que no recibieron ¹³¹I 22/461 (4.8%), el más común fue cáncer de mama (31%) seguido del genitourinario (18%) y gastrointestinal (18%). Se encontró una asociación entre los SPM y el uso de ¹³¹I estadísticamente significativo con dosis mayores a 200 mCi.

Otro estudio realizado en Turquía por Karakose ⁹, incluyó 1196 pacientes con cáncer de tiroides de los cuales 82.4% eran mujeres y 17.6% hombres con una media de seguimiento de 5.2 años, en su cohorte 70 (5.8%) pacientes presentaron un SPM, el más común fue cáncer de mama, seguida de cáncer de piel, pulmón, colon y renal.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Chi Yun Yo, que incluyó 17 estudios (3 revisiones sistemáticas y 14 artículos originales), de los cuales 10 reportaron tasas de SPM en CDT de acuerdo con el estatus de ¹³¹I, el porcentaje de pacientes con CDT que reportaron SPM fue variable de 2.5 a 12% . El riesgo de SPM fue de 0.98 (95% CI 0.76-1.27 p=0.903) con una heterogeneidad elevada de 64.26. El SPM más frecuente reportado fue cáncer de mama y el tratamiento con ¹³¹I no se asoció con este SPM. El riesgo de leucemia fue incrementado en pacientes que recibieron ¹³¹I ¹⁰.

El yodo radiactivo se utiliza tanto para ablación, como tratamiento adyuvante en pacientes con CDT así como para tratar las recidivas y metástasis. Las dosis administradas oscilan entre 30 y 100 mCi para ablación de tejido residual microscópico y entre 150 y 200 mCi para el tratamiento de metástasis a distancia. La irradiación a otros tejidos está en relación con los rayos gamma emitidos por el ¹³¹I concentrados en lecho tiroideo y por los rayos gamma y beta del ¹³¹I circulante o concentrado localmente (vejiga, estómago, glándulas salivales y colon). La dosis de radiación en los distintos órganos depende del radioyodo circulante no concentrado en el tejido residual tiroideo o metástasis, de la concentración local, sobre todo en los tejidos que concentran el ¹³¹I (glándulas salivales), de la liberación de metabolitos del tejido tiroideo residual o tumoral unidos orgánicamente al yodo y de la radiación recibida a través de órganos vecinos que concentren ¹³¹I. Se ha estimado la dosis de radiación recibida en varios órganos como médula ósea, mama y gónadas,

comprobándose como ésta se incrementa a medida que aumenta la captación del tumor, ya que la principal fuente de radiación de estos órganos es la liberación de compuestos orgánicos del ¹³¹I. La radiación recibida en vejiga, estómago y glándulas salivales es generalmente 10 veces más elevada que en otros órganos.

Con respecto a la generación de neoplasias malignas tras la aplicación de radioyodo utilizado en el tratamiento del cáncer de tiroides, hay varios estudios que la evalúan. En 1986¹³, Edmons describió en Inglaterra a un grupo de 258 pacientes, con un tiempo medio de seguimiento de 11,5 años, encontrando un aumento significativo en la incidencia de cánceres (RR = 1,43) preferentemente localizados en la vejiga y en la mama, así como de leucemias. En 1991, Hall¹⁴ publicó una serie de 834 pacientes suecos seguidos durante un tiempo medio de 14 años, en los que se encontró un aumento significativo de segunda neoplasia localizada fundamentalmente en glándulas salivales, vejiga, estómago, suprarrenales y riñón. En este estudio, el riesgo de cáncer no aumentó significativamente tras una sola dosis ablativa, sino que lo hace por dosis acumulada, siendo el riesgo más importante (RR = 2,59) en los órganos más irradiados. En 1994, Dottorini ¹⁵ publicó un conjunto de 730 pacientes seguidos en Italia durante una media de 7,4 años, en los que se produjo un aumento significativo del riesgo para tumores en las glándulas salivales y también un aumento no significativo de carcinoma de mama. En 1996, Schlumberger¹⁶ analizó una serie de 1,119 pacientes franceses seguidos durante 10 años de tiempo medio, en los que se produjo un aumento de riesgo de desarrollar carcinoma colorrectal, pero no en otras localizaciones. En general en todos estos estudios se demuestra un aumento global de la frecuencia de cánceres, aunque éste es débil y está relacionado con las dosis más elevadas y las mayores actividades acumuladas de radioyodo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer diferenciado tiroideo es la neoplasia de origen endocrino más común, su variante más frecuente la papilar suele ser indolente con sobrevida a 10 años mayor a 95%, y debido al incremento en su incidencia en los últimos años y disminución en su mortalidad resulta importante estudiar la presencia de otros tipos de segundos primarios en pacientes con cáncer de tiroides. Además, no se cuenta con información de segundos primarios malignos en México. Y no hay suficientes estudios que evalúan el riesgo a largo plazo de segundas neoplasias después del tratamiento con radioyodo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

- ¿Cuál es la prevalencia de segundos primarios malignos en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total y radioyodo?

Preguntas secundarias

- ¿Cuál es el SPM más frecuente en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo?
- ¿Cuál es la asociación entre el tipo de CDT y los tipos de SPM?
- ¿Existen diferencias en los tipos de SPM de acuerdo al tipo de CDT?

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de cáncer de tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 600 pacientes que son tratados de manera sistemática y que llevan seguimiento periódico de forma estructurada con estudios de laboratorio y paraclínicos para la detección y tratamiento oportunos de recurrencia de la enfermedad. A pesar de la evidencia reportada de SPM en algunas cohortes, no existe información en nuestra población. El conocer la prevalencia de SPM en pacientes con cáncer de tiroides permitirá establecer protocolos en la identificación temprana de estas neoplasias que se presentan durante los años de seguimiento de estos individuos. Y con ello derivar de forma oportuna para su tratamiento con los especialistas correspondientes y favorecer un mejor pronóstico.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La prevalencia de segundos primarios malignos en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total y radioyodo es mayor a 6.9 %

OBJETIVOS

Objetivo general

- Estimar la prevalencia de segundos primarios malignos en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo.

Objetivos secundarios

- Describir cual es el SPM más frecuente en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo
- Evaluar la asociación entre el tipo de CDT y los tipos de SPM
- Evaluar las diferencias en los tipos de SPM de acuerdo con el tipo de CDT

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 238 pacientes, de los cuales 91% (n=213) fueron mujeres. Todos los pacientes tenían diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides diagnosticado y manejado en la clínica de cáncer de tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional siglo XXI.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Por finalidad del estudio: Analítico
- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo con la medición de variables en la secuencia del tiempo: Transversal
- De acuerdo con la cronología: Transversal
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.

Universo de trabajo. Se incluyeron pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de cáncer de tiroides.

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años con CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo en seguimiento en la clínica de cáncer de tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Población de estudio. Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, que tienen seguimiento en nuestro servicio y cuentan con el diagnóstico de CDT tratados con tiroidectomía y radioyodo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años. Diagnóstico de CDT, tratados con cirugía y radioyodo.
- Pacientes que cuenten con estudio histopatológico del CDT. Que están en seguimiento activo por el servicio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnósticos de neoplasias malignas previas al diagnóstico de CDT. Pacientes con cirrosis hepática por virus de hepatitis, e infección por VIH u otra patología que predisponga a cáncer.
- Que el paciente no firme consentimiento informado.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que no deseen continuar en el estudio.

- Pacientes que no hayan presentado otros tipos de cáncer previo al diagnóstico de cáncer de tiroides.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se realizó un análisis de los datos demográficos del paciente, edad, sexo, índice de masa corporal, así como factores de riesgo previos para desarrollo de neoplasias como tabaquismo, administración previa de I-131. En todos los pacientes con CDT se confirmó la enfermedad con el reporte histopatológico de la tiroides..

Resumen de las variables del estudio

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Años	Cuantitativa
Sexo	Género al que pertenece el paciente	Masculino/Femenino	Nominal
Índice de masa corporal	Peso dividido entre altura al cuadrado	Kg/m ²	Cuantitativa
Tipo de cáncer de tiroides	Variable histopatológica	Variedad celular	Nominal

Tipo de segunda neoplasia maligna	Variable histopatológica	Variedad celular	Nominal
Terapia de radioyodo	Cantidad de I-131 administrada	Milicuries (mCi)	Cuantitativa

METODOLOGÍA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con CDT. En el estudio se estudiará una cohorte de pacientes con cáncer de tiroides que se encuentran en seguimiento. Se incluyeron 238 pacientes consecutivos que hayan sido diagnosticados con cáncer de tiroides. Se llevará a cabo en el departamento de endocrinología del Hospital de especialidades CMN S XXI del IMSS. Se trata de un estudio llevado a cabo en un único centro de investigación.

La clínica de cáncer de tiroides cuenta con bases de datos desde el año 2000, de pacientes con este padecimiento. El procedimiento del estudio consistió en recabar información del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides con denominación CIE10 C73, tanto del expediente físico como del expediente electrónico con el fin de obtener información acerca de su diagnóstico, tipo de tumor, riesgo de recurrencia de acuerdo a la Asociación Americana de Tiroides, (ATA). estadio TNM, tratamiento quirúrgico y con ¹³¹I, seguimiento, evolución y estado al último seguimiento,, de la misma forma se obtuvo la información de los pacientes con diagnóstico confirmado de un SPM, el tipo de tumor el tiempo de desarrollo posterior al diagnóstico de cáncer de tiroides, estadio TNM y estatus de actividad al último seguimiento.

Los pacientes de la clínica de cáncer de tiroides tienen un promedio de 10 a 20 años de seguimiento. En cada consulta se interrogan síntomas sugestivos de actividad tumoral del CDT, así como aquellos sospechosos de un segundo primario tales como pérdida de peso, nódulo mamario, adenopatías, síntomas gastrointestinales, síntomas obstructivos de la vía urinaria, fiebre entre otros. Aunado a la evaluación periódica con estudios de laboratorio y gabinete. En caso de sospecha se solicitaron estudios específicos y se derivó al paciente con el especialista correspondiente. Una vez confirmado el diagnóstico del SPM se revisó el expediente electrónico para verificar el diagnóstico preciso a través del reporte histopatológico, así como el tratamiento y evolución de cada caso.

A los pacientes que no acudieron a sus citas se les llamó vía telefónica para reanudar el seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron como media, \pm DE, o mediana (rangos intercuartílicos) 25-75 de acuerdo con la distribución de los datos. Se utilizó prueba de Shapiro-Wilk para estimar la distribución de los datos. Para comparar frecuencias y proporciones se utilizó prueba de Chi-cuadrada y/o Fisher según valor en Casillas. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó prueba U de Mann-Whitney y/o Wilcoxon o prueba T de acuerdo a distribución de datos; se establecerá un valor p menor a 0.05 como significancia estadística. Se utilizó STATA v.21 y SPSS v.13 como paquetes estadísticos.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el software Stata versión 19. Se realizó el cálculo utilizando un margen de error alfa de 5% con un intervalo de confianza del 95%, con un poder de 0.9, p alteran de 0.064 que corresponde a la prevalencia reportada por Silva-Viera, con lo cual se obtuvo un tamaño de muestra de 328 pacientes.

FACTIBILIDAD

En el servicio de endocrinología contamos con la clínica de cáncer de tiroides que tiene más de 600 pacientes en seguimiento. Asimismo, contamos con una base de datos actualizada y el expediente electrónico. Contamos con la infraestructura, personal capacitado en el manejo del paciente con CDT y en investigación incluyendo médicos adscritos como residentes, además de los métodos para detección de SPM por un equipo multidisciplinario

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, incluyendo las últimas enmiendas. Priorizando en los principios de moralidad y científicos. Este estudio se llevó a cabo por personal calificado. Con objetivos dirigidos a la importancia de detectar el riesgo de SPM en este grupo de pacientes, promoviendo los beneficios hacia el sujeto.

El protocolo se llevó a cabo siguiendo las normas institucionales en materia de investigación científica y con la aprobación del comité institucional de ética e investigación.

Por su diseño no afectó la integridad física ni mental de ningún participante, este estudio no requiere consentimiento informado, toda la información de los pacientes generada en el protocolo fué manejada con confidencialidad.

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud artículo 17, este estudio se considera sin riesgo para el sujeto de investigación ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Los beneficios del estudio fueron principalmente científicos y orientados a la práctica clínica ya que con ellos se permitirá optimizar los protocolos de atención integral al paciente con cáncer de tiroides para mejorar su pronóstico. Este estudio proporciona un mayor beneficio para el pronóstico del paciente sobre el riesgo que conlleva.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 238 pacientes con diagnósticos de CDT, de los cuales 91% fueron mujeres (n=213). La mediana de la edad al diagnóstico del CDT fue de 55 años (RIC 46-62). Los tipos de CDT y variantes identificadas se describen en la tabla 1. La mediana de la dosis de ¹³¹I fue de 150 mCi (RIC 150-300 mCi). De la población estudiada, el 8.1% (n=19) tuvieron antecedente familiar de cáncer de tiroides y 36.3% (n=85) antecedente familiar de otro tipo de cáncer.

Tabla 1. Tipos de cáncer diferenciado de tiroides y variantes reportadas en la población (n=238)

Tipo de CDT y variantes	%	n=238
CPT clásico	74.8	175
CPT variante folicular	17.9	42
CPT variante células altas	1.7	4
Cáncer folicular	5.6	13

CDT: cáncer diferenciado de tiroides. CPT: cáncer papilar de tiroides.

Segundos Primarios Malignos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Se encontró una prevalencia de SPM de 9.0% (n=21). La mediana de edad en los pacientes con SPM fue de 55 años (RIC 46-62 años); el 81% (n=17) fueron mujeres, 23.8% (n=5) tuvo antecedente familiar de cáncer no tiroideo y 4.8% (n=1) refirió antecedente familiar de CDT.

El tiempo entre el diagnóstico de CDT y la presentación de SPM fue de 60 meses (RIC 36-72). La dosis de ¹³¹I acumulada para el CDT en pacientes con SPM fue de 150 mCi (RIC 150-300 mCi), misma que la observada en pacientes sin SPM. Los tipos de SPM encontrados se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Tipos de segundos primarios malignos detectados en la población con CDT.

Tipo de SPM	100 %	n=21
Mama	52.4%	11

Testicular	9.5%	2
Colorrectal	9.5%	2
Próstata	9.5%	2
Ovárico	4.8%	1
Cervicouterino	4.8%	1
Oligodendroglioma	4.8%	1
Gástrico	4.8%	1

SPM: segundos primarios malignos

El estatus del SPM fue activo en 81% (n=17) y curado en 14.3% (n=3); un paciente se encontró en evaluación de status durante el análisis de este estudio. De los diferentes tipos de cáncer denominados como SPM, el estadio TNM se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Estadio TNM de los tipos de cáncer presentados como segundos primarios malignos.

Estadio TNM	%	n=
-------------	---	----

I	14.3	3
II	14.3	3
III	47.6	10
IV	23.8	5

De acuerdo al tipo histopatológico de CDT, en el grupo con CPT, el 66.7% (n=10) tuvo cáncer de mama y 13.7% (n=2) tuvo cáncer de próstata. En el grupo de CPT de células altas, dos pacientes tuvieron cáncer de colon y un paciente cáncer gástrico. En los pacientes con carcinoma folicular, se encontró un paciente con cáncer cervicouterino, una paciente con cáncer de mama y un paciente con cáncer testicular.

En el análisis bivariado, se evidenció una correlación positiva entre el tipo de CDT y el tipo de SPM ($r=0.46$; $p=0.035$). El análisis de correlación no mostró asociación entre la dosis de ^{131}I administrada ($p=0.86$), edad ($p=0.86$), género ($p=0.4$) o estatus del SPM ($p=0.49$).

DISCUSIÓN

El CDT es la neoplasia maligna endocrina más frecuente ¹, el cual ha mostrado un incremento en su incidencia debido a la detección incidental de tumores pequeños a través de estudios de imagen ⁴. A pesar del aumento de su incidencia, la tasa de mortalidad se ha mantenido estable, esto relacionado con el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno. El tipo histológico más prevalente en CDT es el CPT ⁶, siendo menos frecuente el carcinoma folicular. La detección oportuna de tumores diferenciados intratiroideos y de bajo riesgo ha

permitido la reducción de la mortalidad y el aumento en la esperanza de vida ²⁻⁶. Durante el seguimiento de los pacientes con CDT se ha evidenciado la aparición de neoplasia malignas, denominadas como SPM.

En el presente estudio, evaluamos la prevalencia de SPM en pacientes con CDT así como la asociación de los mismos con la estirpe histopatológica y las características del SMP de acuerdo al tipo de cáncer de tiroides.

La prevalencia de SPM en este estudio fue del 9%, mayor a la propuesta en nuestra hipótesis de investigación (6.9% reportada por Silva-Vieira, et al ⁸), así como por arriba de la estimada en estudios como Rubino, et al ⁷ de 8.4%, Karakose, et al ⁹ de 5.8%, sin embargo, se encontró dentro de los valores descrito en el metaanálisis de Chi Yun Yo, et al¹⁰, con una frecuencia 2.5 a 12%.

En cuanto a la edad de presentación, en nuestro estudio fue de 55 años, la cual fue menor a la reportada de 64 años por Rubino, et al ⁷, sin embargo mayor a la reportada de 48 años por Silva-Vieira, et al ⁸.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de CDT y SPM en nuestro estudio fue de 5 años, menor al reportado de 15 años ^{7,17}, lo cual puede guardar relación al menor tiempo de seguimiento a largo plazo en nuestro estudio.

Con respecto a los tipos de SMP, encontramos una mayor frecuencia de cáncer de mama, seguido del cáncer testicular, colorrectal, próstata, ovárico, cervicouterino, gástrico y del SNC, lo cual concuerda con los hallazgos de Silva-Vieira, et al ⁸, Karakose, et al ⁹, y Chi Yun Yo, et al ¹⁰, donde predominó el hallazgo de cáncer de mama. En comparación con otros estudios, Rubino et al, reportó una mayor frecuencia de neoplasias malignas del tubo

digestivo, huesos y tejidos blandos, otros menos comunes fueron melanoma, riñón y leucemias.

La mayoría de nuestros pacientes se encontró en estadios avanzados del SPM y con datos de actividad, con una baja frecuencia de pacientes curados.

De acuerdo al tipo histopatológico del CDT, observamos una mayor frecuencia de cáncer de mama en pacientes con CDT, incluso, evidenciamos la asociación entre el tipo de CDT y el tipo de SPM, lo cual puede guardar relación al hecho de que el cáncer de tiroides tipo papilar es el más prevalente en la población y afecta predominantemente a mujeres, con una relación 3:1, y a su vez, el cáncer de mama es uno de los cánceres más prevalentes en este género.

En diferentes estudios se ha propuesto la relación entre la dosis de ^{131}I y la presencia de SPM ¹⁴⁻¹⁶, relacionados con la vía de eliminación del radiofármaco en diferentes órganos como vejiga, estómago, glándulas salivales y colon. A diferencia de estos datos, no evidenciamos relación entre la dosis de ^{131}I y la presencia de SPM en nuestro estudio

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio destaca que es el primer reporte de SPM en nuestra población, que muestra la importancia del escrutinio de SPM en los pacientes sobrevivientes de CDT, independientemente del tipo histopatológico. Así mismo, norma el requerimiento de la detección oportuna de cáncer de mama en mujeres con CDT, sobre todo en aquellas con estirpe CPT. Dentro de las limitaciones de nuestro estudio destaca el menor tiempo de seguimiento de los pacientes con respecto a series más grandes, así como un menor número de muestra al calculado durante el desarrollo del protocolo de investigación. Proponemos la realización de estudios a largo plazo , con la subsecuente

instauración de programas de detección de cáncer primario durante el seguimiento del paciente con CDT.

CONCLUSIONES

La prevalencia de SPM en pacientes con CDT fue de 9.0%, la cual es mayor a la esperada en nuestro estudio. La mayoría de los pacientes fueron mujeres, siendo el cáncer de mama el tipo de SPM más frecuente, con una mayor frecuencia entre pacientes con CPT y la asociación positiva entre el tipo de CDT y el tipo de SPM. Con base en los resultados, resulta indispensable la detección oportuna de cáncer primario durante el seguimiento de pacientes con CDT, lo cual permitirá la optimización de los recursos en materia de salud y mejoría del pronóstico del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology*, 2013, 965212.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA . (2010). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018 *A cancer Journal for Clinicians*; 2010, 227
4. Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. *Lancet (London, England)*, 388(10061), 2783–2795.
5. Dal Maso, L., Panato, C., Franceschi, S., Serraino, D., Buzzoni, C., Busco, S., Ferretti, S., Torrìsi, A., Falcini, F., Zorzi, M., Cirilli, C., Mazzucco, W., Magoni, M., Collarile, P., PannoZZo, F., CaiaZZo, A. L., Russo, A. G., Gili, A., Caldarella, A., Zanetti, R., ... for AIRTUM working group (2018). The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 94, 6–15.
6. Sherman S. I. (2003). Thyroid carcinoma. *Lancet (London, England)*, 361(9356), 501–511.
7. Rubino, C., de Vathaire, F., Dottorini, M. E., Hall, P., Schvartz, C., Couette, J. E., Dondon, M. G., Abbas, M. T., Langlois, C., & Schlumberger, M. (2003). Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *British journal of cancer*, 89(9), 1638–1644.8. Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S, et al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? *Thyroid* 2017; 27(8):1068-1076.
9. Karaköse, M., Çordan, İ., Can, M., Kocabaş, M., Kulaksızoğlu, M., & Karakurt, F. (2019). Incidence of second primary malignancies in patients with thyroid cancer in the Turkish

population. *Turkish journal of medical sciences*, 49(5), 1529–1533. <https://doi.org/10.3906/sag-1903-10410>. Yu CY, Saeed O, Goldberg AS, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Subsequent Malignant Neoplasm Risk After Radioactive Iodine Treatment of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018; 28(12):1662-1673.

11. Tubiana M. (2009). Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91(1), 4–3.12. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017; 4;317(13):1338-1348.

13. Edmonds, C. J., & Smith, T. (1986). The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *The British journal of radiology*, 59(697), 45–51.

14.- Hall, P., Holm, L. E., Lundell, G., Bjelkengren, G., Larsson, L. G., Lindberg, S., Tennvall, J., Wicklund, H., & Boice, J. D., Jr (1991). Cancer risks in thyroid cancer patients. *British journal of cancer*, 64(1), 159–163. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.261>.

15.- Dottorini, M. E., Lomuscio, G., Mazzucchelli, L., Vignati, A., & Colombo, L. (1995). Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 36(1), 21–277.

16.- Schlumberger, M., & De Vathaire, F. (1996). Iode 131: utilisation médicale. Effets cancérigènes et génétiques [131 iodine: medical use. Carcinogenic and genetic effects]. *Annales d'endocrinologie*, 57(3), 166–176.

17.-Sawka, A. M., Thabane, L., Parlea, L., Ibrahim-Zada, I., Tsang, R. W., Brierley, J. D., Straus, S., Ezzat, S., & Goldstein, D. P. (2009). Second primary malignancy risk after

radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis.

Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, 19(5), 451–457.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p>
Nombre del paciente	_____
Edad del paciente:	_____
Fecha del diagnóstico de CDT	_____
Riesgo inicial	_____
Tratamientos aplicados	_____
Dosis acumulada de radioyodo	_____
Respuesta al tratamiento	_____
Antecedente heredofamiliar de cáncer	_____
Antecedente personal de segundo primario maligno	_____
Peso	_____
Talla	_____
	Reporte histopatológico:

Terapia adyuvante aplicada
(Quimioterapia/Radioterapia)

Diagnóstico previo de otra neoplasia, previo a
cáncer diferenciado de tiroides y tiempo de
evolución

Clínica de cáncer de tiroides

Generales

Nombre: _____	Sexo (F) (M)	Edad al dx: _____ años
Afiliación: _____	Operado en HE CMN Si () No.(x) fecha: / /	
Escolaridad/ocupación: _____		Tel: _____

Antecedentes

Historia familiar Ca Tiroides (Si) especificar: _____	(No)
Hist. familiar otros cánceres (Si): _____	(No)
Historia Personal otros cánceres (especificar) (Si): _____	(No)
Enfermedad tiroidea previa (Si): _____	(No)
Exposición a radiación (Si): _____	(No)
Otros relevantes (otros cánceres, nefropatía, hepatopatía, IAM): _____	

Presentación clínica

Tiempo de evolución (meses): _____

Nódulo palpable (Si)	Tamaño: _____ cm	Ganglios palpables (Si) (No) (?)
Nódulo incidental (Si)	(US) (TAC) Otro: _____	Disfonía (no) (si)

BAAF

Material Insuficiente ()	Cáncer Papilar ()	Neoplasia Folicular ()
No se realizó ()	Servicio (Endocrinol) (CCC)	Folio: _____
Descripción: _____		

Estudios iniciales

PFT's Eutiroides ()	Hipotiroides ()	Hipertiroides ()	TSH: _____ μ UI/mL
US preop: (+) (-)	US reporte: _____	Rx tórax: Normal (si)	
Tamaño: _____ cm		Mets: Nodular / Difuso	
Ganglios: (+) (-)		GG (solo hipertiroidismo)	

Cirugía

Fecha: / / Cirujano: _____

Tiroidectomía total/casi total (si) Un tiempo (), Dos tiempos () intervalo: _____ meses.
Resección comp. anterior (si) (no) DSC: _____
Complicaciones: ninguna (), hipocalcemia trans (), hipoparatiroidismo p (), lesión NRL ()

Histopatología: No se cuenta con reporte () Microcarcinoma: lesión única < 1 cm ()

Tamaño tumoral: (1-1.9 cm) (2-3.9 cm) (\geq 4 cm) _____ cm	Enfermedad unilateral () bilateral () Multicéntrica ()
Extensión extratiroidea (si) (no)	Mets ganglionares (si) (no)
Invasión vascular (si) (no)	
Variedad histológica: no agresiva () agresiva () Folio: _____	
No agresiva: variante clásica, patrón folicular Agresiva: Hürtle, céls. altas, esclerosante difuso, insular, etc	
Descripción: _____	

Yodo radioactivo

Fecha: / / Dosis: _____ mci

Rastreo postyodo: no hubo captación ()	Si hubo captación: lecho quirúrgico ()
Litio: (si) (no)	Captación pulmonar () Extrapulmonar ()

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Primer semestre			Segundo semestre			Tercer semestre			Cuarto semestre		
	Mar/ Abr 202 0	May /Jun 202 p	Jul/ Ago 202 0	Sept /Oct 202 0	Nov/ Dic 202 0	Ene/ Feb 202 1	Mar/ Abr 202 1	May /Jun 202 1	Jul/ Ago 202 1	Sept /Oct 202 1	Nov/ Dic 202 1	Ene/ Feb 202 2
Revisión de literatura	X	X	X	X	X	X	X					
Solicitud de autorización a la comisión de investigación en salud (CIS)						X	X	X				
Reclutamiento de pacientes					X	X	X	X				
Revisión de expedientes y recolección de datos					X	X	X	X	X			
Procesamiento de datos y análisis estadístico							X	X	X	X		
Análisis de resultados							X	X	X	X		
Extracción de conclusiones									X	X		
Presentación final del proyecto									X	X	X	
Titulación oportuna									X	X	X	X