



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL TACUBA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO (ISSSTE)

**“Frecuencia de metástasis ganglionares causadas por
microcarcinoma papilar de tiroides en pacientes atendidos en el
Hospital General Tacuba”**

TESIS DE TITULACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTADO POR:
DRA. DAFNE IVONNE MENDOZA TAGLE

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS MANUEL ORTIZ MENDOZA

CIRUGÍA GENERAL, HOSPITAL GENERAL TACUBA

CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE 2019



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.

Frecuencia de metástasis ganglionares causadas por microcarcinoma papilar de tiroides en pacientes atendidos en el Hospital General Tacuba.

1. Resumen:

Introducción: El carcinoma de tiroides es el tumor más frecuente del sistema endócrino y su incidencia ha incrementado en un 310% recientemente (Jemal 2008). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma papilar (CPT), el cual conforma el 80% de los carcinomas de tiroides. El microcarcinoma papilar de tiroides, es el carcinoma que mide menos de 1 cm de diámetro. Los ganglios linfáticos centrales son el primer relevo de metástasis ganglionares y son el sitio más frecuentemente involucrado por el carcinoma papilar de tiroides. La diseminación ganglionar en el microcarcinoma papilar se presentan un 17-64% de los pacientes; se han señalado diversos factores de riesgo para la presencia de metástasis ganglionares: pacientes jóvenes, género masculino, tamaño del tumor (>0.5 cm), multifocalidad, extensión extratiroidea y metástasis ganglionares en el compartimiento lateral. En estudios recientes, se ha demostrado que la presencia de afectación ganglionar se asocia comúnmente con recidiva local y mayor mortalidad. En la literatura usual se indica que el microcarcinoma papilar de tiroides con metástasis ganglionares es una forma poco frecuente. No obstante, en los últimos años se ha visto su incremento, sobre todo en países asiáticos. Finalmente, en México no se han reportado estos casos.

Justificación: Recientemente en el Hospital General Tacuba se han visto casos microcarcinoma papilar de tiroides con metástasis ganglionares, lo que sugiere que parece existir una incidencia superior a lo que se conoce. Por lo cual, decidimos identificar la incidencia real de este padecimiento para establecer protocolos de detección oportuna.

Objetivo: Evaluar la frecuencia de microcarcinoma papilar con metástasis ganglionares.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo

Material y métodos: Pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides; de ellos evaluaremos específicamente a los microcarcinomas papilares de tiroides con metástasis ganglionares atendidos en el Hospital General Tacuba, confirmados por estudio histopatológico.

Cálculo del tamaño de la muestra. Por conveniencia, estudiamos todos los casos de microcarcinoma papilar de tiroides vistos en los últimos 5-8 años.

Aportaciones potenciales del estudio. Con la información de este proyecto, podríamos sugerir medidas para cambiar el protocolo de estudios y manejo de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides.

2. Abreviaturas:

MICROCARCINOMA PAPILAR – MiCP
CARCINOMA PAPILAR – CPT
METÁSTASIS GANGLIONARES – MG
BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA- BAAF
HEMITIROIDECTOMÍA – HT
TIROIDECTOMÍA TOTAL – TT

ULTRASONIDO – USG
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA - TAC

3. Marco teórico:

El cáncer de tiroides cada día se observa con mayor frecuencia y se considera la neoplasia endocrina más común. Actualmente ocupa el noveno lugar en neoplasias malignas y representa el 6.7% de todas las neoplasias en el mundo (Globocan 2018). En el año 2018 se reportó un total de 567 233 casos nuevos de cáncer de tiroides en el mundo (Globocan 2018). Los países en los que con mayor casos detectados son Asia y Europa con un 60% y 13.8% respectivamente. Con más frecuencia se comporta como una enfermedad indolente, aunque puede manifestarse como una neoplasia muy letal, presentando una mortalidad de 0.42 por cada 100 000 habitantes al año a nivel mundial (Globocan 2018).

Según el proyecto Globocan, en 2018 en México ocurrieron 12,122 casos nuevos de cáncer de tiroides, 1934 en hombres y 10,188 en mujeres, representando alrededor de 8.9% de las neoplasias malignas, para una tasa de incidencia ajustada por edad de 8.9 por 100 000 habitantes al año. La misma fuente informó una tasa de mortalidad de 0.65 por 100 000 habitantes al año. La edad de presentación con mayor frecuencia es entre los 25 y 50 años de edad.

El cáncer diferenciado de tiroides es una neoplasia maligna que se desarrolla en las células foliculares de la glándula tiroides, representando el 80% de los tumores. Histológicamente podemos dividir el carcinoma de tiroides bien diferenciado en dos grandes grupos: Carcinoma papilar y carcinoma folicular representando el 80 al 90% y del 10 al 15% respectivamente. (Tabla 1).

Cuadro 22-1. Tipos histológicos del cáncer tiroideo	
Tipo histológico	Porcentaje
Carcinoma papilar convencional	64.7
Carcinoma papilar variante folicular	10.2
Carcinoma papilar variantes de mal pronóstico	5.4
Carcinoma folicular	1.2
Carcinoma de células de Hurtle	1.2
Carcinoma insular	3.0
Carcinoma medular	6.3
Carcinoma anaplásico	6.0
Otros	1.8
Total	100

Fuente: Instituto Nacional de Cancerología.

Entre los factores de riesgo mayormente asociados al desarrollo de esta patología podemos encontrar la exposición, accidental o terapéutica, a radiaciones ionizantes a dosis bajas, aunque se ha visto que sólo el 1.8 a 10% de los expuestos desarrollaron cáncer tiroideo. Otros factores de riesgo incluyen el antecedente familiar de cáncer de tiroides (RR 5.4 con familiar de primer grado), antecedente personal de tiroiditis de Hashimoto, dieta baja en yodo, bocio, obesidad y predisposición genética.

El carcinoma papilar convencional se caracteriza por presentar papilas y cambios nucleares típicos, que incluyen aumento del tamaño, aspecto claro o “vacío”, (80%) contorno irregular con pliegues profundos de la membrana nuclear y seudoinclusiones (80 a 85%). Las papilas están conformadas por un tallo fibrovascular, de longitud y espesor variable, cubierto por células neoplásicas; sin embargo, las características citológicas, son más importantes en el diagnóstico

del cáncer papilar. Existen variedades histológicas en el carcinoma papilar que son de mal pronóstico, entre las cuales encontramos las siguientes: Esclerosante difusa, folicular difusa, células altas, trabecular, células columnares y desdiferenciado.

El cáncer folicular consiste en una neoplasia formadora de folículos con capacidad de invasión capsular y vascular. Se habla de invasión capsular cuando el tumor penetra el espesor total de la misma, e invasión vascular se define como el crecimiento intravascular de una masa tumoral polipoide cubierta de endotelio. De acuerdo al grado de invasividad y con fines pronósticos es posible clasificarlo en: Mínimo invasor (encapsulado) y muy invasor.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el microcarcinoma papilar de tiroides (MiCP) se define como el carcinoma papilar de tiroides que mide menos de 1 cm de diámetro y que conforma del 30 al 60% de los carcinomas papilares de tiroides (Sobin 1990, Zhao 2013). La literatura actual reporta una incidencia del 39% en los Estados Unidos y del 43.1% en Korea. En México hasta el momento no existe estadística acerca de la prevalencia del MiCP. El MiCP tiene un curso indolente y se considera que su recurrencia es del 12% (Kim 2015). A pesar de que la gran mayoría de los MiCP tienen buena supervivencia a 10 años (estimada en un 84%), algunas de estas lesiones pueden tener un comportamiento agresivo, exhibiendo recurrencias locorregionales, metástasis a ganglios cervicales y progresión a la forma anaplásica de los carcinomas tiroideos.

El cáncer diferenciado suele permanecer pequeño y confinado a la glándula tiroidea. Se ha visto que a mayor edad de presentación, los tumores se presentan con mayor tamaño, agresividad local y mayor capacidad metastásica. Las metástasis ganglionares son comunes en el cáncer papilar y en particular en pacientes jóvenes. Se ha visto que las metástasis ganglionares son palpables hasta en un 8.2% al momento del diagnóstico y desde el punto de vista histológico se documentan metástasis en un 70-80% de las piezas de disección electiva de cuello.

Los ganglios linfáticos centrales se consideran como el primer relevo MG y son el nivel más frecuentemente involucrado en el CPT. Son más frecuentes en los ganglios peritiroideos, luego en la cadena yugular profunda ipsolateral y en los ganglios mediastínicos superiores y por último en el hemicuello contralateral. La diseminación ganglionar en el MiCP se presenta en un 17 a 64% de los pacientes (Qu 2015). La enfermedad ganglionar puede permanecer microscópica y subclínica, incluso durante varios años.

Diversos factores de riesgo se han observado y asociado a la presencia de metástasis ganglionares, los cuales se han identificado en pacientes jóvenes (<45 años), del género masculino, tamaño del tumor (>0.5 cm), así como, multifocalidad, extensión extratiroidea y metástasis ganglionar en compartimiento lateral. En estudios recientes se ha demostrado que la presencia de afectación ganglionar se asocia comúnmente con recidiva local y mayor mortalidad (Ito Y 2005, Cho 2014).

La enfermedad metastásica a distancia suele ser rara, pero con un pronóstico menos favorable. En la literatura se reporta que hasta un 7% de los pacientes con CPT presentan metástasis a distancia. Se observan con mayor frecuencia en pulmones, hueso, hígado y cerebro. La multicentricidad propia del cáncer papilar tiene origen policlonal. Ésta ocurre en 20 a 88% de los pacientes, pero es rara en el cáncer folicular.

El cáncer folicular raramente se asocia con metástasis ganglionares sin embargo, es más común la invasión a distancia, la cuales ocurren con mayor frecuencia a pulmón y hueso. El grado de invasión capsular y vascular se encuentra estrechamente relacionado con la capacidad metastásica de los tumores, así mismo se ha visto que a mayor invasión es peor el pronóstico de los pacientes. También hay correlación pronóstica con el tamaño del tumor: para tumores de menos de 2 cm, 17% desarrolla metástasis; de 2 a 4 cm, 32%; de 4 a 6 cm, 29%, y cuando el tumor es mayor de 6 cm, 73% desarrolla metástasis.

El cáncer diferenciado suele presentarse como un nódulo discreto, generalmente detectado por el paciente, durante la exploración física de manera sistemática realizada por un médico o como hallazgo en estudios de imagen por causas no relacionadas. La prevalencia de nódulos palpables es del 5-6% en mujeres y del 0.5-1% en hombres. Es posible la detección estos nódulos a través de USG de alta resolución, actualmente alcanza un prevalencia del 19-67%, sin embargo solo del 5-15% son malignos.

Es posible que el CPT se presente como adenopatías cervicales metastásica sin tumor primario evidente. El MiCP es un hallazgo incidental en autopsias (6-36%) y en estudios histopatológicos producto de tiroidectomías por otros diagnósticos (5-24%). En años recientes se ha visto en aumento el número de MiCP diagnosticados por ultrasonido, lo cual ha permitido su estudio a través del mismo. Hasta 5% de los estudios de PET-CT muestran una lesión tiroidea hipermetabólica (incidentaloma) y hasta 4 de 10 resultan en neoplasia.

Cuando se sospecha de cáncer de tiroides es importante realizar anamnesis del padecimiento actual y exploración física completa que incluya cuidadosa palpación del cuello y laringoscopia. El método con mayor especificidad y sensibilidad (hasta del 90%) para determinar la naturaleza del nódulo, benigno o maligno, es a través de la BAAF. En la actualidad se considera un procedimiento fácil de realizar sí es que este es palpable, se ha visto que la forma guiada por ultrasonido favorece el diagnóstico, además de que evalúa mejor el estado ganglionar.

El ultrasonido (USG) aislado es poco útil para el diagnóstico de neoplasia, pero es valioso para evaluar una glándula crecida o difícil de palpar; y documentar adenopatías sospechosas, guiar biopsias y evaluar lóbulos remanentes después de cirugía tiroidea. Existen datos sugerentes de neoplasia maligna como: la presencia de microcalcificaciones, la naturaleza sólida o heterogénea del nódulo, la presencia de lesión hipoecogénica, bordes irregulares, la relación "más alto que ancho" e hipervascularidad intranodular. Los datos ultrasonográficos aislados tienen valor predictivo bajo; sin embargo, en conjunción, podrían tener gran valor predictivo, en consecuencia, se ha propuesto un sistema TIRADS para describir los resultados ultrasonográficos, con sus respectivos valores predictivos. (TABLA 2 Y 3).

TI-RADS 1: Tiroides normal. Ninguna lesión focal
TI-RADS 2: Nódulos benignos. Patrón notoriamente benigno (0% de riesgo de malignidad)
Cero puntos en la escala
TI-RADS 3: Nódulos probablemente benignos (<5% de riesgo de malignidad)
Cero puntos en la escala
TI-RADS 4:
• 4a – Nódulos de identidad incierta (5-10% de riesgo de malignidad)
Un punto en la escala
• 4b – Nódulos sospechosos (10-50% de riesgo de malignidad)
Dos puntos en la escala
• 4c – Nódulos muy sospechosos (50-85% de riesgo de malignidad)
Tres o cuatro puntos en la escala
TI-RADS 5: Nódulos probablemente malignos (>85% de riesgo de malignidad)
Cinco o más puntos en la escala
TI-RADS 6: Malignidad ya detectada por biopsia o punción

Categoría TI-RADS	VP+
T2/T3	0%
T4a	9,5%
T4b	48%
T4c	85%
T5	100%

El uso del ultrasonido es cada vez más frecuente para la detección de MG en pacientes con MiCP; su principal aplicación es para estadificar la enfermedad. El uso de esta técnica está recomendado para detectar MG en el compartimiento lateral; sin embargo, su papel para la detección de MG centrales se encuentra limitado. La sensibilidad del ultrasonido para detectar ganglios metastásicos es únicamente del 10.9% (Leboulleux 2007). Las características ultrasonográficas que sugieren malignidad son: la ausencia del halo, redondos, hipoecogénicos, presencia de calcificaciones y aumento de la vascularidad periférica. Es importante la detección temprana de metástasis ganglionares ya que de esto depende el tratamiento quirúrgico a realizar.

El sistema Bethesda se propuso para clasificar los resultados de las BAAF o aspirados. El sistema tiene mayor valor predictivo. Con este sistema ha disminuido el porcentaje de aspirados indeterminados a costa de un incremento de aspirados benignos, sin incremento en los malignos, lo que disminuye el número de cirugías innecesarias. (Cuadro 1)

Cuadro 22-2. Sistema Bethesda para la clasificación de las citologías tiroideas		
Categoría diagnóstica	Riesgo de neoplasia (%)	Protocolo usual
I No diagnóstica o insatisfactoria	1 a 4	Repetir la BAAF con guía US
II Benigna	0 a 3	Seguimiento clínico
III Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado	5 a 15	Repetir la BAAF
IV Neoplasia folicular o sospechosos de neoplasia folicular	15 a 30	Lobectomía
V Sospechoso de neoplasia	60 a 75	Lobectomía o tiroidectomía total
VI Maligno	97 a 99	Tiroidectomía total

En el cáncer de tiroides destacan las translocaciones e inversiones del gen RET con genes heterólogos, que originan un gen quimérico, RET/PTC, activado de manera constitutiva. Esto ocurre en 3 a 60% de los casos del carcinoma papilar, pero la frecuencia varía en función de la edad, sitio geográfico y exposición a radiaciones. Esto suele asociarse a enfermedad indolente. Es por esto que rearrreglos genéticos asociados al oncogén RET han sido un hallazgo frecuente en pacientes con MiCP. Existen meta-análisis que reportan una prevalencia de esta mutación de hasta el 47.48% en pacientes con MiCP.

El tratamiento para CPT debe de cumplir con las siguientes metas:

1. Resección completa del tumor primario.
2. Minimizar el riesgo de enfermedad recurrente o enfermedad metatásica.
3. Facilitar tratamiento con yodo cuando se apropiado.
4. Permitir adecuada etapificación clínica y de riesgo de la enfermedad.
5. Permitir vigilancia a largo plazo para prevenir enfermedad recurrente.
6. Reducir morbilidad asociada al tratamiento.

El tratamiento actual para CPT se depende del grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente, ya que a mayor riesgo mayor probabilidad de presentar recaída o progresión y mal pronóstico de supervivencia. Los grupos están conformados de la siguiente manera:

- a) Riesgo bajo: Paciente con CPT menores de 45 años de edad, tumores <2 cm, sin extensión extratiroidea ni metástasis demostrable. El tratamiento recomendado para este grupo es la lobectomía si el tumor está confinado a un lóbulo sin embargo en caso de presentar enfermedad multicéntrica macroscópica en el preoperatorio está recomendado realizar tiroidectomía total. Estos pacientes presentan poco riesgo de recaída y excelente pronóstico de supervivencia.
- b) Riesgo intermedio: Pacientes jóvenes con extensión extratiroidea microscópica o macroscópica limitada a músculos pretiroideos, o metástasis ganglionares o tumores de

2-5 cm. Los pacientes dentro de este grupo requieren tiroidectomía total y resección ganglionar regional. Estos pacientes tienen riesgo de recaída local y regional, conservando excelente pronóstico de supervivencia.

- c) Riesgo alto: En este grupo se encuentran los pacientes >45 años de edad con algún factor pronóstico adverso como variedades agresivas de carcinoma papilar, extensión extratiroidea o tamaño tumoral mayor de 5 cm y pacientes con metástasis a distancia. Deben tratarse con resección completa del tejido tiroideo normal y neoplásico más resección de tejidos involucrados, incluyendo ganglios regionales. El pronóstico de supervivencia de estos pacientes es menos favorable.

La Asociación Americana de Tiroides en su última revisión del año 2018 hace las siguientes recomendaciones para el tratamiento de CPT:

1. En pacientes con tumores entre >1 y <4 cm sin extensión extratiroidea, sin evidencia clínica de enfermedad metastásica ganglionar está recomendado realizar tiroidectomía total.
2. Pacientes con tumores >4 cm, con extensión extratiroidea y enfermedad metastásica ganglionar o a distancia el tratamiento debe incluir tiroidectomía total y resección de todo el tejido neoplásico.
3. En esta edición se hace mención a los tumores < 1 cm sin extensión extratiroidea, recomendando como tratamiento de inicio hemitiroidectomía.

La NCCN en su última revisión del año 2019 recomienda tiroidectomía total en pacientes que presenten enfermedad metastásica a distancia, tumores >4 cm, metástasis ganglionares, carcinoma poco diferenciado o exposición a radiación. La hemitiroidectomía o lobectomía se realizará en pacientes sin antecedente de exposición a radiación, sin enfermedad metastásica a distancia y/o ganglionar, sin extensión extratiroidea y tumores <4 cm de diámetro.

El tratamiento quirúrgico de elección para pacientes con MiCP continúa siendo controversial. Las guías del año 2018 de la Asociación Americana de Tiroides recomiendan realizar hemitiroidectomía (HT) para el tratamiento de carcinomas bien delimitados, que no tengan antecedente de radioterapia previa y con ausencia clínica de enfermedad ganglionar metastásica (Haugen 2015). La tiroidectomía total (TT) se lleva a cabo cuando existe evidencia preoperatoria de MG confirmadas por biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y de esta manera se ha visto que se reduce la recurrencia loco-regional. En México las guías de práctica clínica recomiendan realizar hemitiroidectomía cuando son tumores menores de 1 cm por su bajo riesgo de mortalidad (0.1%), siempre y cuando no exista extensión extracapsular, no haya evidencia de metástasis, sin invasión capsular, sin evidencia de multifocalidad y sin evidencia de enfermedad contralateral, ni pertenecer al grupo de alto riesgo (Hay 1990, Pearce 2004, Drucker 2006).

Asimismo, la Asociación Americana de Tiroides recomienda la disección central ganglionar cuando hay evidencia clínica y manifestación por ultrasonido de metástasis ganglionares. Debido a que en la mayoría de los casos las MG son diagnosticadas subsecuentemente a la intervención quirúrgica, por su tamaño, se ha propuesto realizar la disección del compartimiento central de forma profiláctica. Sin embargo, esta opción continúa siendo controversial debido a las graves complicaciones que se pueden presentar, como lo son el hipoparatiroidismo y la lesión al nervio laríngeo recurrente.

La frecuencia del MiCP se ha visto incrementada a lo largo de los últimos años en el mundo. En nuestro país es poco frecuente el diagnóstico tan oportuno del CPT debido a que no existen programas de detección oportuna. Actualmente no existe una estadística en México de casos de

MiCP con MG y tampoco se cuenta con un tratamiento estandarizado para estos casos. La importancia de este proyecto es calcular en un hospital de segundo nivel la frecuencia de presentación actual de MiCP con MG para así abrir nuevas líneas de tratamiento y mejorar protocolos de detección oportuna y diagnóstico.

4. Antecedentes:

El MiCP con metástasis ganglionares se supone que es una forma de presentación poco frecuente. En los últimos años se ha visto su incremento, sobre todo en países asiáticos, alcanzando una incidencia de hasta del 64.1% (Sobin 1990, Wada 2003). La mayoría de los casos reportados en la literatura hablan acerca de la prevalencia de MG en el compartimiento central (Xu D 2013). En un meta-análisis reciente se relacionaron diversos factores de riesgo asociados a MiCP entre ellos pacientes <45 años, existe más evidencia que el MiCP ha ido en incremento sobre todo en pacientes jóvenes y que asociado a ello existe mayor riesgo de recurrencia, lo cual nos lleva a pensar en mejorar los protocolos de diagnóstico y tratamiento actuales.

5. Planteamiento del problema:

¿Son más frecuentes las MG en los MiCP de tiroides en pacientes del Hospital General Tacuba?

6. Justificación:

El MiCP con metástasis ganglionares es una forma de presentación poco frecuente en la población general de cáncer de tiroides. En los últimos años se ha visto su incremento, sobre todo en países asiáticos como Corea en donde la incidencia actual reportada es del 43.1%. Aparentemente en la literatura mexicana no se han reportado estos casos; sin embargo, en tiempos recientes dentro del Hospital General Tacuba se han presentado varios casos lo que indica que existe una incidencia significativa superior a lo que se conoce. Por lo cual se plantea identificar la incidencia real de este padecimiento con fines de establecer protocolos de detección oportuna.

7. Hipótesis:

H₁: Son más frecuentes las metástasis ganglionares en los microcarcinoma papilares de tiroides en pacientes del Hospital General Tacuba.

H₀: No son más frecuentes las metástasis ganglionares en los microcarcinoma papilares de tiroides en pacientes del Hospital General Tacuba.

8. Objetivos:

8.1 Objetivo general: Determinar la frecuencia de metástasis ganglionares en los microcarcinoma papilares de tiroides en pacientes del Hospital General Tacuba.

8.2 Objetivos específicos:

8.2.1 Datos demográficos:

8.2.1.1 Edad y género.

8.2.2 Datos antropométricos:

8.2.2.1 Talla, peso e índice de masa corporal (IMC).

8.2.3 Determinar método inicial de diagnóstico:

8.2.3.1 Clínico-bocio, ultrasonido, BAAF, histopatológico o adenomegalia metastásica como hallazgo de estudio transoperatorio.

8.2.4 Comprobar el número de casos con biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).

8.2.5 Establecer tipo de tratamiento quirúrgico:

- 8.2.5.1 Tiroidectomía total, hemitiroideotomía y tiroidectomía total con disección ganglionar central.
- 8.2.6 Determinar necesidad de reintervención quirúrgica y tipo de procedimiento quirúrgico realizado:
 - 8.2.6.1 Completar tiroidectomía, completar tiroidectomía con disección central, completar disección central.
- 8.2.7 Confirmar casos por estudio histopatológico.
- 8.2.8 Determinar método diagnóstico de MG:
 - 8.2.8.1 Gammagrama, ultrasonido y tomografía.
- 8.2.9 Determinar el número de metástasis ganglionares encontradas por estudio histopatológico.
- 8.2.10 Comorbilidades asociadas:
 - 8.2.10.1 Obesidad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo y otras.
- 8.2.11 Determinar el número de tumores multifocales.
- 8.2.12 Determinar permeación vascular y linfática de cada caso.
- 8.2.13 Determinar el número de pacientes con infiltración extra capsular y extensión tiroidea.

9. Diseño del estudio:

- a. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo

10. Metodología de la investigación:

10.1 Población de estudio: Pacientes con MiCP confirmados por estudio histológico de enero del 2013 a diciembre del 2017 en el Hospital General Tacuba.

10.2 Universo de trabajo: Pacientes del servicio de cirugía general, medicina interna, terapia intensiva y urgencias manejados en el HGT ISSSTE.

10.3 Tiempo de ejecución: Revisión de expedientes de enero 2018 hasta junio 2018

10.4 Definición del grupo a intervenir: Pacientes con diagnóstico de MiCP confirmados por estudio histopatológico.

10.5 Criterios de inclusión:

- 10.5.1 Todos los pacientes con diagnóstico histológico de MiCP (carcinoma papilar de tiroides <1 cm) con metástasis ganglionares de enero del 2013 a diciembre del 2017.

10.6 Criterios de exclusión:

- 10.6.1 Carcinomas de tiroides de otra estirpe histológica.
- 10.6.2 Carcinomas papilares mayores de 1 cm.
- 10.6.3 Carcinoma de tiroides no confirmado por estudio histopatológico.

10.7 Criterios de eliminación:

- 10.7.1 Falta de información de patología.
- 10.7.2 Expediente perdido.
- 10.7.3 Expediente incompleto o con información insuficiente.

10.8 Tabla de variables:

Variable	Tipo de variable	Unidades de medición
Edad	Cuantitativa	Años
Género	Cualitativa Dicotómica	Masculino – femenino
Peso	Cuantitativa	Kilogramos
Talla	Cuantitativa	Centímetros
Índice de masa corporal	Cuantitativa	Peso en Kg/Talla en m ²
Comorbilidades	Cualitativa	Obesidad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.
Método inicial de diagnóstico	Cualitativa	TAC, USG y BAAF
BAAF positivas	Cualitativa Dicotómica	Positivo o negativo
Tratamiento quirúrgico	Cualitativa	TT o HT
Reintervención quirúrgica	Cuantitativa	Número de reintervenciones
Casos de MiCP confirmados por estudio histopatológico	Cuantitativa	Numéricos

10.9 Método de recolección de la información:

- 10.9.1 Identificación de los pacientes de los archivos de cirugía general y oncología quirúrgica.
- 10.9.2 Identificación de los pacientes a través de del sistema medico financiero (SIMEF) y del censo de pacientes.
- 10.9.3 Elaboración de hoja de recolección de datos y su posterior captura en una base de datos en Excel.
- 10.9.4 Comparar resultados obtenidos con lo establecido en la bibliografía

11. Análisis estadístico:

- a. Estadística descriptiva y medidas de tendencia central.

12. Aspectos éticos:

- a. El manejo de la información será acorde a la Declaración de Helsinki, las Guías para la investigación clínica y epidemiológica del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, CIOMS (por sus siglas en inglés), el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial, el Reporte Belmont, las guías de Buenas Prácticas Clínicas, Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión, de los particulares y la Ley General de Salud.

13. Recursos:

13.1 Recursos humanos:

- 13.1.1 *Investigador responsable:* Dr. Carlos Manuel Ortiz Mendoza. Responsable de coordinar el estudio, revisión de información, revisión de borradores, conducir el manejo de los pacientes, adquirir e interpretar los datos para el trabajo, aprobación de la versión final del manuscrito.

13.1.2 *Investigadores asociados:* Dra. Dafne Ivonne Mendoza Tagle, Dr. Carlos Eduardo Durón Gutiérrez, Dra. Abilene Cirenía Escamilla Ortiz. Responsables de recolección de datos, revisión de expedientes clínicos, análisis estadístico y redacción de reporte final.

13.2 Recursos materiales:

Infraestructura del Hospital General Tacuba
Personal del servicio de oncología quirúrgica, cirugía general y patología del Hospital General Tacuba.

Personal del servicio de archivo clínico del Hospital General Tacuba.

Artículos de oficina: Computadoras, impresoras y tonner para impresoras.

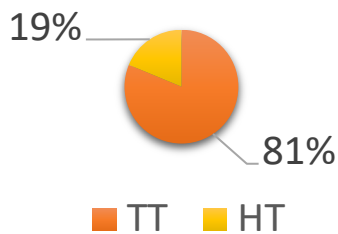
Artículos de papelería: Lápices, plumas, marcatextos, hojas blancas, folders y carpetas.

14. Resultados:

Se realizó una búsqueda en el programa de SIMEF del periodo de enero del 2013 a diciembre del 2017 de tiroidectomías y hemitiroidectomías realizadas en el Hospital General Tacuba. Encontrando un total de 64 procedimientos (52 tiroidectomías totales y 12 hemitiroidectomías)

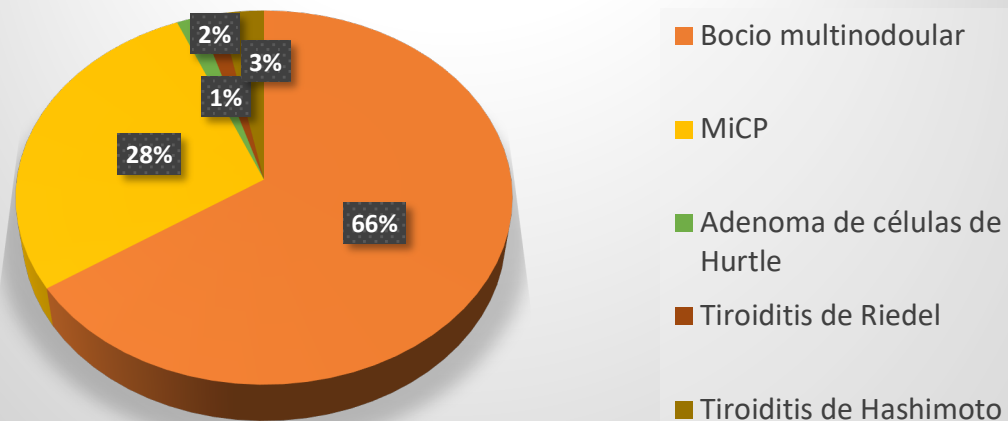
TT y HT realizadas en HGT

(Figura 1)

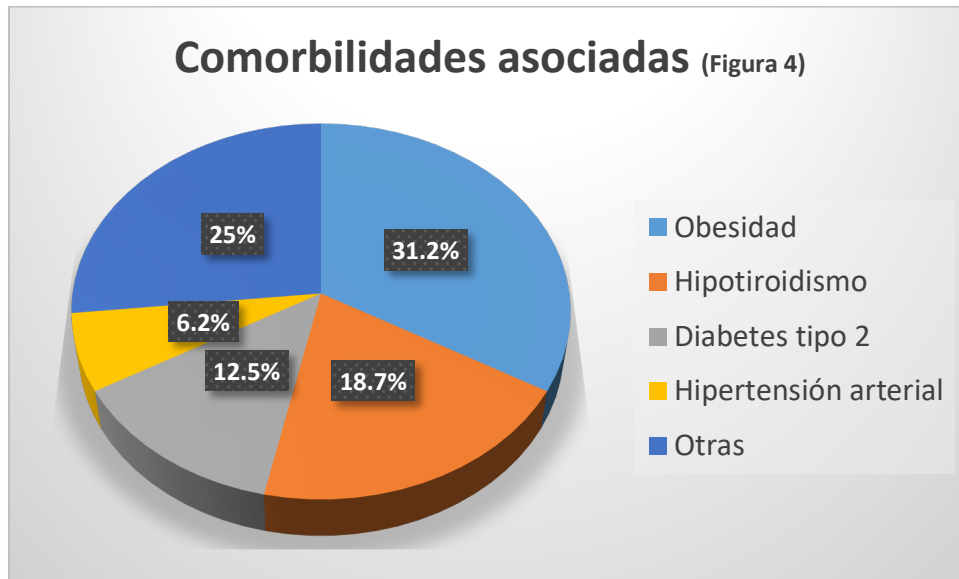
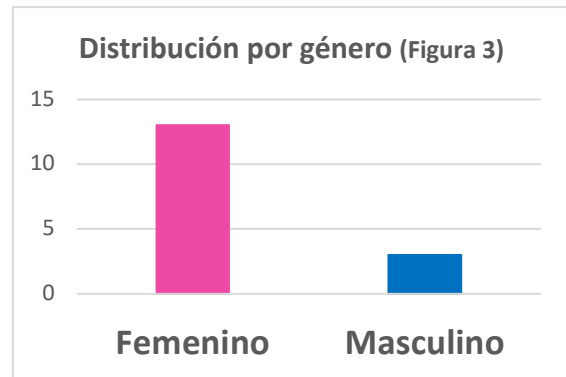


(Figura 1), de los cuales 18 (28.1%) contaban con reporte de patología de MiCP. De los 46 restantes (71.8%) se reportó lo siguiente: 42 casos de bocio multinodular (91.3%), un caso de Adenoma de Células de Hurtle, un caso de Tiroiditis de Riedel y dos de Tiroiditis de Hashimoto (Figura 2). De los 18 casos encontrados con reporte de MiCP se excluyeron dos casos ya que no contaban con metástasis ganglionares, del resto se realizó una búsqueda exhaustiva de forma física de los expedientes para recopilar información.

Reportes de patología (Figura 2)

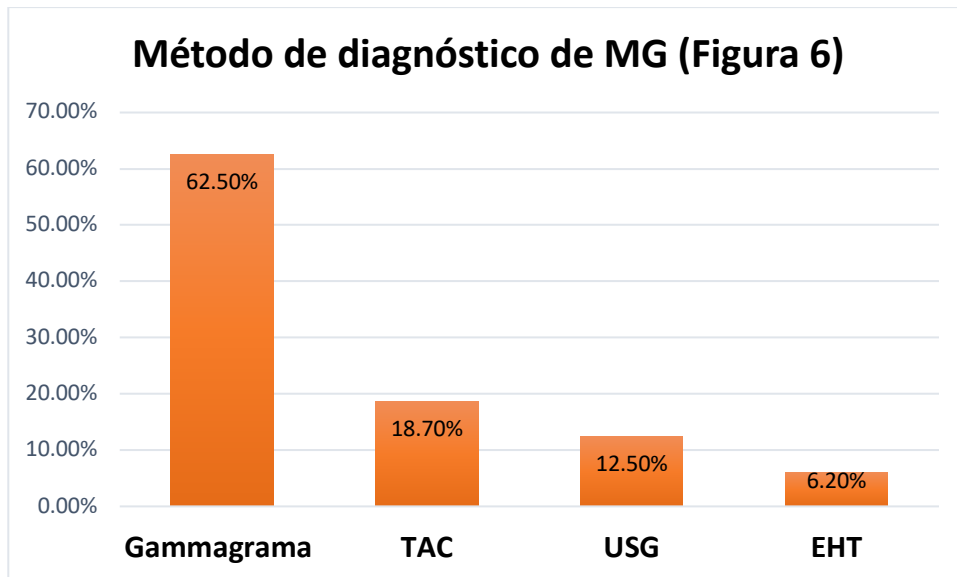
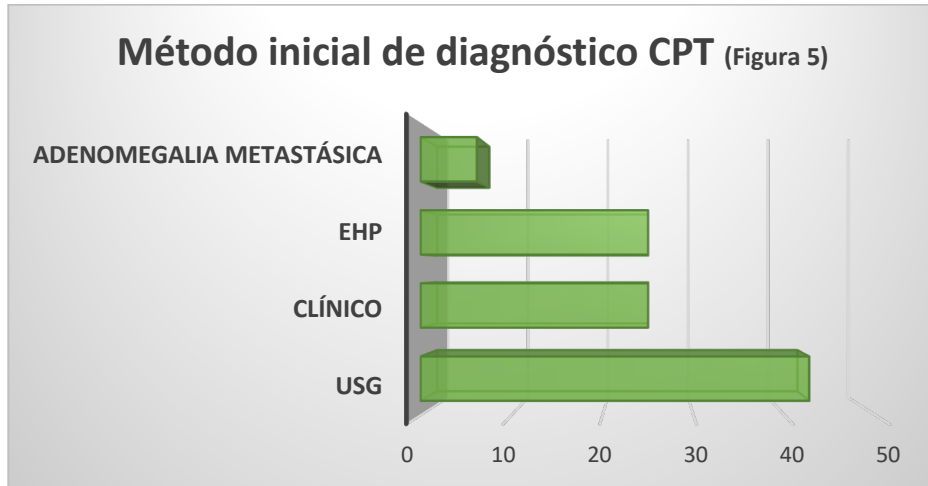


Se estudiaron 64 expedientes de los pacientes que habían sido sometidos a TT o HT. Se excluyeron 46 pacientes que no contaban con el diagnóstico de MiCP y dos pacientes que no presentaron MG. De los 16 pacientes estudiados se encontró una distribución por género del 81.2% (N= 13) del sexo femenino y el 18.7% (N=3) del sexo masculino (Figura 3); con un rango de edad de los 34 a los 73 años y una edad media de 51.2 años. De los pacientes estudiados el rango de índice de masa corporal de 22.6-34.1 kg/m², con una media de 28.5 kg/m². De acuerdo a su índice de masa corporal el 50% de los pacientes se encontraban con sobrepeso, el 31.2% con obesidad grado 1 y solo el 18.7% se encontraba con peso adecuado para su talla. Del total de pacientes solo uno no presentaba comorbilidades (6.2%), 5 presentaban obesidad (31.2%), dos pacientes Diabetes tipo 2 (12.5%), uno hipertensión arterial (6.2%), tres pacientes con Hipotiroidismo (18.7%) y 4 pacientes otro de tipo de comorbilidades como glucosa en ayuno alterada (25%).



El método inicial de diagnóstico del CPT en su mayoría fue a través de USG en 43.7%, seguido de diagnóstico clínico-bocio con un 25%, estudio histopatológico otro 25% y un 6.2% con adenomegalia metastásica como hallazgo de estudio transoperatorio (Figura 5). De las 16 BAAF que se encontraron reportadas en los expedientes solo una era positiva para bocio, el resto se encontraban negativas a CPT y otros. De los 16 pacientes estudiados el 87.5% (N= 14) el método de diagnóstico de MiCP fue a través de estudio histopatológico y el 12.5% (N=2) a través de gammagrama (Tabla 1). El diagnóstico de MG en paciente con MiCP se realizó en un 62.5% (N=10) a través de un gammagrama, por TAC en un 18.7% (N=3), por USG en un 12.5% (N=2) y un paciente por estudio histopatológico (6.2%) (Figura 6).

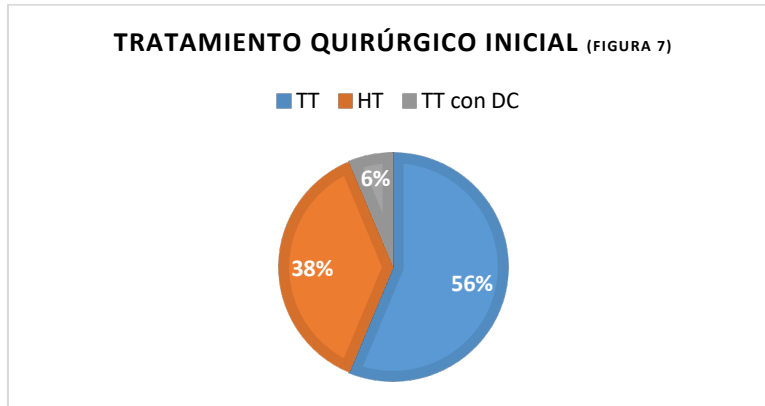
	N	%
EHT	14	87.5
Gammagrama	2	12.5
Total	16	100



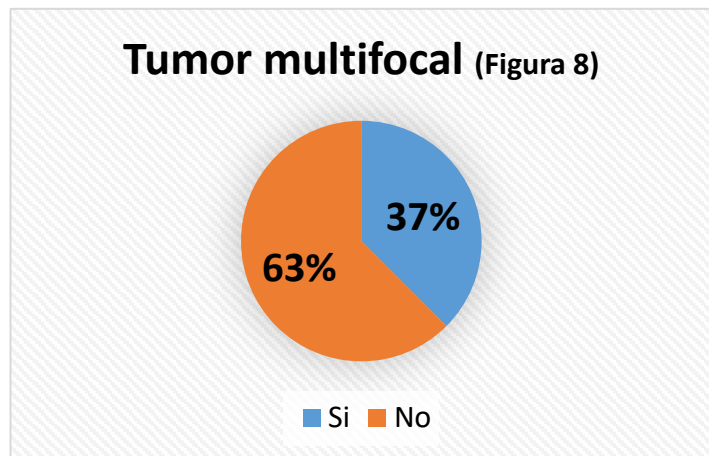
Se realizó TT en el 56.2% (N=9) como tratamiento quirúrgico inicial, un 37.5% (N=6) fue sometido a HT y en solo un 6.3% (N=1) de los pacientes se realizó de inicio tiroidectomía total con disección

Tratamiento quirúrgico inicial (Tabla 2)		
	N	%
TT	9	56.2
HT	6	37.5
TT con DC	1	6.3

ganglionar de cuello (Tabla 2) (Figura 7). De los 16 pacientes analizados, en 14 de ellos fue necesario realizar una segunda reintervención y dos de ellos requirieron dos reintervenciones más. Se completaron 9 disecciones radicales de cuello, siete TT más disección radical de cuello y dos disecciones radicales de cuello. De los pacientes sometidos a dos reintervenciones en ambos la primera fue para completar la TT y la segunda fue para completar la disección radical de cuello.



De acuerdo a los reportes de estudio anatomopatológico encontrados en cada expediente se pudo determinar que un 37.5% (N=6) presentaban tumores multifocales vs. Un 62.5% (N=10) que no lo presentaban (Figura 8). En cuanto a la infiltración vascular se pudo determinar que el 81.2% y 75% de las muestras examinadas no contaban con permeación vascular o linfática respectivamente (Tabla 3). De los pacientes que presentaron permeación linfática (25%) dos de ellos era focal y los otros dos extensa. Se encontró que solo el 37.5% de los pacientes presentaban infiltración capsular y solo un 2% invasión extratiroidea (Tabla 4). En 4 pacientes (25%) se pudo determinar la variedad histológica de papilar-folicular.



Infiltración (Tabla 3)		
	Vascular	Linfática
Presente	18.7%	25%
Ausente	81.2%	75%

Infiltración (Tabla 4)		
	Capsular	Extratiroidea
Presente	37.5%	12.5%
Ausente	62.5%	87.5%

15. Discusión:

Actualmente el carcinoma de tiroides es el tumor más frecuente del sistema endócrino y su incidencia ha incrementado en un 310% recientemente (Jemal 2008). El tipo histológico más frecuente sigue siendo el CPT en un 80% de frecuencia. El MiCP conforma del 30 al 60% de los carcinomas papilares de tiroides (Sobin 1990, Zhao 2013). En el presente estudio realizado se encontró una frecuencia del 28.1% en un periodo de 5 años en un hospital de segundo nivel, encontrándose cerca de la estadística a nivel mundial. De acuerdo con la literatura la diseminación ganglionar en el MiCP se presenta en un 17 a 64% de los pacientes (Qu 2015), en este estudio el 25% de los pacientes presentaban MG.

De acuerdo a Globocan 2018 el CPT es más frecuente en el sexo femenino con un incidencia anual de 14.6/100 000 habitantes y en hombres 2.9/100 000 habitantes. En el Hospital General Tacuba se encontró que el 81.2% de los casos reportados con MiCP eran en mujeres. La edad de presentación con mayor frecuencia es entre los 25 y 50 años de edad de acuerdo a lo reportado en la literatura, en este estudio la media de edad fue de 51.2 años. Entre los factores de riesgo poco comunes descritos se encuentra la obesidad, en el Hospital General Tacuba existe un alto porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad grado 1 con diagnóstico de MiCP.

La prevalencia a nivel mundial de nódulos palpables es del 5-6% en mujeres y del 0.5-1% en hombres, dentro de este estudio el 25% de los pacientes fueron diagnosticados de manera inicial a través de una adecuada exploración física sistemática. La literatura nos reporta que del 5-15% de todos los nódulos detectados por USG cuentan con características malignas, en el Hospital General Tacuba el 43.7% de los pacientes con MiCP fueron detectados de manera inicial por USG, lo cual coloca a este estudio por arriba de lo reportado en la literatura. En estudios histopatológicos el MiCP es producto de tiroidectomías por otros diagnósticos de un 5-24%, el porcentaje de pacientes detectados por estudio histopatológico en el presente estudio alcanzó un 87.5%. A pesar de que la BAAF cuenta con una especificidad y sensibilidad muy alta (90%), las BAFF'S realizadas en este estudio fueron negativas en su mayoría.

Para la detección de la MG en el MiCP la literatura nos reporta que el USG cuenta con una sensibilidad del 10.9% (Leboulleux 2007), en este estudio el diagnóstico de MG a través de USG se pudo llevar a cabo en un 12.5% de los pacientes. En su mayoría el diagnóstico de MG fue realizado a través de un gammagrama (62.5%), algo que no está considerado como parte del protocolo para vigilancia del CPT en las guías de la NCCN 2019.

Se ha reportado que el MiCP es más frecuentemente encontrado en pacientes sometidos a TT vs aquellos a los que se les realizó HT (80% vs 59.65%) (Xue 2017). En el presente estudio se encontró una frecuencia del 56.2% de MiCP en pacientes sometidos a TT vs un 37.5% en HT. Se ha visto que el riesgo de recurrencia del MiCP es de hasta el 12% (Kim 2015) por lo que se podría considerar más razonable realizar TT como tratamiento quirúrgico de inicio ya que en estos pacientes el 100% requirieron una segunda reintervención para completar la TT o llevar a cabo una disección radical de cuello.

En la actualidad se ha visto que los pacientes con MiCP que presentan tumores >5 mm de diámetro, multifocalidad, género masculino, permeación vascular y linfática, así como invasión capsular y extratiroidea presentan mayor riesgo de presentar MG (95%). Este estudio detectó un

37.5% de los pacientes con MiCP presentaba invasión capsular y el 37.5% eran tumores multifocales en el estudio histopatológico. La Asociación Americana de Tiroides en el año 2019 menciona que en los tumores <1 cm sin invasión extratiroidea se puede realizar HT, mientras que la NCCN del 2019 menciona que los tumores <1 cm de diámetro sin nódulos sospechosos o que presenten permeación linfática pueden únicamente mantenerse en vigilancia estrecha posterior a la HT como tratamiento quirúrgico de inicio. Se ha reportado una alta incidencia de MG (30-50%) en MiCP por lo que en la actualidad se recomienda llevar a cabo disección radical del cuello de manera profiláctica como parte del tratamiento quirúrgico de inicio en pacientes que presentan factores de riesgo previamente mencionados (Cai 2016, Vorasubin 2016, Xu 2014).

Dentro de la literatura se menciona que la frecuencia de la variedad histológica del MiCP papilar-folicular es del 10.2%. En el estudio realizado dentro del Hospital General Tacuba el 25% de los pacientes con diagnóstico de MiCP presentaban la variedad papilar-folicular, lo cual se traduce en un aumento de esta rara presentación del CPT.

16. Conclusión:

Actualmente el MiCP de tiroides continua siendo un tema controversial en cuanto a los protocolos de diagnóstico y tratamiento ya que se ha observado que la frecuencia de MG en estos pacientes ha ido en incremento, lo que a su vez aumenta el riesgo de recidiva e incluso de mayor mortalidad. A lo largo de este estudio pudimos observar que la frecuencia en la que se presentan estos tumores y su comportamiento con MG ha ido en incremento por lo que seria necesario llevar a cabo estudios más amplios para así determinar una estadística real en México.

17. Referencias bibliográficas:

- Cai YF, Wang QX, Ni CJ, Zhang XJ, Chen ED, Dong SY, Zheng HM, Zhang XH, Li Q. A scoring system is an effective tool for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a case-control study. *World J Surg Oncol.* 2016. 24;14:45.
- Chang YW, Kim HS, Kim HY, Lee JB, Bae JW, Son GS. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? *Asian J Surg.* 2016.39:197-201.
- Fu X, Lou S, Shi H, Liu Q, Chen Z, Zhou Y. Clinicopathologic analysis of 254 cases of papillary thyroid microcarcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2015. 44:258-61.
- Ortiz de Zárate ME, Sosa A, Jurado J, Flores R. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del tumor maligno de tiroides (Cáncer de tiroides bien diferenciado). México: Secretaria de Salud ; 2009.
- Goran M, Pekmezovic T, Markovic I, Santrac N, Buta M, Gavrilovic D, Besic N, Ito Y, Djuricic I, Pupic G, Dzodic R. Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas - a single institution experience. *J BUON.* 2017. 22:224-231.
- Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, Jiang YM, Wei ZX. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017. 274:1327-1338.
- Liu Z, Lei J, Liu Y, Fan Y, Wang X, Lu X. Preoperative predictors of lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96.
- Liu Z, Zeng W, Liu C, Wang S, Xiong Y, Guo Y, Li X, Sun S, Chen T, Maimaiti Y, Yu P, Huang T. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in

papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2017. 15:32.

- Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis. *World J Surg*. 2015 39:2459-70.
- Wang WH, Xu SY, Zhan WW. Clinicopathologic Factors and Thyroid Nodule Sonographic Features for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study of 1204 Patients. *J Ultrasound Med*. 2016 35:2475-2481.
- Wu YL, Sun JM, Zhang JJ, Cui QX, Zheng WH, Li XR. Clinicopathological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma and risk factors for central lymph node metastasis. 2017 7;52:426-429.
- Xu D, Lv X, Wang S, Dai W. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. 15;7:6199-205.
- Xue S, Wang P, Liu J, Chen G. Total thyroidectomy may be more reasonable as initial surgery in unilateral multifocal papillary thyroid microcarcinoma: a single-center experience. *World J Surg Oncol*. 2017. 16;15:62.
- Yu X, Song X, Sun W, Zhao S, Zhao J, Wang YG. Independent Risk Factors Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Horm Metab Res*. 2017, 49:201-207.
- Yuan J, Li J, Chen X, Lin X, Du J, Zhao G, Chen Z, Wu Z. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer*. 2017,104:516-523.
- Zhang L, Yang J, Sun Q, Liu Y, Liang F, Liu Z, Chen G, Chen S, Shang Z, Li Y, Li X. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: Older patients with fewer lymph node metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016. 42:1478-82.
- Zhang LY, Liu ZW, Liu YW, Gao WS, Zheng CJ. Risk Factors for Nodal Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3361-3.