



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“FRECUENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN PACIENTES  
CON HIPERTIROIDISMO EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI”**

PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE: ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. LUIS CARLOS NUÑEZ GARCÍA

TUTORES:

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO GONZALEZ VIRLA



Servicio de Endocrinología  
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”  
CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

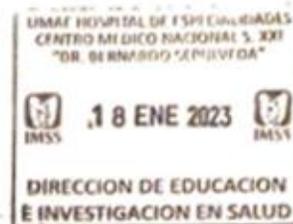


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



  
M. EN C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

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

  
M. EN C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA  
TUTOR PRINCIPAL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÁVEDA SUÍZGARRA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CE 09 019 034  
Registro CONABOETICA COMBIOETICA 09 CAT 022 2017082

FECHA: Lomas, 20 de Julio de 2022

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "FRECUENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI" que someti 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3601-110

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 someter la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

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

Lomas

IMSS

NA2022-01-110-00117-0001

## ÍNDICE

Resumen.....	5
Marco teórico.....	7
Justificación.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Pregunta de investigación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	21
Material y métodos.....	22
Diseño de investigación.....	22
Universo de estudio.....	22
Periodo de estudio.....	22
Muestreo.....	22
Criterios de selección.....	22
Descripción del estudio.....	23
Clasificación de variables.....	23
Definición y operacionalización de las variables de estudio.....	24
Análisis estadístico.....	27
Consideraciones éticas.....	28
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	29
Cronograma de actividades.....	30
Resultados.....	31
Discusión.....	37
Conclusiones.....	39
Referencias bibliográficas.....	40

## RESUMEN

### “Frecuencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI”

**Antecedentes:** El hipertiroidismo es una condición endocrina común que merece estudio, en especial porque cada vez se ha reportado con mayor frecuencia la coexistencia hipertiroidismo con cáncer tiroideo en algunos estudios, aunque no todos los reportes así lo sugieren.

El hipertiroidismo no es considerado como un factor de riesgo para enfermedad nodular tiroidea maligna, si no por el contrario, se sugiere que la supresión de la TSH limita el crecimiento de lesiones. Siendo la TSH el factor trófico más importante para el crecimiento de nódulos tiroideos

Recientemente se ha documentado que existe un aumento en el grupo de pacientes con cáncer de tiroides que presentan un perfil bioquímico correspondiente a hipertiroidismo.

**Objetivo primario:** Determinar la frecuencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo del Hospital de Especialidades CMN- Siglo XXI.

**Metodología.** Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal a partir de expedientes de pacientes del centro médico nacional Siglo XXI que fueron atendidos en el periodo de enero de 2010 a enero 2022 por presentar hipertiroidismo y a los cuales se les realizó un abordaje diagnóstico completo que incluyó además de exámenes bioquímicos exámenes de imagen como ultrasonido y biopsia, encontrando un diagnóstico concomitante de carcinoma de tiroides.

Una vez autorizado el protocolo se identificarán los registros de pacientes que durante el periodo de estudio cumplieron los criterios de selección y a partir de sus expedientes se obtendrá la siguiente información de interés: edad, sexo, duración de síntomas, T3 sérica, T4 sérica, tiroglobulina, TSH, número de lesiones, tamaño de lesiones, características de los nódulos tiroideos en base a clasificación TI-RADS, malignidad en base al resultado de la biopsia (si, no). La recolección de

datos mediante la revisión de expedientes se llevará a cabo del 1ero de septiembre del 2022 al 20 de diciembre del 2022

Finalmente, durante los meses de enero y febrero del 2023 se realizará un análisis estadístico descriptivo de los datos recolectados en el programa spss versión 26 consistente en media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, para posteriormente realizar la publicación de resultados.

**Recursos e infraestructura.** No se requiere inversión adicional a la que ya se hace para la atención de pacientes, ya que se requerirá solo acceso a los expedientes.

**Tiempo para desarrollarse.** El estudio se llevará a cabo en un periodo de 12 meses tras su aprobación.

**Universo de trabajo.** Pacientes con hipertiroidismo y cáncer diferenciado de tiroides en el servicio de endocrinología de CMN S XXI.

**Experiencia del grupo.** El investigador principal es Médico Subespecialista en Endocrinología con vasta experiencia en la valoración de pacientes con hipertiroidismo, mientras que el investigador asociado está en entrenamiento de subespecialidad y tiene la formación para participar.

**Palabras clave:** Hipertiroidismo, cáncer de tiroides, coexistencia, nódulo tiroideo, frecuencia, TIRADS, BETHESDA.

## MARCO TEÓRICO

### Definición y epidemiología de cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es una neoplasia maligna de las células del parénquima tiroideo. El parénquima tiroideo consta de dos tipos principales de células, las células foliculares tiroideas que dan lugar al cáncer diferenciado de tiroides (DTC) y las células parafoliculares o C que dan lugar al carcinoma medular de tiroides (MTC). El DTC comprende el cáncer de tiroides papilar (PTC), el cáncer de tiroides folicular (FTC) y el cáncer de células de Hurthle que representan el 90-95% de todos los tumores malignos de tiroides. El MTC representa alrededor del 1 al 2 %, y el carcinoma anaplásico de tiroides representa menos del 1 % de todos los cánceres de tiroides(1,2).

El cáncer de tiroides representa del 1 al 4 % de todas las neoplasias malignas y es el quinto cáncer más común en las mujeres de los Estados Unidos(3). Tiene una preponderancia femenina de alrededor de 3:1(4). Ha habido un aumento constante en la incidencia de cáncer de tiroides a nivel mundial; en particular, la detección de PTC ha aumentado un 240 % en las últimas tres décadas(5). Este aumento en la incidencia se ha observado en ambos sexos y entre todas las razas y se cree que se debe principalmente a una tendencia creciente en la tasa de diagnóstico por imagen(5,6). El PTC es el cáncer endocrino más común y es responsable del 96 % de todas las muertes nuevas y del 66.8 % debido a cánceres endocrinos(7). Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los cánceres de tiroides se derivan del epitelio folicular, siendo el PTC y el FTC mucho más comunes que el cáncer de tiroides anaplásico(8,9).

## **Definición y epidemiología de hipertiroidismo**

La glándula tiroides es una estructura bilobulada ubicada en la cara anterior de la tráquea entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal. Cada lóbulo de la tiroides se conecta a través de un istmo tiroideo. Se irriga a través de la arteria tiroidea superior, que se origina en la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, una rama del tronco tirocervical. El término "hipertiroidismo" define un síndrome asociado con la producción excesiva de hormona tiroidea. Es un error común pensar que los términos tirotoxicosis e hipertiroidismo son sinónimos. El término "tirotoxicosis" se refiere a un estado de exceso de exposición a la hormona tiroidea en los tejidos. Aunque el hipertiroidismo puede provocar tirotoxicosis y se pueden usar indistintamente, es importante tener en cuenta la diferencia entre ellos(10).

La prevalencia del hipertiroidismo es diferente según el grupo étnico, mientras que en Europa la frecuencia se ve afectada por la ingesta de yodo en la dieta y algunos casos se deben a enfermedades autoinmunes. El hipertiroidismo subclínico ocurre más en mujeres mayores de 65 años que en hombres, mientras que las tasas de hipertiroidismo manifiesto son de 0.4 por 1,000 mujeres y 0.1 por 1,000 hombres y varían con la edad(10).

Cualquier análisis de la epidemiología global del hipertiroidismo se delinearán a lo largo de las líneas de regiones con suficiente yodo y regiones con deficiencia de yodo(11). Mientras que el exceso de yodo puede provocar hipertiroidismo, la deficiencia de yodo puede provocar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo(10).

En los Estados Unidos y la mayoría de los países occidentales, la enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo. La fisiopatología del hipertiroidismo depende de la variante particular de hipertiroidismo. En el caso de la enfermedad de Graves, la causa subyacente es autoinmune, particularmente la

producción de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides que se unen al receptor de TSH (TSHR) e imitan los efectos de la hormona estimulante de tiroides (TSH). La enfermedad de Graves se presenta con 2 signos extratiroideos que normalmente no se observan en otras formas de hipertiroidismo(10).

### **Frecuencia de coexistencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo**

La prevalencia informada de cáncer de tiroides con hipertiroidismo concurrente varía de 0.21% a 9.0%. Esta variabilidad puede deberse a múltiples factores, como las indicaciones de cirugía y la precisión histopatológica(12).

La prevalencia de cáncer de tiroides concomitante que ocurre en pacientes con enfermedad de Graves alcanza hasta el 17%(13).

De acuerdo con Sapalidis et al.(14), los casos informados de MTC en pacientes con enfermedad de Graves por década han sido aproximadamente constantes desde 1990 hasta 2019, aunque la mayoría de los casos (8 casos) se describieron entre 1995 y 2005. En 5 casos el hallazgo de MTC se caracterizó como incidental(14).

### **Etiologías de tirotoxicosis con cáncer de tiroides concomitante**

#### **-Enfermedad de Graves con DTC y MTC concurrente**

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que resulta de la estimulación del receptor de TSH (TSHR) por los anticuerpos del receptor de tirotropina (TRAb). Aunque el PTC es el tipo histológico informado con mayor frecuencia en la enfermedad de Graves, también se ha informado MTC con enfermedad de Graves concomitante(15).

### **-Síndrome de Marine-Lenhart con DTC concurrente**

El Síndrome de Marine-Lenhart (MLS), definido como la ocurrencia concomitante de nódulo tiroideo autónomo (AFTN) y enfermedad de Graves, también tiene la posibilidad de coexistir con DTC, PTC y FTC (15).

### **-Enfermedad de Plummer con DTC concurrente**

La enfermedad de Plummer, que también se conoce como bocio nodular tóxico o bocio multinodular tóxico (TMNG), que ocurre comúnmente en regiones con deficiencia de yodo, es un bocio multinodular activo asociado con tirotoxicosis. La incidencia de DTC es más alta de lo esperado en la enfermedad de Plummer (18.3 vs 3.0%). El patrón patológico predominante es el PTC, la variante folicular del cáncer papilar de tiroides (FVPTC) y el FTC también están involucrados(15).

### **-Tirotoxicosis inducida por amiodarona con DTC concurrente**

La amiodarona es un medicamento antiarrítmico que se usa para tratar la taquicardia y la fibrilación ventricular o la insuficiencia cardíaca congestiva grave. La tirotoxicosis inducida por amiodarona (AIT) ocurre en hasta el 18% de los pacientes bajo terapia con amiodarona debido al alto contenido de yodo derivado de la amiodarona en pacientes con autonomía tiroidea subyacente en un bocio nodular o enfermedad de Graves (AIT1) y la tiroiditis destructiva que surge de la toxicidad directa de la amiodarona en las células foliculares (AIT2). Los patrones patológicos de DTC en AIT incluyen PTC y FVPTC, que generalmente ocurren en hombres mayores(15).

### **-Hipertiroidismo central con DTC concurrente**

El hipertiroidismo central, que se ha definido como hipertiroidismo secundario, posiblemente esté asociado con DTC. El hipertiroidismo central con DTC coexistente se puede dividir en dos categorías: adenoma hipofisario secretor de

TSH (TSHoma) con DTC concomitante y resistencia hipofisaria a la hormona tiroidea (PRTH) con DTC coexistente. Ambos presentan síntomas y signos de hipertiroidismo con TSH no suprimida. TSHoma es un trastorno muy raro, que representa alrededor del 0.5-3% de todos los adenomas hipofisarios. La tirotoxicosis inducida por PRTH afecta principalmente al corazón y al cerebro. En los últimos años se han reportado varios casos de hipertiroidismo central asociado a DTC. Los patrones patológicos de DTC que ocurren en el hipertiroidismo central incluyen PTC y FTC(15).

- **Metástasis hiperfuncionantes de CTD concurrente**

Los pacientes con cáncer de tiroides generalmente son clínicamente eutiroideos y el cáncer en sí es relativamente hipofuncional en comparación con el tejido tiroideo normal. Sin embargo, las metástasis hiperfuncionantes de DTC ocurren con más frecuencia de lo que se pensaba. Aunque la mayoría de las metástasis hiperfuncionantes se derivan de FTC, las metástasis de PTC también pueden inducir tirotoxicosis. Los sitios principales de metástasis hiperfuncionantes son los pulmones y los huesos, y también se informó el sitio raro de metástasis en el hígado. Según el estudio de Qiu, el 0.71 % de los pacientes con DTC presentan metástasis hiperfuncionantes, y la tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes con metástasis hiperfuncionantes fue del 65.79 %, los pacientes menores de 45 años en el momento de la aparición de metástasis a distancia, aquellos con solo metástasis pulmonares y los pacientes con CPT tenían mejores pronósticos(15).

- **Otras**

Aunque la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico son las causas más comunes de hipertiroidismo, otras causas de hipertiroidismo incluyen hipertiroidismo inducido por yodo (fenómeno de Jod-Basedow), adenomas tiroideos, tiroiditis de Quervain (tiroiditis subaguda), tiroiditis posparto y tiroiditis ficticia (tirotoxicosis facticia)(10).

Otras fuentes de hipertiroidismo incluyen focos ectópicos de tejido secretor de tiroxina. La forma más prevalente (aunque rara) de esta etiología es el estruma ovárico, que consiste en tejido tiroideo ectópico y funcional (que a menudo compromete más del 50% de la masa total) en el ovario(10).

La amiodarona u otros medicamentos que contienen yodo pueden inducir hipertiroidismo o tirotoxicosis asociados con el yodo. Este hipertiroidismo inducido por yodo se denomina fenómeno de Jod-Basedow (Jod es la palabra alemana para yodo) (10).

### **Mecanismo de concurrencia de cáncer de tiroides con hipertiroidismo**

TRAb, similar a la TSH, exhiben actividad agonística del TSHR, lo que lleva a la secreción de hormonas tiroideas y tirotoxicosis, que es independiente del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Además, TRAb podría desempeñar un papel en la estimulación del crecimiento de DTC porque las células de DTC expresan TSHR como lo hacen las células tiroideas normales(16). Además, TRAb estimula la invasividad y la angiogénesis de DTC al regular al alza el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de la placenta y sus receptores a través de las mismas vías de señalización que la activación y el crecimiento celular inducidos por TSH(17,18). Además, la TSH juega un papel importante en la regulación del crecimiento celular del DTC, que es incorporado por el sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)(19). Teniendo en cuenta las importantes similitudes funcionales entre TSH y TRAb, IGF-1 también podría afectar el crecimiento de DTC en pacientes con enfermedad de Graves(15).

El MTC a veces se asocia con síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN), sin embargo, ninguno de los casos notificados de enfermedad de Graves asociada con MTC finalmente se diagnosticó como MEN(20), y el mecanismo de la enfermedad de Graves asociado con MTC es aún no está claro(15).

Los DTC encontrados dentro o fuera del nódulo tiroideo de funcionamiento autónomo (AFTN) en el Síndrome de Marine-Lenhart (MLS) son eventos realmente raros (21–24). El DTC ocurrido en MLS puede estar relacionado con la estimulación de TRAb o una mutación genética como BRAF V600E(22).

### **Estudios originales previos sobre la frecuencia de cáncer de tiroides con hipertiroidismo**

Algunos estudios previos han evaluado la frecuencia de cáncer de tiroides con hipertiroidismo, tal como se muestra a continuación.

Sapalidis et al.(14) describieron un caso de coexistencia de enfermedad de Graves y MCT, y llevaron a cabo una revisión sistemática. Se encontró que se ha notificado MCT en pacientes con enfermedad de Graves en 15 casos, incluido el caso de estudio.

En otro estudio, Wahl et al.(25) encontraron que de entre 702 pacientes que se sometieron a cirugía por hipertiroidismo, se demostró histológicamente cáncer de tiroides en 18 pacientes (2.6%). Se presentó una mayor incidencia de cáncer en pacientes con bocio tóxico multinodular (3.3% de 317 pacientes) y bocio tóxico uninodular (2.9% de 207 pacientes), mientras que solo el 1.1% de 178 pacientes operados por enfermedad de Graves tenían cáncer de tiroides coexistente. Además, 5 pacientes que se sometieron a cirugía por cáncer de tiroides fueron diagnosticados preoperatoriamente con hipertiroidismo, aumentando el número total de pacientes con cáncer de tiroides coexistente e hipertiroidismo a 23. Entre 554 pacientes con cáncer de tiroides operados durante el mismo período, el 4.2 % eran hipertiroides (8.6% de pacientes con carcinoma papilar de tiroides, 4.5% con carcinoma folicular de tiroides y solo 0.5% con carcinoma indiferenciado de tiroides).

Mientras que Chao et al.(26) reportaron 37 pacientes tirotóxicos con carcinomas diferenciados de tiroides operados entre 1979 y 1995. El período de seguimiento osciló entre 562 días y 14 años 9 meses (media  $\pm$  SE, 2093  $\pm$  201 días).

Por su parte, Lin et al.(12) determinaron la prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes hipertiroideos en cirugía. Cuarenta y cinco pacientes, 34 mujeres y 11 hombres, fueron intervenidos quirúrgicamente de hipertiroidismo entre 1989 y 2000 en la institución de análisis. Las edades oscilaron entre los 14 y los 67 años. Hubo 42 casos de enfermedad de Graves, uno de bocio multinodular funcional y dos de nódulos tóxicos únicos. Se encontraron seis casos (13.3%) de cáncer de tiroides, dos hombres y cuatro mujeres con edades entre 19 y 48 años.

Castro Parga et al.(27) revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 245 tiroidectomías realizadas en pacientes hipertiroideos. Se encontró cáncer de tiroides en 9 pacientes (3.7%). Además, se demostró cáncer de tiroides en 5 de 163 pacientes con enfermedad de Graves (3%), en 3 de 21 pacientes con adenomas tóxicos (14.3%), y en uno de 61 pacientes con bocio multinodular hipertiroideo (1.6%). Todos los tumores se correspondían microscópicamente con cánceres papilares.

Adicionalmente, Chala et al.(28) realizaron un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, durante un periodo de 12 años, en pacientes atendidos con cáncer de tiroides por el Grupo de Cirugía de Cabeza y Cuello de la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Encontraron sólo 4 pacientes con hipertiroidismo asociado a cáncer de tiroides; su manejo requirió un control previo del hipertiroidismo con terapia de yodo, a dosis entre 30 mCi y 50 mCi para, posteriormente, practicar la tiroidectomía, por lo general, tres meses después de la terapia con yodo.

Finalmente, un estudio realizado en España(29), analizó la tasa de asociación entre hipertiroidismo y cáncer tiroideo. Se estudiaron, de forma retrospectiva, las piezas quirúrgicas y los historiales clínicos de aquellos pacientes intervenidos por

hipertiroidismo y en los que se detectó un cáncer tiroideo en el estudio anatomopatológico. En 10 casos de 265 pacientes se detectó un cáncer tiroideo asociado (3.8%). Fueron mayoría los pacientes con enfermedad de Graves (63%), aunque sólo el 3.5% de éstos presentaron asociación con cáncer, frente al 5.5% de los bocios multinodulares(29).

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud e impacto.** El carcinoma de tiroides constituye la neoplasia maligna más común del sistema endocrino. A nivel mundial, la incidencia aumentó significativamente de 1990 a 2017. En 2016, se reportaron 238,000 casos de cáncer de tiroides en todo el mundo, mientras que el número de pacientes con cáncer de tiroides aumentó 1.28 veces con 567.000 casos solo en 2 años. En México es la sexta causa de cáncer en mujeres, existen reportes que la mencionan como la primera causa de cáncer en mujeres de 20 a 29 años y en los hombres representa la décimo tercera; en 2014 se reportaron 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes. La máxima frecuencia de esta patología tiene lugar entre los 41 y los 50 años, y el 60% de los casos acontecen entre los 31 y los 60 años.

**Trascendencia.** Al realizar la presente investigación, se aportará información acerca del número de pacientes con hipertiroidismo del Hospital de Especialidades CMN- Siglo XXI, que padecen o tienen un diagnóstico de cáncer de tiroides. Dado que esta patología ha ido aumentando en los últimos años a nivel mundial, y que en nuestro centro médico se desconoce la frecuencia de esta asociación esto nos ayudaran a identificar el comportamiento clínico epidemiológico de los pacientes que padecen esta enfermedad y conocer su dinámica en una población determinada. Además, la información ayudara a concientizar al sector salud de la situación de la enfermedad para implementar estrategias para el diagnóstico temprano. A la par, los resultados podrían notificarse a la comunidad médica, académica y científica para poder apoyar una toma correcta de decisiones en la atención de pacientes en otros hospitales.

Tras realizar este protocolo los **pacientes incluidos en este estudio no obtendrán beneficio**. El beneficio es de carácter científico ya que se generará información sobre la importancia de la asociación entre hipertiroidismo y cáncer tiroideo, esto a

diferencia de lo antes pensado sobre el hipertiroidismo como factor excluyente para cáncer tiroideo.

**Factibilidad.** Es altamente factible el desarrollo de la presente propuesta, porque no se requiere de recursos adicionales a los ya destinados por al hospital a la atención de los pacientes. Además, el HECMNSXXI cuenta con una clínica especializada en el manejo de cáncer de tiroides, así como disponibilidad de métodos de diagnóstico y los diferentes tipos de tratamiento.

Se tomará en consideración el reglamento de **la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17**, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de sus expedientes y es por tanto un estudio retrospectivo.

## **PLANTEAMIENTO EL PROBLEMA**

El cáncer de tiroides es una neoplasia maligna de las células del parénquima tiroideo. El parénquima tiroideo consta de dos tipos principales de células, las células foliculares tiroideas que dan lugar al cáncer diferenciado de tiroides (DTC) y las células parafoliculares, que dan lugar al carcinoma medular de tiroides (MTC). El DTC comprende el cáncer de tiroides papilar, el cáncer de tiroides folicular y el cáncer de células de Hurthle que representan el 90-95% de todos los tumores malignos de tiroides. (30,31).

El cáncer de tiroides no tiene factores etiológicos establecidos, aunque la exposición a la radiación se ha implicado durante varias décadas. Aunque la exposición a la radiación es importante para desencadenar la enfermedad, no parece jugar un papel en la determinación de la agresividad de la malignidad (32).

Las mutaciones y translocaciones en los genes que codifican la vía de señalización celular de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) se han implicado en la base genética de la mayoría de los cánceres de tiroides, principalmente en el caso de los casos congénitos (33).

El hipertiroidismo no es considerado como un factor de riesgo para enfermedad nodular tiroidea maligna, si no por el contrario, se sugiere que la supresión de la TSH limita el crecimiento de lesiones. Siendo la TSH el factor trófico más importante para el crecimiento de nódulos tiroideos

Durante las últimas 3 décadas, se ha registrado un aumento dramático en el número de personas diagnosticadas con cáncer de tiroides asociado a un perfil bioquímico de hipertiroidismo y se prevé que esta enfermedad aumente su frecuencia en todo el mundo. (36)

Desde el punto de vista clínico existen factores pronósticos como son la edad, sexo, tamaño del tumor, presencia de adenomegalias, entre otros, al igual que desde el punto de vista histológico lo son la diferenciación del tumor, la extensión extracapsular, multifocalidad, y subtipo o variante tumoral. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, y es más frecuente en las poblaciones de raza blanca y asiáticos/isleños del Pacífico que en otras poblaciones (34,35).

En nuestro país, existe poca información epidemiológica de los últimos años; motivo por el cual nos lleva a realizar este estudio.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo del Hospital de Especialidades CMN- Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS**

La frecuencia de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides e hipertiroidismo en nuestro hospital es 2 veces más alta en comparación con otros centros de tercer nivel.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Determinar la frecuencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

### **Específicos**

1. Conocer niveles séricos de T4L, TSH pre y postoperatorios y tiroglobulina y postoperatoria.
2. Describir características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos de los pacientes con cáncer de tiroides e hipertiroidismo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de la investigación**

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, comparativo, retrospectivo y longitudinal.

### **Universo de estudio**

Pacientes adultos mayores de 18 años ambos con diagnóstico de hipertiroidismo y cáncer de tiroides atendidos en el centro médico nacional Siglo XXI.

### **Periodo del estudio**

Se tomarán expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido entre de enero de 2010 a enero de 2022. Los expedientes de los pacientes incluidos al protocolo se revisarán de septiembre a finales de diciembre del 2022

### **Muestreo**

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **Criterios de selección**

#### *Criterios de inclusión*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ambos géneros.
- Pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo
- Pacientes atendidos en el centro médico nacional Siglo XXI
- Pacientes a los cuales se les realizó un abordaje diagnóstico completo que incluyó además de exámenes bioquímicos, ultrasonido y biopsia en los cuales se llegó a diagnóstico histopatológico de carcinoma de tiroides.

### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma tiroideo sin perfil bioquímico de hipertiroidismo

### *Criterios de eliminación*

- Pacientes con información incompleta en los cuales no se pueda corroborar uno de los 2 diagnósticos.

### **Descripción del estudio**

1. Este estudio será sometido a revisión por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del centro médico nacional Siglo XXI.

2. Tras su aprobación se revisarán los expedientes de pacientes mayores de 18 años y ambos géneros que se encuentran en el centro médico nacional Siglo XXI por diagnóstico de Cáncer de tiroides durante el periodo de estudio comprendido entre enero 2010 a enero de 2022 que cumplieron con el resto de los criterios de selección. Esta revisión se llevará a cabo de septiembre a diciembre del 2022

3. Posteriormente se obtendrá la siguiente información de interés: edad, sexo, duración de síntomas, T3 sérica, T4 sérica, tiroglobulina, TSH, número de nódulos, tamaño de los nódulos, clasificación TI-RADS, malignidad (si, no), Bethesda y resultado histopatológico.

4. Posteriormente, los datos serán capturados en SPSS y se realizará el análisis estadístico para obtener resultados y la publicación realizar una tesis de especialidad

### **Clasificación de variables**

#### *variables*

- Edad
- Sexo
- Duración de síntomas

- T3 sérica (pre y post-operatoria)
- T4 sérica (pre y post-operatoria)
- Tiroglobulina (pre y post-operatoria)
- TSH post-operatoria (pre y post-operatoria)
- Tamaño de nódulos tiroideos
- Número de nódulos tiroideos
- Clasificación TI-RADS
- Biopsia
- Malignidad

### Definición y operacionalización de las variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente que se registró en el expediente.	Años	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Diferencia física y de características sexuales que distinguen al hombre de la mujer y permiten denominar al individuo como masculino o femenino.	Clasificación del paciente en masculino o femenino; según el registro del expediente.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
<b>Duración de síntomas</b>	Referencia subjetiva que da el enfermo sobre la propia percepción de las manifestaciones de la enfermedad que padece.	Período en que el paciente manifiesta sintomatología de la enfermedad.	Semanas	Cuantitativa discreta
<b>T3 sérica (Pre-operatoria y)</b>	Hormona producida por la glándula tiroideas, que estimula el	Niveles de la hormona T3, antes y después de la operación)	nmol/L	Cuantitativa continua

<b>Post-operatoria)</b>	metabolismo de los carbohidratos y grasas, aumentar el consumo de oxígeno y degradar proteínas en las células del cuerpo.			
<b>T4 sérica (Pre-operatoria y Post-operatoria)</b>	Esta hormona es producida por la glándula tiroides que aumenta la tasa de reacciones químicas en las células y ayuda a controlar crecimiento y desarrollo	Niveles de la hormona T4, antes y después de la operación)	nmol/L	Cuantitativa continua
<b>Tiroglobulina (Pre-operatoria Post-operatoria)</b>	Proteína de la glándula tiroides cuya función es ayudar a generar las hormonas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4).	Registro de los valores obtenidos de tiroglobulina, después de la operación.	ng/ml	Cuantitativa continua
<b>TSH (Pre-operatoria Post-operatoria)</b>	Hormona estimulante de la tiroides, producida por la adenohipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.	Valores obtenidos de la TSH, antes y después de la operación	nmol/L	Cuantitativa continua
<b>Tamaño de nódulos</b>	Dimensión o área, del o los nódulos tiroideos	Registro en el expediente médico, del tamaño de los nódulos tiroideos del paciente.	Mm	Cuantitativa continua
<b>Número de nódulos</b>	Cantidad de nódulos tiroideos	Total de nódulos tiroideos	Nódulos	Cuantitativa discreta
<b>Clasificación TI-RADS</b>	Sistema de catalogación de los nódulos tiroideos	Clasificación TI-RADS basada en una escala de puntuación acorde a	TI-RADS 1 TI-RADS 2 TI-RADS 3 TI-RADS 4	Cualitativa ordinal

		<p>los criterios ecográficos de malignidad</p> <p>TI-RADS 1: Lesión benigna</p> <p>TI-RADS 2: Muy baja sospecha benigno (&lt;3% de riesgo de malignidad)</p> <p>TI-RADS 3: Nódulos probablemente benignos (&lt;5% de riesgo de malignidad)</p> <p>TI-RADS 4:</p> <p>4a – Nódulos de identidad incierta (5-10% de riesgo de malignidad)</p> <p>4b – Nódulos sospechosos (10-50% de riesgo de malignidad)</p> <p>4c – Nódulos muy sospechosos (50-85% de riesgo de malignidad)</p> <p>TI-RADS 5: Nódulos probablemente malignos (&gt;85% de riesgo de malignidad)</p>	TI-RADS 5	
<b>BAAF</b>	Extracción de células o para ser examinados por un patólogo.	Extirpación de células del nódulo tiroideo del para su análisis patológico	Si No	Cualitativo nominal
<b>Malignidad</b>	Presencia de células cancerosas que tienen la capacidad de diseminarse a otros sitios en el cuerpo (hacer metástasis) o invadir y destruir tejidos cercanos (localmente)	Resultado del análisis patológico	Si No	Cualitativo nominal

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis estadístico descriptivo. Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizará con frecuencias y porcentajes.

Para las variables cuantitativas, se realizará la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos; en caso de una distribución paramétrica el análisis descriptivo consistirá en media y desviación estándar. En caso de que las variables cuantitativas tengan una distribución no paramétrica, se utilizarán como estadísticos descriptivos la mediana y el rango intercuartil

Se utilizará el paquete estadístico SPSS v.26 para el procesamiento de los datos.

Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se someterá a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomará en consideración el reglamento de **la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17**, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de expedientes de los pacientes en el tiempo comprendido entre enero de 2010 y enero 2022 y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964.). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Así mismo se apega al **Informe de Belmont** sobre Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación basándose en sus principios **Respeto**: Todos los pacientes decidirán si quieren o no participar en el protocolo sin consecuencia alguna, se brindará y explicará un consentimiento informado.

**Beneficencia**: El protocolo se basa en revisión de expediente clínico. Se explica claramente que es un estudio **sin riesgo** con un beneficio científico que generara información útil sobre la enfermedad.

**Justicia**: Todos los pacientes serán tratados bajo las mismas circunstancias de igualdad sin importar género, raza o estado clínico de la enfermedad.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### *Recursos materiales*

- Se requiere de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

### *Recursos humanos*

- Tesista: Dr. Luis Carlos Núñez García
- Asesor de Tesis: Dra. Guadalupe Vargas Ortega

### *Recursos financieros*

La papelería será proporcionada por los investigadores y no se requiere inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearán los recursos con los que se cuenta actualmente.

### *Factibilidad*

Este estudio se puede llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, el CMN SXXI cuenta con una clínica especializada en pacientes

con cáncer de tiroides se requiere de inversión mínima, y se cuenta con todos los estudios para diagnóstico de estas 2 entidades.

Además, es un protocolo de investigación **sin riesgo** al basarse en la búsqueda de datos mediante el expediente del paciente, la cual aportara información importante sobre la asociación de estas dos entidades que ha ido en aumento que anteriormente se consideraban excluyentes, por lo que el balance riesgo/beneficio es muy positivo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades																
	Enero-marzo 2022			Abril-mayo 2022			Junio-agosto 2022			Septiembre-diciembre 2022			Enero-febrero 2023			
<b>1.- Búsqueda bibliográfica</b>	R	R	R													
<b>2.- Diseño del protocolo</b>				R	R	R										
<b>3.- Aprobación del protocolo</b>							R	R	R							
<b>4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos</b>										R	R	R				
<b>5.- Análisis de datos y publicación de resultados</b>													R	R	R	P

R=realizados; P=pendiente

## RESULTADOS

### Características demográficas, antecedentes familiares y personales

Del análisis realizado en la cohorte de 40 pacientes se encontró que 87.5% (35) son mujeres y 12.5% (5) hombres, con una media de edad de  $53.85 \pm 13.71$  años; de los 40 pacientes el 40% (16) tiene antecedente familiar de cáncer sin importar el tipo, 27.5% del total (11) tienen antecedente familiar de enfermedad tiroidea. Ningún paciente 0% tuvo antecedente personal de enfermedad reumatológica y 5 % (2) de los pacientes cuentan con antecedente personal de cáncer, siendo cáncer de mama tipo ductal infiltrante en ambos pacientes

En la tabla 1 se describen las características demográficas y bioquímicas basales de los pacientes estudiados y en la tabla 2 se realiza una comparación entre los resultados bioquímicos de los pacientes a 6 y 12 meses posteriores a la cirugía.

### Etiología del hipertiroidismo y su manejo

De los 40 pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides e hipertiroidismo incluidos en el estudio, contaban un perfil bioquímico TSH: 0.01 uU/mL (0.005 – 0.01) y T4L: 2.6 ng/dl (1.9-3.65).

Del total de pacientes 52.5% (21) cuentan con hipertiroidismo por bocio toxico difuso (Enfermedad de Graves); 40% (16) de los pacientes fueron diagnosticados con ocio multinodular toxico y 7.5% (3) de los pacientes fueron diagnosticados con adenoma toxico.

El 100% (40) de los pacientes fueron tratados con fármacos antitiroideos y beta bloqueadores, previo al tratamiento quirúrgico para conseguir un perfil de tiroideo en eutiroidismo y disminuir el riesgo de complicaciones.



**Gráfico 1:** Porcentaje y número de pacientes según la etiología del hipertiroidismo en pacientes con cáncer de tiroides.

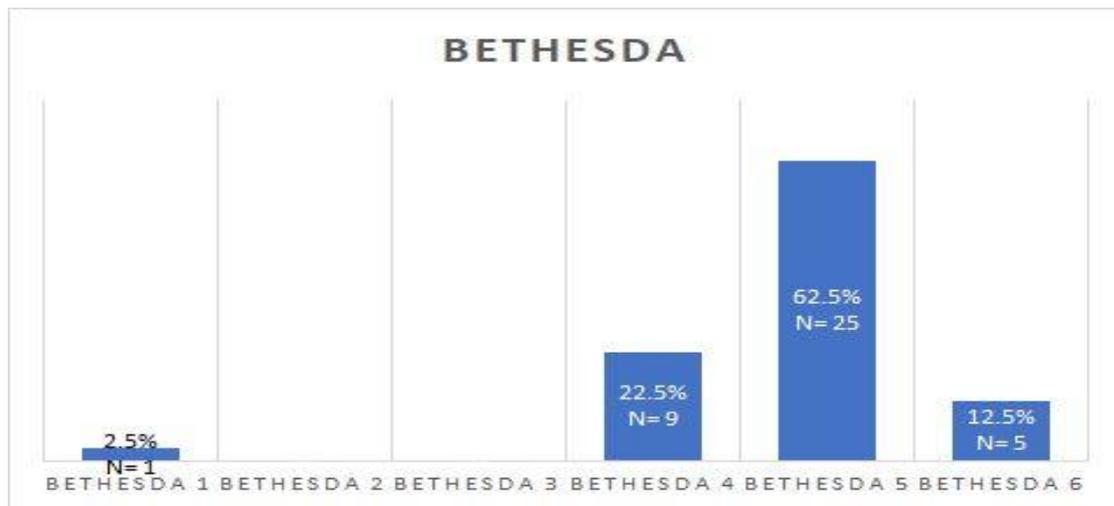
## Características ultrasonográficas y por citología de los nódulos tiroideos

Del total de los pacientes, 52.5% (21) fueron clasificados con características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos como TIRADS 4 y 47.5% (19) como TIRADS 5.

Todos los pacientes cumplieron con indicación de biopsia de tiroides por tamaño de nódulo > 1.5 cm en los nódulos clasificados como TIRADS 4 y tamaño de nódulo > 1cm en los nódulos clasificados como TIRADS 5.

El resultado de la biopsia reportado en base al sistema BETHESDA se comportó de la siguiente manera:

- 1 paciente (2.5%) reportado como BETHESDA I
- 9 pacientes (22.5%) reportados como BETHESDA IV
- 25 pacientes (62.5%) reportados como BETHESDA V
- 5 pacientes (12.5%) reportados como BETHESDA VI



**Gráfico 2:** Resultado en porcentaje y número de pacientes para el reporte citológico según BETHESDA

## Resultados postquirúrgicos de los pacientes, riesgo de recurrencia

Del total de pacientes 27.5% (11) tuvieron un reporte histopatológico clasificado como de bajo riesgo de recurrencia, 52.5% (21) fueron clasificados como de riesgo intermedio para recurrencia y 20% (8) como riesgo de recurrencia alto.



**Gráfico 3:** Porcentaje y número de pacientes clasificados por el reporte histopatológico según el riesgo de recurrencia.

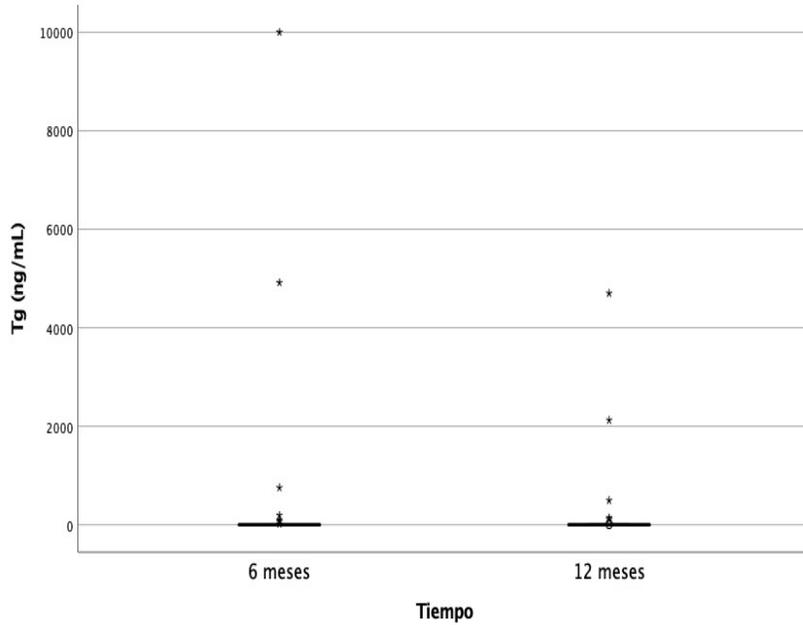
## Evolución bioquímica de los pacientes posterior a la cirugía

En el seguimiento posterior a la cirugía se presentó la siguiente evolución bioquímica: valores de tiroglobulina a los 6 meses 0.40 (0.20 – 2.1) y a los 12 meses 0.50 (0.20 – 4.60). La comparación entre el valor de tiroglobulina a los 6 meses con el valor a los 12 meses tuvo una p no estadísticamente significativa de 0.72.

En cuanto a la evolución de la TSH con valores basales de 0.01 (0.005 – 0.01), a los 6 meses 1.0 (0.07 – 7.8) y a los 12 meses 1.0 (0.1 – 4.8).

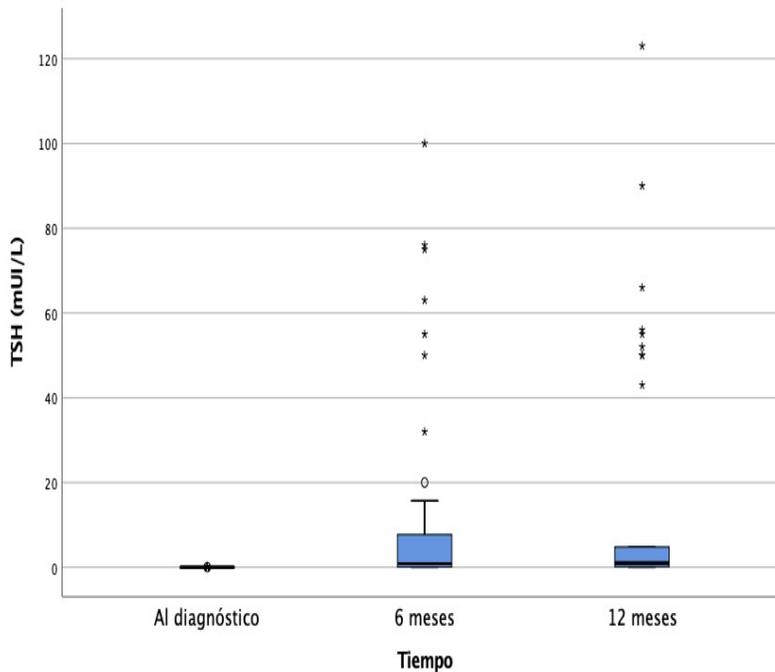
La comparación entre el valor de TSH a los 6 meses y 12 meses posterior a la cirugía no fue estadísticamente significativa con valor  $p = 0.46$ .

La comparación entre el valor de TSH basal con el valor a los 6 y 12 meses, tuvo un valor de  $p = 0.00$  en ambos casos



comparación entre Tg a los 6 y 12 meses posterior a la cirugía no fue estadísticamente significativa, valor  $p = 0.72$

**Gráfico 4:** comparación entre Tg de 6 meses y la Tg 12 meses postquirúrgicos



La comparación entre TSH de 6 meses con 12 meses posterior a la cirugía no fue estadísticamente significativa con valor  $p = 0.46$ .

La comparación entre el valor de TSH basal comparando a los 6 y 12 meses, tuvo un valor de  $p=0.00$  en ambos casos

**Gráfico 5:** comparación entre TSH al diagnóstico, 6 meses y 12 meses postquirúrgicos

**TABLA 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y BIOQUIMICAS DE LA POBLACION EN ESTUDIO**

Variable	Pacientes	Porcentaje
Número de registros	40	100%
<b>Genero</b>		
Femenino	35	87.5%
Masculino	5	12.5%
<b>Edad (años) (DE)</b>	53 (+/- 13)	
<b>Antecedente familiar de cáncer</b>	16	40%
<b>Antecedente familiar de enfermedad tiroidea</b>	11	27.5%
<b>Antecedente personal de cáncer</b>	2	5%
<b>Tipo de hipertiroidismo</b>		
Bocio toxico difuso (Graves)	21	52.5%
Bocio multinodular tóxico	16	40%
Adenoma tóxico	3	7.5%
<b>TIRADS</b>		
TIRADS 4	21	52.5%
TIRADS 5	19	47.5%
<b>BETHESDA</b>		
BETHESDA 1	1	2.5%
BETHESDA 2	0	0%
BETHESDA 3	0	0%
BETHESDA 4	9	22.5%
BETHESDA 5	25	62.5%
BETHESDA 6	5	12.5%
<b>Riesgo de recurrencia</b>		
Riesgo de recurrencia bajo por ATA	11	27.5%
Riesgo de recurrencia intermedio por ATA	21	52.5%
Riesgo de recurrencia alto por ATA	8	20%
T4 libre al Dx(ng/dL)	2.6	(1.9-3.65) DE
TSH al Dx (uU/mL)	0.01	(0.005 – 0.01)

\* TSH: Hormona estimulante de tiroides

\* T4L: Tiroxina libre

**TABLA 2: COMPARACIÓN A LOS 6 Y 12 MESES POST QUIRÚRGICOS DE VALORES DE TIROGLOBULINA Y HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH).**

	Basal	6 meses	12 meses	P
<b>TSH (uUI/ml)</b>	0.01 (0.005 – 0.01)	1.0 (0.07 – 7.8)	1.0 (0.1 – 4.8)	0.00
<b>Tg (ng/dL)</b>	-	0.40 (0.20 – 2.1)	0.50 (0.20 – 4.60)	0.72

\*TSH: Hormona estimulante de tiroides

\*Tg: Tiroglobulina

## DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio son describir la frecuencia de pacientes con cáncer de tiroides e hipertiroidismo en un centro de tercer nivel de la ciudad de México en el periodo comprendido de de enero de 2010 a enero 2022, así como definir las características de los nódulos, el resultado de la biopsia, como fueron clasificados en base al riesgo de recurrencia y su evolución bioquímica posterior a la cirugía. Se recolectaron 40 pacientes con esta asociación, 52.5% fueron clasificados como TIRADS 4 y 47.5% como TIRADS 5 en base a sus características ultrasonográficas. Al realizar la biopsia 2.5% fueron reportados como BETHESDA I 22.5% reportados como BETHESDA IV, 62.5% reportados como BETHESDA V y 12.5% reportados como BETHESDA VI, todos fueron sometidos a procedimiento quirúrgico con posterior reporte de carcinoma de tiroides. De estos 27.5% tuvieron un reporte histopatológico clasificado como de bajo riesgo de recurrencia, 52.5% fueron clasificados como de riesgo intermedio y 20% como riesgo de recurrencia alto en base a la clasificación de la asociación americana de tiroides.

Actualmente no existe literatura extensa, una revisión sistemática o un consenso dedicado a pacientes con cáncer de tiroides e hipertiroidismo posiblemente por su baja mortalidad o dificultades en su diagnóstico o manejo.

Hablando sobre prevalencia el estudio de Weber et al, reporta hasta un 17% de pacientes con cáncer de tiroides y enfermedad de Graves concomitante. Otro estudio Suleyman et al se reportó una frecuencia de pacientes con cáncer de tiroides e hipertiroidismo de 151 pacientes en un periodo comprendido de enero de 2007 a 2017 en un hospital de Turquía.

Comparado con este estudio la frecuencia en nuestro centro médico fue menor, esta diferencia puede ser secundaria a las características de la población, factores de riesgo, antecedente de enfermedad tiroidea previa, el antecedente de deficiencia de yodo en la región del estudio citado. Otra posible causa del aumento de la frecuencia de cáncer de tiroides en estos estudios comparado con el nuestro es que se realizó tiroidectomía total para el tratamiento del hipertiroidismo lo que hace posible el diagnóstico de tumores ocultos, generalmente microcarcinomas, en nuestro centro la tiroidectomía no es un tratamiento usual para pacientes con hipertiroidismo usualmente son manejados con fármacos antitiroideos o yodo radioactivo

Todos los estudios revisados reportan mayor numero de casos en el genero femenino, dato que correlaciona con lo encontrado en nuestro estudio.

Evaluando la etiología del hipertiroidismo en pacientes con carcinoma tiroideo, en la revisión de la literatura se encuentra que BMNT es la etiología que más se asocia con cáncer de tiroides, en el estudio Smith et al, se reporto una incidencia de carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes con BMNT de 18.3% vs un 3% en

pacientes con enfermedad de Graves. Este resultado es atribuible a la asociación de cáncer de tiroides con la presencia de nódulos tiroideos y no así con hiperplasia difusa, a diferencia de esto en nuestro estudio la etiología que más se asoció con carcinoma tiroideo es enfermedad de Graves con un 52.5% de los pacientes y un 40% para BMNT.

La supresión de TSH se considera un probable factor protector para el cáncer de tiroides, actualmente, aún está en discusión, sin embargo, la frecuencia de pacientes con carcinoma tiroideo es menor en pacientes con hipertiroidismo comparada con pacientes con un perfil tiroideo normal, aunado a esto la mayoría de los casos de cáncer de tiroides e hipertiroidismo son reportados como tumores pequeños con un buen pronóstico. Álvarez et al, reportó que 60% de los pacientes operados por carcinoma de tiroides e hipertiroidismo tenían un tumor menor de 1 cm y el 100% median < de 3 cm, así mismo se reportó una menor invasión local o a distancia evaluando invasión vascular y ganglionar. Estos datos son similares a los encontrados en nuestro estudio donde posterior a la cirugía la mayoría de los casos fueron reportados como riesgo bajo o intermedio en base a la clasificación de recurrencia de la ATA.

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen una descripción detallada de los datos demográficos y bioquímicos de los pacientes con cáncer de tiroides e hipertiroidismo la cual se considera una asociación rara, sin embargo es un estudio factible, debido a ser un centro médico de tercer nivel con una clínica especializada en pacientes con carcinoma tiroideo.

Las debilidades del estudio están asociadas a la metodología de este al ser retrospectivo, descriptivo y observacional.

Otra debilidad en el estudio es el sesgo de selección debido al hospital donde se realiza, al ser un hospital de concentración hace probable que en la población general no se encuentren sujetos con las mismas características

Una de las debilidades del estudio es la falta de evaluación prospectiva de los pacientes, Medas et al reportó una incidencia más alta de metástasis ganglionares y peor pronóstico en pacientes con hipertiroidismo y cáncer en un seguimiento a 5 años, sin embargo, en nuestro estudio no se les dio ese seguimiento por lo cual se carece de esa información.

Se ha reportado un aumento de complicaciones en pacientes sometidos a tiroidectomía por cáncer e hipertiroidismo, se reporta aumento de sangrado, hipocalcemia transitoria y mayor riesgo de parálisis de cuerdas vocales, consideramos que puede ser un área de oportunidad para evaluar en estudios posteriores.

Se espera que al realizar este estudio se de pie a iniciar estudios prospectivos en los cuales se logre identificar las complicaciones postquirúrgicas, la evolución y el pronóstico de este tipo de pacientes

## **CONCLUSIONES**

La frecuencia de pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides e hipertiroidismo en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional S XXI fue de 40 en el periodo comprendido de enero de 2010 a enero 2022. Comparado con otros estudios en la literatura actual es mas baja, esto puede deberse a las diferencias entre poblaciones estudiadas y factores de riesgo para cáncer de tiroides de cada población

Los valores de TSH postratamiento quirúrgico fueron mayores que los valores al momento del diagnóstico, esto es de esperarse posterior a la cirugía, esta diferencia no se encontró al comparar el seguimiento de la TSH en los 6 y 12 meses postquirúrgicos ya que los pacientes se encuentran con terapia supresiva con hormona tiroidea.

Los valores de tiroglobulina postratamiento no presentaron diferencias estadísticamente significativas a los 6 y 12 meses postquirúrgicos.

Los hallazgos ultrasonográficos más frecuentes fueron nódulos clasificados como TIRADS 4 y TIRADS 5, que posterior a la realización de la biopsia se reportaron como nódulos BETHESDA IV, V y VI.

Posterior al procedimiento quirúrgico el cáncer de estos pacientes fue clasificado en un 80% como intermedio o bajo en cuanto al riesgo de recurrencia por ATA.

## REFERENCIAS

1. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2016/12/12. 2017 Apr;26(4):632–41.
2. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S. Thyroid Cancer [Updated 2021 Jul 19]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5–29.
4. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Critical reviews in oncogenesis*. 1993;4(1):25–52.
5. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164–7.
6. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2009 Oct;19(10):1061–6.
7. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(3):151–66.
8. Echanique KA, Govindan A, Mohamed OM, Sylvester M, Baredes S, Yu-Lan Ying M, et al. Age-Related trends of patients undergoing thyroidectomy: analysis of US inpatient data from 2005 to 2013. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2019;160(3):457–64.
9. Pancer J, Mitmaker E, Ajise O, Tabah R, How J. A thyroid gland with over 30 foci of papillary thyroid carcinoma with activating BRAF V600E mutation. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*. 2019 Mar 18;2019:6–19.

10. Mathew P, Rawla P. Hyperthyroidism. [Updated 2021 Dec 12]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
11. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):301–16.
12. Lin C-H, Chiang F-Y, Wang L-F. Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroidism treated by surgery. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2003;19(8):379–83.
13. Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *American Journal of Surgery*. 2006;191:400–5.
14. Sapalidis K, Papanastasiou A, Michalopoulos N, Mantalovas S, Giannakidis D, Koimtzis GD, et al. A Rare Coexistence of Medullary Thyroid Cancer with Graves Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *The American journal of case reports*. 2019 Sep 22;20:1398–401.
15. Fu H, Cheng L, Jin Y, Chen L. Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2019;26(7):R395–413.
16. Preece J, Grodski S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2014;156:1153–6.
17. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 1988;318:753–9.
18. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;70:826–9.
19. Malaguarnera R, Morcavallo A, Belfiore A. The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *Journal of Oncology*. 2012;2012:635614.
20. Habra MA, Hijazi R, Verstovsek G, Marcelli M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 2004;14:391–6.

21. Valenti TM, Macchia E, Pisa R, Bucalo ML, Russo V, Colletti I, et al. Toxic adenoma and papillary thyroid carcinoma in a patient with Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1999;22:701–4.
22. Scherer T, Wohlschlaeger-Krenn E, Bayerle-Eder M, Passler C, Reiner-Concin A, Krebs M, et al. A Case of simultaneous occurrence of Marine–Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Endocrine Disorders*. 2013;13:16.
23. Sharma A. Marine–Lenhart syndrome in two adolescents, including one with thyroid cancer: a case series and review of the literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;30:1237–43.
24. Lombardi M, Tonacchera M, Macchia E. A new case of Marine–Lenhart syndrome with a papillary thyroid carcinoma. *Clinical Case Reports*. 2018;6:2299–302.
25. Wahl RA, Goretzki P, Meybier H, Nitschke J, Linder M, Röher H-D. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *World Journal of Surgery*. 1982;6(4):385–9.
26. Chao T-C, Lin J-D, Jeng L-B, Chen M-F. Thyroid Cancer With Concurrent Hyperthyroidism. *Archives of Surgery*. 1999 Feb 1;134(2):130–4.
27. Parga G de C, Alvarado NC, Martínez HP, Díaz MI, Grosso AH, Lorenzo FG, et al. Hipertiroidismo y cáncer de tiroides concurrente. *Cirugía Española*. 2001;69(2):115–7.
28. Chala AI, Franco HI, Aguilar CD, Cardona JP. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Revista colombiana de cirugía*. 2010;25(4):276–89.
29. Cáncer tiroideo en el hipertiroidismo: una asociación no tan excepcional. *Cirugía Española*. 2000;67(4):331–3.
30. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S. Thyroid Cancer. *StatPearls*. 2021 Jul 19;
31. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer*

epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2017 Apr;26(4):632–41.

32. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2015 Apr;13(4 Suppl 4):3–6.
33. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *The Journal of endocrinology*. 2004 Nov;183(2):249–56.
34. Sosa Martín G, Ernand Rizo S. Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. *Revista Cubana de Cirugía*. 2016;51:54–6.
35. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*. 2015 Feb;8(1):30–40.
36. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2020 Jan;16(1):17–29.