



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ**

**NIVEL DE TSH COMO PREDICTOR DE CANCER TIROIDEO DIFERENCIADO EN  
ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA EN PACIENTES SOMETIDOS A TIROIDECTOMIA  
TOTAL O SUBTOTAL EN EL HOSPITAL GENERAL MANUEL GEA GONZÁLEZ**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. PATRICIA ESTÉVEZ SÁNCHEZ**

**TUTOR**

**DRA. NORMA MATEOS SANTA CRUZ**

**ASESOR**

**DRA. IVETTE CRUZ BAUTISTA**

**MÉXICO, D.F. AGOSTO DE 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

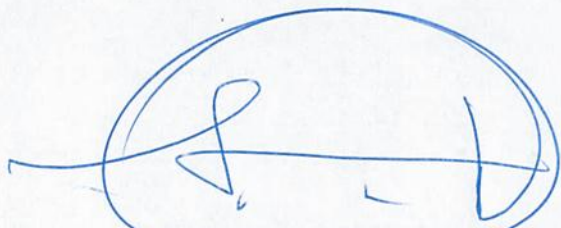
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

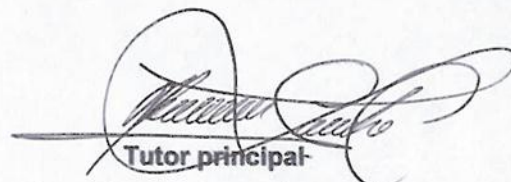
**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Sección de Estudios de Postgrado e Investigación a cargo de la Dra. Norma Mateos Santa Cruz.**

**Este trabajo de Tesis con No. 14-32-2012, presentado por la alumna Patricia Estévez Sánchez se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Norma Mateos Santa Cruz, y la División de Enseñanza e Investigación Clínica a cargo del Dr. Octavio Sierra Martínez con fecha del 01 agosto 2012 para su impresión final.**



**División de Enseñanza e Investigación**

**Dr. Octavio Sierra Martínez**

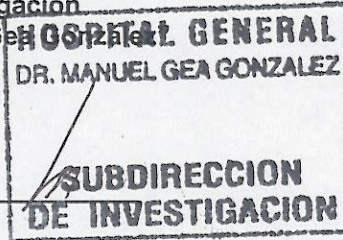
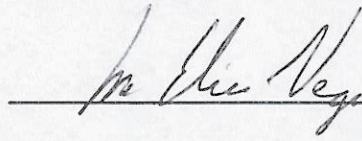


**Tutor principal**

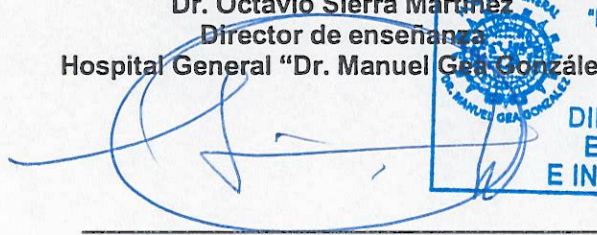
**Dra. Norma Mateos Santa cruz**

Autorizaciones

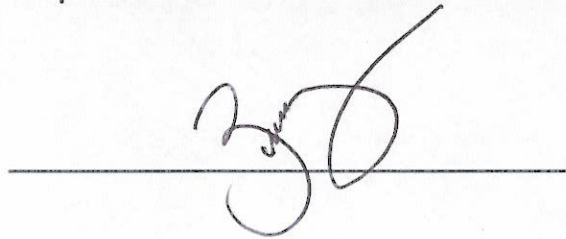
Dra. María Elisa Vega Memije  
Subdirección de Investigación  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Octavio Sierra Martínez  
Director de enseñanza  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



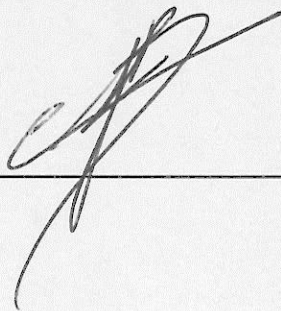
Dr. Rogelio Zacarías Castillo  
Jefe de División de Medicina Interna  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



**NIVEL DE TSH COMO PREDICTOR DE CANCER TIROIDEO DIFERENCIADO EN  
ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA EN PACIENTES SOMETIDOS A TIROIDECTOMIA  
TOTAL O SUBTOTAL EN EL HOSPITAL GENERAL MANUEL GEA GONZALEZ**

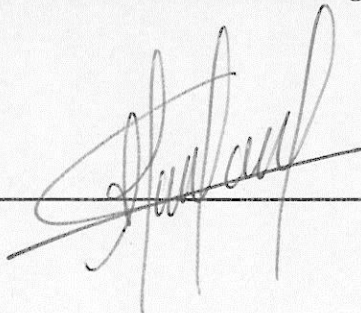
**Colaboradores:**

**Dra. Ivette Cruz Bautista  
Médico Adscrito de Endocrinología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**



---

**Dra. Gabriela Alejandra López Ortiz  
Médico Residente de Radio oncología  
Instituto Nacional de Cancerología**



---

## **AGRADECIMIENTOS.**



## INDICE

Glosario .....	9
Definiciones.....	11
Relación de figuras y tablas .....	12
Resumen .....	13
Resumen en inglés.....	14
1. Introducción .....	15
2. Antecedentes.....	17
3. Justificación .....	20
4. Hipótesis .....	20
5. Objetivos.....	20
5.1. Objetivo General .....	20
5.2. Objetivos Particulares .....	20
6. Material y Métodos .....	21
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Método de laboratorio	
6.7. Análisis estadístico	
7. Resultados.....	25
8. Discusión .....	34
9. Limitaciones.....	37
9. Conclusiones .....	37
10. Perspectivas .....	37
11. Bibliografía.....	38
12. Anexos.....	41

## **GLOSARIO**

**ADN** Acido desoxirribonucleico

**AntiTG** Anticuerpos antitiroglobulina

**AntiTPO** Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

**ARNm** Ácido ribonucleico mensajero

**BAAF** Biopsia por aspiración de aguja fina

**BMN** Bocio multinodular

**CDT** Cáncer diferencial de tiroides

**ColS** Colaboradores

**CPT** Cáncer papilar de tiroides

**CFT** Cáncer folicular de tiroides

**ENT** Enfermedad nodular tiroidea

**IC** Intervalo de confianza

**IGF1** Factor de crecimiento similar a la insulina

**IMC** Índice de masa corporal

**Kg** Kilogramos

**NT** Nódulo tiroideo

**Mts** metros

**OR** Odds ratio o Razón de momios

%Porcentaje

**RC** receptor

**TS** tratamiento supresor

**TSH** Hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina

**USG** Ultrasonografía

## DEFINICIONES

**Cáncer diferenciado de tiroides.** Son tumores malignos de la tiroides que tienen su origen en el epitelio folicular de la glándula, son clasificados de acuerdo a sus características histológicas. Incluyen los tumores diferenciados, como el carcinoma papilar o el carcinoma folicular.

**Enfermedad nodular tiroidea.** Incluye al nódulo tiroideo único y bocio multinodular.

**Nódulo tiroideo.** Se define como cualquier lesión discreta que es sonográficamente distinguible del parénquima tiroideo adyacente. Para fines de escrutinio del cáncer de tiroides se toman en cuenta, por consenso, sólo los nódulos de 1.0 cm o mayores en su longitud máxima.<sup>29, 30</sup>

**Bocio multinodular.** Se define como 2 o más nódulos con más de 1 cm.<sup>29, 30</sup>

**Niveles normales de TSH** Nivel entre de 0,3 a 3,0 mIU/mL en población sin deficiencia de yodo, valor promedio de 1.5 mIU/L.<sup>37, 31</sup>

## **RELACION DE FIGURAS Y TABLAS**

Título y numeración según orden de aparición en el texto distinguiendo entre:

**Tabla 1.** Características generales de la población y de los tumores

**Tabla 2.** Promedio de TSH por BAAF y patología

**Tabla 3.** Número de pacientes con CDT por cuartil

**Tabla 4.** Factores de riesgo independiente

**Grafica 1.** Reporte de BAAF

**Grafica 2.** Reporte de BAAF y patología

**Grafica 3.** Reporte de patología

**Gráfica 4.** Tipo de cáncer tiroideo por patología

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El cáncer diferenciado de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente, la TSH podría tener un papel en la patogenia. Los niveles de esta hormona podrían predecir el riesgo de malignidad.

**OBJETIVO:** Determinar si el nivel basal de TSH es predictor de cáncer tiroideo diferenciado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea sometidos a tiroidectomía total o subtotal.

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:** Conocer si existe asociación entre T4 y el cáncer tiroideo diferenciado. 2. Describir la frecuencia de los tipos histológicos de cáncer tiroideo en nuestra institución.

**DISEÑO:** Analítico, abierto, observacional, retrospectivo y transversal.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizó el nivel de TSH basal de pacientes con ENT y tiroidectomía total o subtotal, registrados entre 2006 a 2011 y su asociación con CDT o benignidad, comprobado por pieza histopatológica.

**RESULTADOS:** 122 pacientes fueron analizados. El total de malignidad fue 45.9% (56 de 122 pacientes). En el análisis de regresión logística binaria el riesgo de malignidad se correlacionó con los niveles más altos de TSH ( $p < 0.001$ ), en la subdivisión por cuartiles se mantuvo esta significancia. La media de TSH en pacientes con cáncer tiroideo se encontró en  $5.55 \pm 10.5$ , y benignidad en  $1.75 \pm 1.15$ . La T4 no se correlacionó con mayor riesgo de cáncer tiroideo ( $p = 0.104$ ). El cáncer papilar se reportó en el 89.3% y el 4.8% de los casos correspondió a cáncer folicular, mixto y medular.

**CONCLUSIONES:** El nivel de TSH sérica basal puede ser de utilidad en predecir la probabilidad de cáncer diferenciado de tiroides y podría considerarse junto con otros factores de riesgo para la decisión del manejo y optimizar la extensión de tiroidectomía en enfermedad nodular tiroidea.

## **ABSTRACT**

**CONTEXT:** Differentiated thyroid cancer is the most common endocrine cancer; TSH may play a role in pathogenesis. The levels of this hormone may predict the risk of malignancy.

**OBJECTIVE.** To determine whether the basal level of TSH is a predictor of differentiated thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease underwent total or subtotal thyroidectomy.

**SECONDARY OBJECTIVES.** To identify a potential association between T4 and differentiated thyroid cancer. 2. Describe the frequency of histological types of thyroid cancer in our institution.

**DESIGN.** Analytical, open, observational, retrospective and transversal.

**SETTING, PARTICIPANTS:** We analyzed the basal TSH level and ENT patients with subtotal or total thyroidectomy, between 2006 to 2011 and its association with DTC or benign, proven by histopathological piece.

**RESULTS.** 122 patients were analyzed. The total of malignancy was 45.9% (56 of 122 patients). In the binary logistic regression analysis the risk of malignancy is correlated with higher levels of TSH ( $p < 0.001$ ) in the subdivision by quartiles was maintained this significance. The mean TSH in patients with thyroid cancer was found at  $5.55 \pm 10.5$  and  $1.75 \pm 1.15$  in kindness. T4 did not correlate with increased risk of thyroid cancer ( $p = 0.104$ ). Papillary cancer was reported in 89.3% and 4.8% of the cases corresponded to follicular cancer, medullary and mixed.

**CONCLUSIONS.** The basal serum TSH level may be useful in predicting the probability of differentiated thyroid cancer and could be considered along with other risk factors for the decision of management and optimize the extent of thyroidectomy in nodular thyroid disease.

## 1. INTRODUCCION

El cáncer tiroideo diferenciado (CDT) conforma el 1% de todos los cánceres,<sup>1</sup> sin embargo representa el cáncer endocrinológico más frecuente. Aunque la tasa de mortalidad ha permanecido estable, la incidencia esta en ascenso, incrementándose aproximadamente 4% por año, lo que representan el mayor incremento porcentual en cualquier tipo de cáncer, tanto en hombres como en mujeres.<sup>2</sup> En EEUU entre 1973 y 2002, hubo 2.4 veces mayor incremento de cáncer tiroideo y 2.9 mayor incremento de cáncer tiroideo papilar.<sup>2</sup> En México no contamos con estimaciones actuales a este respecto.

En los últimos años han surgido nuevas investigaciones para determinar si el incremento de la incidencia se explica en parte al advenimiento de mejores métodos de diagnóstico o existen factores de riesgo poco valorados.<sup>3</sup>

Existen factores de riesgo establecidos en el ámbito clínico, de imagen y bioquímico para sospecha de dicho cáncer. Así tradicionalmente edades tempranas, el sexo, antecedente de familiares de primer grado con carcinoma tiroideo, exposición a radiación ionizante, la disfonía y la fijación del nódulo a tejido cervical circundante son predictores más importantes de malignidad. Sin embargo tales hallazgos son raramente identificados, siendo la presentación clínica más frecuente de una neoplasia maligna de tiroides la aparición de un nódulo tiroideo (NT) único y fijo,<sup>4, 5</sup> estimándose en el 33 al 52% de los casos, pero, el riesgo de cáncer no es significativamente mayor en los nódulos solitarios que en los bocios multinodulares (BMN)<sup>6</sup> (22 al 48%)<sup>7</sup> por lo que es claro que aun los nódulos tiroideos impalpables, los nódulos dentro de un bocio multinodular,<sup>3,8-10</sup> o incluso la presencia de bocio difuso pueden ser malignos.<sup>6</sup> Dentro de los datos de imagen el USG (ultrasonido) que sugieren malignidad se encuentran las microcalcificaciones, márgenes nodulares irregulares, hipoecogenicidad parenquimatosa, incremento en la vascularidad del nódulo (hipervascularidad intranodal) y linfadenopatía del cuello anormal; cada variable confiere de 1.5 a 3 veces más riesgo de cáncer, aunque cuando 2 o más variables están presentes en combinación el riesgo es sustancialmente más alto, especialmente cuando se presentan en combinación,<sup>10, 13, 38</sup>

Aunque los hallazgos clínicos son predictores importantes de malignidad estos son raramente identificados en forma temprana, por lo que investigaciones recientes se han enfocado en el conocimiento de vías moleculares y bioquímicas implicadas en el desarrollo de CDT y su uso como potenciales marcadores para predecir benignidad o malignidad.



Esos marcadores incluyen proteínas séricas como TSH, y otros factores de crecimiento,<sup>11, 12</sup> mutaciones ADN, tinción positiva para galactina-3, mutaciones puntuales de BRAF, mutaciones PAX8-PPAR 1, RET/PTC de las muestras de aspiración.<sup>13</sup>

La tirotropina (TSH) es un factor de crecimiento tiroideo<sup>14, 15</sup> y su papel patogénico se sospechó inicialmente por el resultado de dosis supresoras de hormonas tiroideas en beneficio de cambios citológicos incluyendo un incremento de nódulos coloides de aquellos reportados inicialmente como hipercelulares o adenomatosos y la reducción de recurrencia y mortalidad en pacientes con CDT manejados con supresión de TSH sérica,<sup>16</sup> por ello actualmente el manejo para pacientes con cáncer tiroideo diferenciado incluye tratamiento supresor (TS) de la TSH de la hipófisis anterior con dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea como uno de los pilares del tratamiento.<sup>17,18</sup>

Las principales guías de manejo del CDT<sup>19, 20</sup> aconsejan el TS continuo en casos de enfermedad persistente o recurrente y durante períodos de 3-5 años,<sup>19</sup> o de 5-10 años<sup>20</sup>. Recomendándose una supresión inicial inferior a 0.1 mUI/L en pacientes de riesgo elevado o intermedio y entre 0.1 - 0.5 mUI/L en pacientes de bajo riesgo.<sup>19</sup>

El papel patogénico de la TSH en el desarrollo de CDT se sospechó recientemente por la identificación de expresión de receptores de TSH en los cánceres tiroideos bien diferenciados.<sup>14, 15</sup><sup>15, 21</sup> Por lo anterior se ha sugerido a la TSH como factor agregado en la promoción de la invasión y oncogénesis,<sup>10, 17</sup> junto con diferentes oncogenes y factores de crecimiento los cuales intervienen en el desarrollo y crecimiento del cáncer tiroideo.<sup>11</sup>

Sin embargo hay varias razones por las que el papel de la TSH en el desarrollo de cáncer ha sido minimizado, primero, las mutaciones del receptor de TSH en regiones funcionalmente asociadas con la transducción de señal incrementada no ocurren normalmente en el cáncer tiroideo; segundo, estudios in vitro han demostrado que otros factores tales como IGF-1 pueden jugar un papel dominante en el crecimiento de cáncer. Finalmente, hay una relación inversa entre niveles de ARNm del receptor (RC) de TSH y la agresividad de cáncer.<sup>15, 22</sup>

Aunque aún se encuentra en debate, algunos expertos concluyen que la estimulación del receptor de TSH es asociada con incremento en la incidencia de cáncer y agresividad, lo cual tal vez se encuentre en parte vinculado a estimulación por procesos inmunes.<sup>12</sup>

Varios grupos han investigado las concentraciones de TSH en pacientes con enfermedad nodular tiroidea, todos ellos observaron que mayores niveles de TSH se asociaron a mayor malignidad.

En general, las concentraciones de TSH por encima del rango medio alto están asociadas con 2 a 3 veces mayor riesgo de que un nódulo sea canceroso.<sup>13, 17, 23, 24</sup> Cooper y cols.<sup>25</sup> sugieren que la inhibición de la TSH debería realizarse únicamente en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo.

Recientemente se asociaron los niveles altos de TSH con metástasis a nódulos linfáticos y extensión extratiroidea en cáncer tiroideo bien diferenciado, con ello se puntualizó la utilidad de determinar dicho marcador en el preoperatorio para definir la extensión óptima de cirugía tiroidea en cáncer.<sup>26</sup>

## 2. ANTECEDENTES

Desde 1999 se han reportado diversos estudios que tratan de asociar los niveles de TSH y cáncer Tiroideo. En un primer estudio, Kumar y colaboradores<sup>27</sup> no encontraron disminución significativa de cáncer con niveles normales bajos de TSH, en contraste a partir del 2006, varios grupos de investigación de Reino Unido, Estados Unidos, Grecia y China han reportado la asociación de niveles altos de TSH con cáncer diferenciado de tiroides.<sup>7,17, 23, 24</sup>

**Boelaert** y colaboradores<sup>7</sup> en 2006 en una cohorte prospectiva de 1500 pacientes con crecimiento palpable tiroideo (bocio difuso, multinodular y nódulo único) evaluados por BAAF (biopsia por aspiración de aguja fina) encontraron que el riesgo de malignidad en nódulo tiroideo incrementa con las concentraciones de TSH normal alta. Concluyendo que la TSH es un factor bioquímico simple puede servir como adyuvante en el riesgo de predicción de malignidad.

**Haymart** y cols<sup>12</sup> en 2008 en una cohorte retrospectiva enrolo a 1198 pacientes con nódulo tiroideo y bocio multinodular, este equipo encontró que el 52% de los pacientes que tenían niveles de TSH  $\geq 5.0$  mIU/L presentaban algún tipo de cáncer tiroideo diferenciado con mayor frecuencia que en niveles más bajos.

**Polyzos** y cols<sup>24</sup> en 2008 realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 565 pacientes eutiroideos con nódulo tiroideo sometidos a BAAF y 122 de ellos sometidos a tiroidectomía. El diagnóstico final fue establecido por cirugía. Altas tasas de malignidad fueron observadas en pacientes con TSH sérica por arriba del tercil normal alto ( $p=0.026$ ). Observaron que el riesgo de malignidad en nódulos tiroideos incrementa en paralelo con concentraciones de TSH dentro del rango normal. Destacando la concentración de TSH como un predictor independiente de malignidad tiroidea.

**Jin y cols** <sup>17</sup> en 2010 en un estudio prospectivo en EEUU analizó a 653 pacientes, encontrando un incremento de malignidad hasta del 20% asociada a niveles altos de TSH. El promedio de nivel de TSH fue mayor en el grupo de malignidad (5.5 microIU/mL vs 1.4 microIU/ml, P<.0001). La tasa de malignidad fue de 65% en pacientes con niveles de TSH>5.5 microIU/mL. Por lo que concluyeron que el uso de TSH sérica puede ser útil en predecir la probabilidad de cáncer y optimizar la extensión de tiroidectomía en pacientes con enfermedad nodular tiroidea.

	Boelaert 2006	Polyzos 2008	Haymart 2008	Jin 2010
TIPO DE ESTUDIO	Prospectivo	Retrospectivo	Cohorte Retrospectivo	Base de datos Retrospectiva
FECHA	1984-2002 UK	1988-2004 Grecia	Mayo 1994-enero 2007 UK	1990-2008 USA
NÚM. DE PACIENTES	1500	565	1198 de ellos 843 c niveles de TSH	653
CRITERIOS DE SELECCION	-Eutiroideos Enfermedad nodular y bocio difuso	-Eutiroideos Nódulo tiroideo, BAAF	-Eutiroideos e hipotiroidismo -Enfermedad nodular y bocio	Eutiroideos y distiroideos Enfermedad nodular tiroidea  Exclusión: cáncer medular, anaplásico y enfermedad metastásica

DIAGNOSTIC O DE CANCER	BAAF 1500 pacientes (100%) Biopsia abierta y pieza quirúrgica 553 pacientes (37%)	Tiroidectomía en 122 pacientes	De 1198, 603 resección unilateral y 593 tiroidectomías totales	Tiroidectomía en 653 pacientes
RESULTADOS NIVELES TSH	Análisis de 1183pacientes Riesgo de malignidad en TSH sérica >0.9 mU/L Vs con TSH menor 0.4 mU/L TSH <0.4: 2.8% CDT 0.4-0.9 OR 1.00 3.7% CDT 1.0-1.7 OR 2.72 8.3% 1.8-5.5 OR 3.88 12.3% >5.5 OR 11.18 29.6%	Altas tasas de CDT en el tercil superior del rango normal de TSH (0.026) TSH 1.5-4.0 TSH 0.4-0.8 (P=0.005) TSH 0.9-1.4 (P=0.007)	TSH<0.06 mIU/L: 16% CDT TSH 0.4-1.39: 25% TSH 1.4-4.99: 35% TSH≥5.0mIU/L :52% Promedio de TSH en benignidad 1.4±0.1 TSH entre 2 a 2.5 relacionada a anticuerpos e hipotiroidismo clínico	Mayor CDT en <30 años (32%) Promedio de TSH en benignidad 1.4
CÁNCER DIFERENCIA DO DE TIROIDES	CDT en 92 de 1183 pacientes (7.8%) TSH >5.5 29.6% CDT		CDT 29% Promedio de TSH en CDT 2.5±0.3	CDT:20% TSH>5.5 65% CDT

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Los niveles de TSH predicen el cáncer tiroideo diferenciado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea?

### **3. JUSTIFICACION**

Aunque la tasa de mortalidad ha permanecido estable, la incidencia del cáncer tiroideo esta en ascenso, atribuido en parte al mayor diagnóstico por métodos de imagen y a la existencia de factores de riesgo modificables para el desarrollo de cáncer tiroideo. La TSH es un factor de crecimiento, que aunque no se ha demostrado su papel en la oncogénesis, varios estudios han establecido su papel predictor en el cáncer tiroideo diferenciado. El uso de este factor bioquímico como predictor de cáncer tiroideo podría ser de ayuda para decidir con mayor precisión el beneficio de cirugía tiroidea en pacientes con cáncer tiroideo y así reducir los costos y complicaciones.

### **4. HIPOTESIS**

Si el nivel basal de TSH es un predictor de cáncer tiroideo diferenciado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea, entonces aquellos pacientes con cáncer tiroideo tendrán nivel más alto de TSH basal comparados con aquellos que no tienen cáncer.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar si el nivel basal de TSH es predictor de cáncer tiroideo diferenciado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea sometidos a tiroidectomía total o subtotal por lo cual se comparará el nivel de TSH de los pacientes con cáncer tiroideo vs el nivel basal de TSH de los pacientes sin cáncer.

#### **5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:**

1. Conocer si existe asociación entre T4 y el cáncer tiroideo diferenciado.
2. Describir la frecuencia de los tipos histológicos de cáncer tiroideo en nuestra institución.

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1. Tipo de Estudio**

Analítico, abierto, observacional, retrospectivo y transversal

### **6.2. Ubicación Temporal y Espacial**

Se revisaron los expedientes de pacientes que acudieron a consulta externa de Medicina Interna y Otorrinolaringología del Hospital General Manuel Gea González en la Ciudad de México dentro del periodo de enero 2006 a diciembre 2011. Este estudio fue realizado bajo la aprobación del comité de Investigación y ética de la misma Institución. Se obtuvieron 242 expedientes de pacientes con diagnóstico de algún tipo ENT que contaran con tiroidectomía y que además tuvieran TSH basal, sin embargo se descartaron 120 expedientes de pacientes que contaban con niveles TSH en tratamiento con hormonas tiroideas. El tiempo de la toma de perfil tiroideo en relación a la cirugía fue variable. Se analizaron a 122 pacientes que cumplieron los criterios de selección, se registraron las variables con elaboración de una base de datos y se analizaron los resultados correlacionando el reporte patológico de la pieza quirúrgica y los niveles de TSH. Se obtuvo información de los síntomas de presentación, examen físico, perfil tiroideo sin tratamiento al momento de la obtención de los niveles que incluyo TSH, T4T, T4L, T3T, T3L y en 7 casos Anticuerpos anti tiroglobulina (antiTG) y antiperoxidasa (antiTPO). La medición de las hormonas tiroideas se hizo por quimioinmunofluorescencia Se dividió el nivel de TSH en cuartiles para su análisis. Se realizó BAAF en 96 pacientes. Las indicaciones del procedimiento quirúrgico fueron datos compresivos, BAAF con reporte de malignidad y BAAF inadecuada en 3 ocasiones que no tuvieran contraindicaciones para el evento quirúrgico.

### **6.3. Criterios de Selección de la Muestra**

#### **Criterios de Inclusión.**

Expedientes clínicos de pacientes con enfermedad nodular tiroidea que fueron sometidos a tiroidectomía total o subtotal, con seguimiento entre el periodo de 2006-2011 en nuestro hospital, que contaron con la siguiente información:

Perfil tiroideo

Reporte de histopatología

**Criterios de Exclusión.** Expedientes de pacientes que recibieron tratamiento con hormonas tiroideas en la determinación basal del perfil tiroideo

**Criterios de Eliminación.** No se identifican

### **6.4. Variables**

#### **Variable(s) Independiente:**

Edad, sexo, IMC (índice de masa corporal), niveles de TSH, T4T, T4L, T3T, cuartiles de TSH, presencia de tiroiditis de Hashimoto, datos clínicos (aumento de volumen, ganglios cervicales), tipo de enfermedad nodular( bocio multinodular, nódulo único), tamaño del nódulo, USG (calcificaciones, vascularidad, ganglios inflamatorios, bordes irregulares), reporte de BAAF, tipo de cirugía (tiroidectomía total o subtotal), reporte de patología.

#### **Variable(s) Dependientes:**

Cáncer diferenciado de tiroides vs no cáncer diferenciado de tiroides

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Indicador</b>
1. Sexo	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
2. Edad	Cuantitativa continua	Años
3. IMC	Cuantitativa continua	Peso/m <sup>2</sup>
4. Niveles de TSH	Cuantitativa continua	μIU/mL
5. Niveles de T4T	Cuantitativa continua	μg/dL
6. Niveles de T4L	Cuantitativa continua	ng/dL
7. Tiroiditis de Hashimoto	Cuantitativa dicotómica	
8. Datos clínicos	Cualitativa nominal	1. Datos compresivos 2. Disfonía 3. Aparición de nódulo 4. Aumento de volumen 5. Ganglios cervicales
9. Tipo de enfermedad nodular	Cualitativa dicotómica	1. Bocio multinodular 2. Nódulo tiroideo
10. Ultrasonido (USG)	Cualitativa nominal	1. Calcificaciones 2. Vascularidad 3. Ganglios 4. Bordes irregulares
15. Reporte de BAAF	Cualitativa nominal	1. Inadecuada o insuficiente 2. Indeterminada (tumor folicular) 3. Cáncer papilar 4. Cáncer folicular 5. Células de Hurthle 6. Cáncer anaplásico 7. Linfoma 8. Mixto 9. Benignidad 10. Sin BAAF
16. Tipo de cirugía	Cualitativa dicotómica	1. Tiroidectomía total 2. Tiroidectomía subtotal



17. Reporte de patología	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cáncer papilar</li> <li>2. Cáncer folicular</li> <li>3. Células de Hurthle</li> <li>4. Cáncer anaplásico</li> <li>5. Linfoma</li> <li>6. Mixto</li> <li>7. Benignidad</li> <li>8. Medular</li> </ol>
--------------------------	---------------------	--

### 6.5. Tamaño de la Muestra

122 expedientes de pacientes

### 6.6. Métodos de Laboratorio

Medición de perfil tiroideo por quimioinmunofluorescencia

### 6.7. ANALISIS ESTADISTICO

Para la descripción de las variables se utilizó promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar (IIC) según fuera apropiado. Para realizar el análisis estadístico, se realizó comparación de promedios con estadística paramétrica (t de student) o estadística no-paramétrica (U-Mann Whitney) de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables categóricas se analizaron por medio de la prueba de Mantel-Haenszel (escalamiento ordinal) o Chi cuadrada (escalamiento dicotómico). Se realizó análisis de regresión logística binaria entre la variable dependiente y las posibles variables independientes. Se consideró un valor de  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 17.

## 6. RESULTADOS

### Características Generales de los sujetos de estudio

Se obtuvo información a través de la revisión de expedientes clínicos del año 2006 al 2011. Se encontraron datos de 242 pacientes con diagnóstico de Bocio Multinodular y nódulo tiroideo provenientes de la Consulta Externa de Medicina Interna y Otorrinolaringología del Hospital General Manuel Gea González en la Ciudad de México. Se excluyeron 120 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión. Se analizaron a 122 pacientes. Las características clínicas y bioquímicas de los sujetos de estudio se presentan en la tabla 1. El 98.4% de nuestra población fueron mujeres, predominando este género tanto en casos como en controles. Los pacientes con diagnóstico de malignidad fueron significativamente más jóvenes y con mayor IMC que los pacientes con diagnóstico benigno. La media de edad en los casos fue de  $41.25 \pm 13.1$  y en controles  $45.91 \pm 12.5$  ( $p < 0.05$ ), la media de IMC en los sujetos con algún tipo de cáncer tiroideo fue de  $29.2 \pm 4.8$  vs sujetos sin cáncer con IMC de  $27.3 \pm 4.4 \text{ Kg/m}^2$  ( $p < 0.05$ ).

Se presentaron datos clínicos sugestivos de malignidad en 42.6% (52 de 122) del total de los sujetos de estudio, sin embargo no hubieron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (Tabla 1). Se observaron datos de compresión con signo de Pemberton positivo en el 35.2% de los casos, disfonía en el 4.9%, ganglios cervicales en el 2.5%. El 59% (72 de 122) de los pacientes refirieron en el interrogatorio un aumento de volumen en el cuello y la presencia de una masa fue referida solo por el 31.1% (38 de 122) de los pacientes. El 5.7% (7 de 122) de los sujetos coexistió con tiroiditis de Hashimoto, los cuales correspondieron al grupo con diagnóstico benigno (5.7% vs 0%)  $p = 0.012$  **Tabla 1.**

Los datos presentados en USG sugestivos de malignidad fueron calcificaciones en 11.5% de los pacientes, vascularidad central en 10.6%, ganglios cervicales en 3.4% y bordes irregulares en 5.0%, ninguna de estas características mostró significancia.

El 56.6% de los sujetos de estudio presentó bocio multinodular (69 de 122) y el 43.4% (53 de 122) nódulo solitario, ya sea detectados por vía ultrasonográfica o bien en el reporte macroscópico de patología.

**Tabla 1.** Características de los pacientes y de los tumores

	Total	CDT	Benigno	Valor de P
N	122(100)	56(45.9)	66(54)	
Genero (n/(%))				0.709
Mujer	120(98.4)	55(45.8)	65(54.1)	
Hombre	2(1.6)	1(50)	1(50)	
Edad (años)	43.77 12.99	41.25±	45.91±	0.048
IMC (peso/Talla <sup>2</sup> )	28.2 4.6	29.2±4.8	27.33±4.4	0.042
Datos clínicos (n/(%))	52 (42)			
Datos compresivos	43(35.2)	20(16.4)	23(18.9)	0.535
Disfonía	6(4.9)	3(2.5)	3(2.5)	0.579
Aparición de nódulo	38(31.1)	20(16.4)	18(14.8)	0.210
Aumento de volumen	72(59.0)	33(27.3)	39(32.2)	0.526
Ganglios cervicales	3(2.5)	2(1.6)	1(0.8)	0.438
Datos por USG (n/(%))				
Calcificaciones	14(11.5)	6(4.9)	8(6.6)	0.519
Vascularidad	13(10.6)	6(4.9)	7(5.7)	0.605
Ganglios	5(3.4)	2(1.6)	3(1.8)	0.438
Bordes irregulares	6(5.0)	3(2.5)	3(2.5)	0.579
Tiroiditis de Hashimoto por patología	7(5.7)	0	7(5.7)	0.012
Numero de nódulos (n/(%))				
Solitario	53 (43.4)	27 (50.9)	26(49.0)	0.213
Múltiple	69 (56.6)	29(42.0)	40(57.9)	0.213
Tipo de Cirugía				<0.001
Tiroidectomía total	55 (45.1)	38(31.1)	17(13.9)	
Tiroidectomía subtotal	55 (45.1)	7(7.7)	48(39.3)	
Tiroidectomía subtotal convertida a total	12 (9.8)	11(9)	1(0.8)	

CDT, cáncer diferenciado de tiroides, N, n número, IMC índice de masa corporal, USG ultrasonografía

### Tipo de cirugía

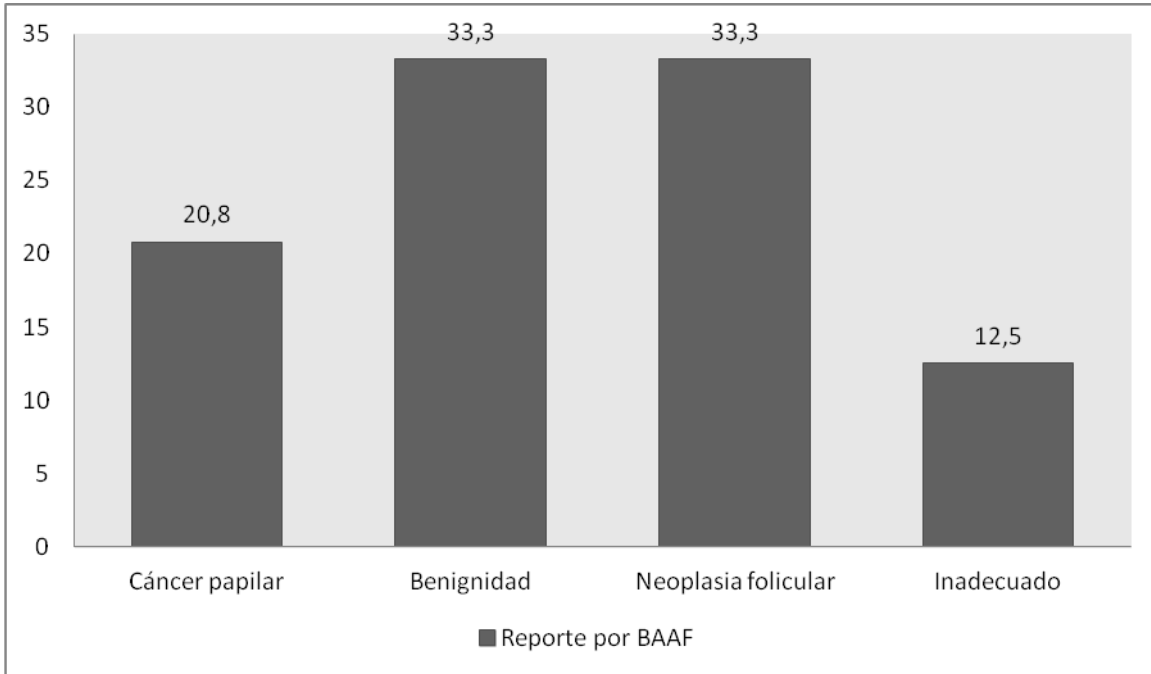
El 100% de los sujetos de estudio (122) fue sometido a algún tipo de cirugía, el 45.1% (55 de 122) a tiroidectomía total, el 45.1% (55 de 122) a tiroidectomía subtotal y 9.8% (12 de 122) que inicialmente se intervino para hemitiroidectomía se sometió a una segunda cirugía para tiroidectomía total. Las indicaciones de cirugía fueron principalmente datos compresivos, sospecha fuerte de cáncer por biopsia por aspiración de aguja fina, diagnóstico indeterminado por BAAF o muestra insuficiente. Se realizó una tiroidectomía total en un paciente con benignidad por datos compresivos. Se realizó tiroidectomía total en 55 pacientes de los cuales 38 tuvieron reporte de malignidad por histopatología y 17 pacientes con benignidad. Se realizó tiroidectomía subtotal en 55 pacientes. La mayoría de los pacientes a quienes se realizó tiroidectomía subtotal se reportaron como benignos en el reporte patológico (48 de 55) y 7 pacientes con cáncer tiroideo. **Tabla 1**

### BAAF

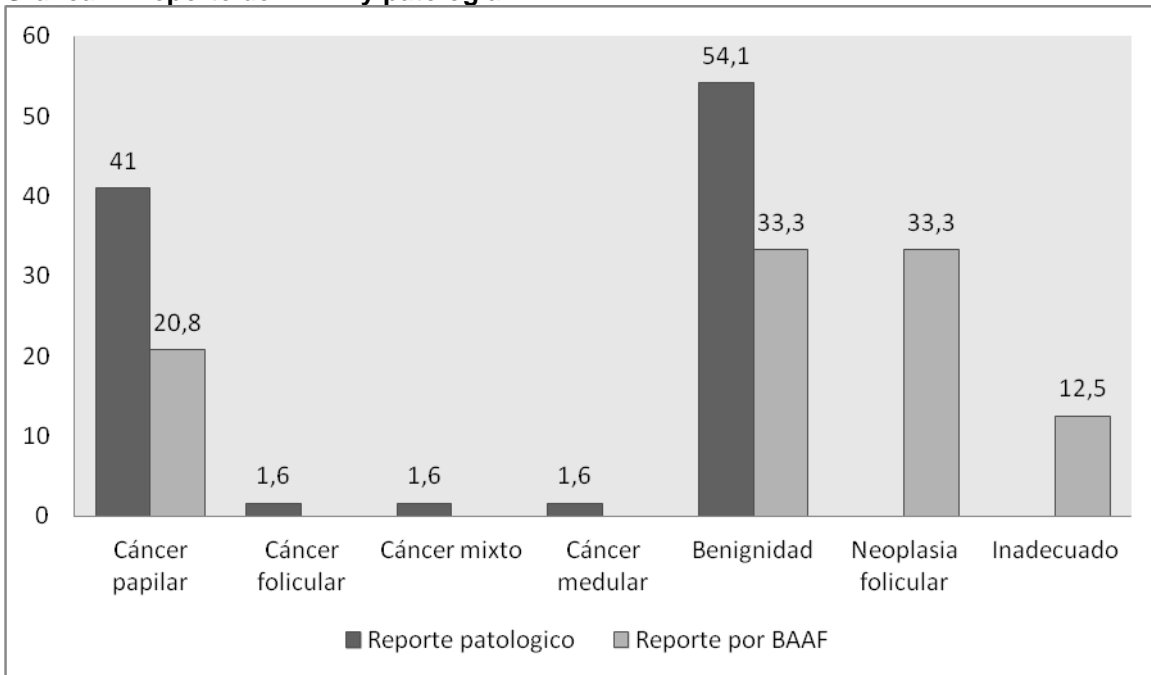
Se realizó BAAF en 78.7% (96 de 122) de los pacientes, mientras que el 21.3% de los sujetos de estudio no fueron sometidos a una BAAF prequirúrgica. Se reportó benignidad en el 33.3% de los casos, tumor folicular en el 33.3% (32 de 122), el cáncer diagnosticado por BAAF fue en su totalidad cáncer papilar en el 20.8% (20 de 122) y material insuficiente 12.5% (12 de 122) de los casos. La BAAF fue realizada en una ocasión en 93.7% (90 de 96) y más de 1 vez en 16.2% (6 de 96) de los pacientes. De los 32 pacientes con diagnóstico inicial de benignidad por BAAF se corroboró el mismo diagnóstico en 27 pacientes con el reporte histopatológico, mientras que en de 20 pacientes con reporte de cáncer tiroideo se corroboró el diagnóstico en 19 de ellos. El promedio de TSH en pacientes con CDT por BAAF fue de  $3.19 \pm 1.5$   $\mu$ IU/mL, y de benignidad  $1.8 \pm 1$   $\mu$ IU/mL.

**Tabla 2. Grafica 1.**

**Grafica 1. Reporte de BAAF**



**Grafica 2. Reporte de BAAF y patología**

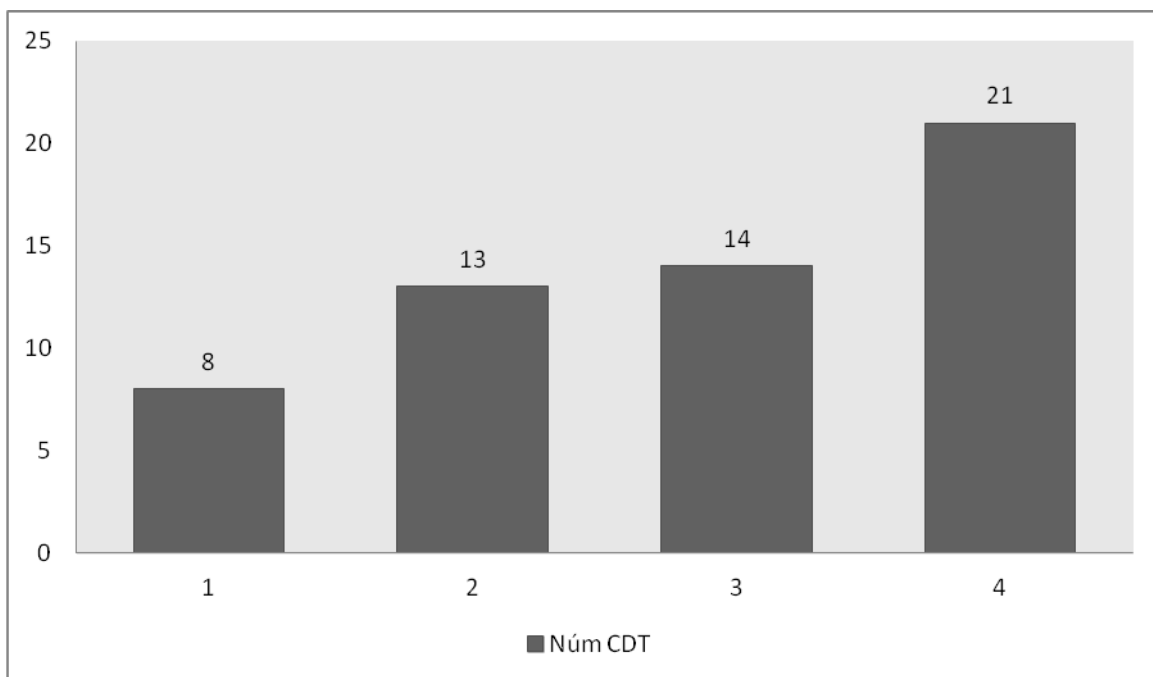


<b>Tabla 2. Promedio de TSH preoperatoria por BAAF y Patología</b>				
	CDT	Tumor folicular	Benigno	Valor de P
Reporte histopatológico				
N(%)	56(45.8)	-	66(54.1)	
Promedio de TSH ( $\mu$ U/mL)	5.55 $\pm$ 10.5	-	1.72 $\pm$ 1.15	<0.001
Reporte por BAAF (n total=96)				
N(%)	20(20.8)	32(33.3)	32(33.3)	
Promedio de TSH ( $\mu$ U/mL)*	3.19 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 13-3	1.82 $\pm$ 1.5	0.098
Promedio de TSH en casos Verdaderos	19 ( 3.24 $\pm$ 1.5)		27(1.81 $\pm$ 1.10)	0.001
				0.002

BAAF Biopsia por aspiración de aguja fina

\*p<0.001 Cuando se comparan las BAAF malignas con dx histopatológico maligno vs BAAF benignas con dx histopatológico benigno

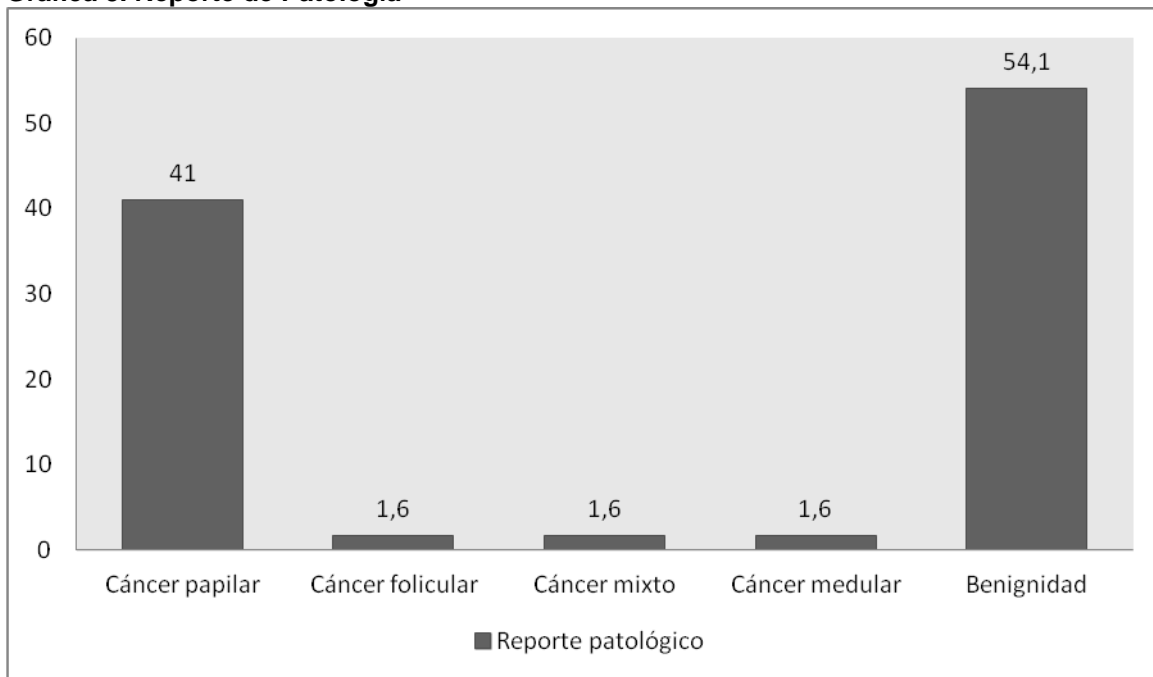
**Grafica 4. Numero de CDT por cuartil**



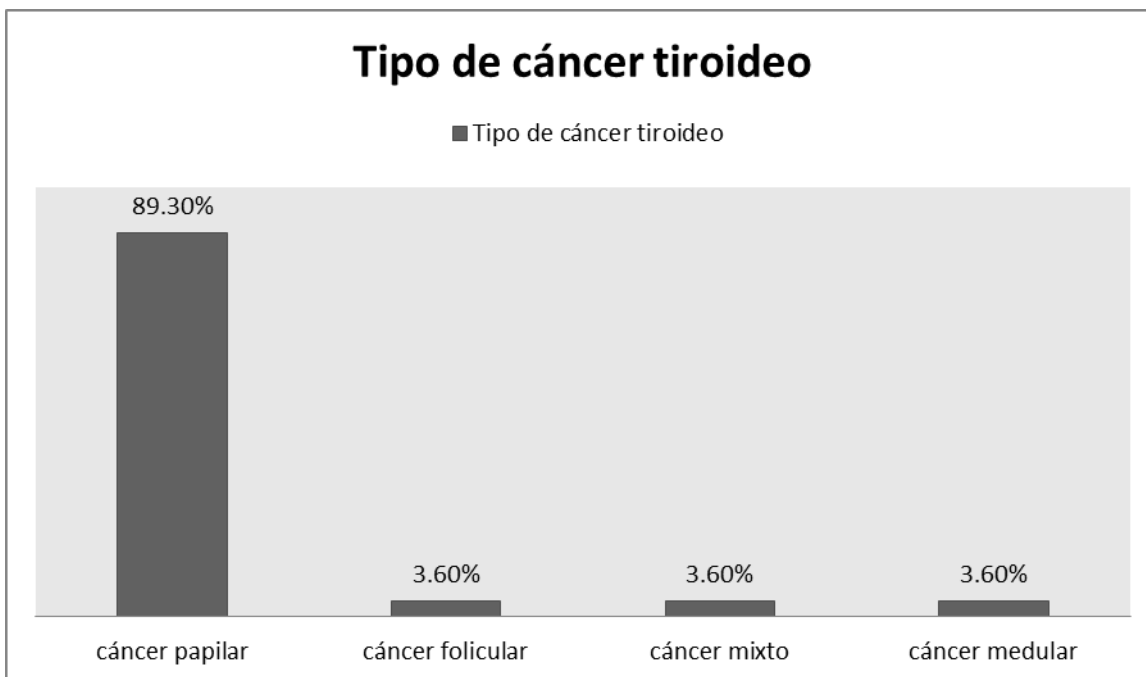
### Hallazgos histopatológicos finales

El reporte histopatológico posquirúrgico corroboró malignidad en 56 pacientes (45.9%), y correspondiendo 41% cáncer papilar, 1.6% en cáncer folicular, 1.6% cáncer mixto y 1.5% cáncer medular y benignidad en 66 pacientes (54.1%). **Grafica 3.** En lo que respecta al tipo de cáncer, como se esperaba el carcinoma papilar de tiroides se reportó en el 89.3% de los casos (50 de 56), en el 4.8% (6 de 56) de los pacientes fue secundario a cáncer folicular, mixto y medular y, no se reportó ningún caso de cáncer anaplasico, células de hurthle ni linfoma. **Grafica 4.**

**Grafica 3. Reporte de Patología**



**Gráfica 4.** Tipo de cáncer tiroideo por patología



#### TSH y malignidad

Se diagnosticaron 56 pacientes con algún tipo de cáncer diferenciado de tiroides y 66 pacientes con resultado definitivo de benignidad. El valor de TSH basal preoperatorio fue significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico histopatológico final de malignidad vs benignidad, siendo promedio de TSH en los casos con cáncer tiroideo fue de  $5.55 \pm 10.5$  mientras que el de benignidad de  $1.72 \pm 1.15$  con una  $p < 0.001$ . **Tabla 2.**

En el análisis de regresión logística binaria de variables simultáneas se analizó al total de pacientes (122), los cuales contaban con niveles de TSH basal sin tratamiento. Cuatro pacientes tenían datos de hipertiroidismo y 5 de hipotiroidismo con correlación de los niveles de TSH. Los niveles de los 122 pacientes fueron divididos en cuartiles de tamaño similar (TSH 0-1.1100 mIU/L,  $n=32$ ; TSH 1.1101-1.950 mIU/L,  $n=29$ ; TSH 1.9551-2.9725 mIU/L,  $n=31$ ; TSH 2.9726-63 mIU/L,  $n=30$ ). **Tabla 3.** La prevalencia de malignidad fue menor en pacientes con nivel de TSH  $< 1.9550$  mIU/L ( $n=13$ ,  $p=0.086$ ), incrementándose en el cuartil normal alto de TSH 1.9551-2.9725 mIU/L ( $n=14$ ,  $p=0.047$ ), siendo esta mayor en el cuartil con niveles más altos de TSH, 2.9726-63 mIU/L ( $n=21$ ,  $p=0.0001$ ). La T4T no mostró asociación con la presentación de CDT ( $p=0.104$ ).



El género masculino no mostró riesgo para CDT ( $p=793$ ), la edad más joven, el IMC mostraron tendencia sin ser significativos. Mientras que la aparición de nódulo y aumento de volumen como hallazgos clínicos mostraron una tendencia de CDT similar ( $p=0.080$  vs  $0.086$  respectivamente).

**Tabla 4**

Se realizó Curva ROC para la obtención de la sensibilidad y especificidad de la TSH con un área bajo la curva de 0.698, ( $p<0.0001$ , IC 95% 0.39-0.65). La sensibilidad de la prueba de TSH fue de 52.0% (IC 95% 0.39-0.65), especificidad de 80.0 % (IC 95% 0.71-0.90), el valor predictivo positivo de 69.0% (IC 95% 0.55-0.83) y el valor predictivo negativo de 66.0% (IC 95% 0.56-0.77), CP positivo de 2.63 (IC 95% 1.52-4.55), CP negativo (IC 95% 0.45-0.81).

**Tabla 3.** Número de pacientes con CDT por cuartil

Rango de TSH ( $\mu\text{U/mL}$ )	N Pacientes	N Pacientes con CDT
0-1.1100	32	8
1.1101-1.9550	29	13
1.9551-2.9725	31	14
2.9726-63	30	21
Total	122	56

<b>Tabla 4. Predictores de riesgo independiente</b>			
Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de P
Género masculino	0.508	0.18-14.46	0.793
Edad	0.964	0.930-0.999	0.042
<b>Datos clínicos</b>			
Datos compresivos	0.809	0.304-2.15	0.671
Disfonía	0.570	0.88-3.685	0.555
Aparición de nódulo	0.224	0.042-1.194	0.080
Aumento de volumen	0.241	0.047-1.226	0.086
Ganglios cervicales	0.922	0.71-11.96	0.915
Tiroiditis de Hashimoto	3.19	0.62-2.80	0.999
Tipo de enfermedad (NT/BMN)	1.066	0.449-2.529	0.885
<b>TSH (μU/mL)</b>			
0-1.1100	1		0.006
1.1101-1.9550	2.48	0.856-10.82	0.086
1.9551-2.9725	3.34	1.016-12.52	0.047
2.9726-63	11.16	3.101-51.83	0.0001
T4T μg/dL	1.150	0.972-1.361	0.104

Factores de riesgo independiente de CDT por análisis de regresión logística binaria.

## 8. DISCUSION

### Características clínicas

Existen factores de riesgo clínico para cáncer tiroideo bien caracterizados entre los que destacan el sexo masculino (1.5 a 2 veces incremento del riesgo) y edad joven (<18-25 años, incrementan el RR para cáncer de 1.5 a 2 veces), con resultados similares en varios estudios<sup>10</sup>. Jin y cols,<sup>17</sup> encontraron 25% mayor malignidad en hombres que en mujeres, pero sin significancia estadística ( $p=0.2$ ). Nosotros no encontramos significancia para el género masculino como factor de riesgo independiente, esto debido a que la población estudiada solo incluyó dos hombres uno en el grupo de cáncer tiroideo y otro en benignidad. Dentro de otros factores de riesgo clínicos más discutidos se encuentra la presencia de nódulo único vs bocio multinodular, estimaciones actuales colocan al nódulo tiroideo único como causa más frecuente (33 al 52%)<sup>4,5</sup> comparado al BMN (22 al 48%) de los casos.<sup>6</sup> De manera similar, en nuestro estudio 69 pacientes presentaron BMN y 53 pacientes nódulo tiroideo único (demostrado por USG o visión patológica macroscópica), el 50.9% de malignidad se encontró en nódulo único y 42% en BMN, sin diferencia estadística.

### Enfermedad autoinmune

Aunque aún no hay acuerdo, algunos estudios han reportado el incremento de incidencia de cáncer tiroideo en pacientes con anticuerpos y evidencia de tiroiditis de Hashimoto.<sup>32</sup> La enfermedad de Graves tiene una controversia similar debido a que se ha reportado asociación con cáncer tiroideo e incremento de la agresividad.<sup>12,14</sup> Aunque otros estudios han encontrado a la hiperfunción tiroidea principalmente por nódulo autónomo como menor probabilidad de malignidad, esto no explica el riesgo de cáncer dentro de rangos eutiroideos.<sup>23</sup> En nuestro estudio se documentaron 4 casos de hipertiroidismo en 2 de los cuales se reportó cáncer, 1 papilar y 1 mixto. Otros estudios reportan una incidencia mayor de anticuerpos positivos dentro del intervalo de TSH entre 2 a 2.5  $\mu\text{IU/mL}$ . En nuestro estudio no hubo diferencia de los niveles de anticuerpos, aunque hay que considerar que el número de pacientes que contaron con dichos niveles fue reducido. Parece ser que el nivel de TSH es un factor de riesgo independiente de los niveles de anticuerpos.

### Nivel de TSH

El papel patogénico de la TSH se sugirió inicialmente por los efectos benéficos observados del tratamiento supresivo de hormonas tiroideas en disminuir la progresión y mejorar la supervivencia en pacientes con CDT. Desde 1999 se han reportado diversos estudios que tratan de asociar los

niveles de TSH y cáncer tiroideo. En un primer estudio, Kumar y colaboradores <sup>27</sup> no encontraron disminución significativa de cáncer con niveles normales bajos de TSH, en contraste en 2006 Boelaert <sup>7</sup> y colaboradores aunque no encontraron diferencia estadística dentro del rango 0.4 a 0.9 µg/dL probablemente por un número pequeño de malignidad en este grupo, encontraron un aumento significativo del riesgo de cáncer tiroideo con un incremento gradual de los niveles de TSH, alcanzando un OR de 11.18 con niveles >5.5 µg/dL. Haymart y cols <sup>23</sup>, encontraron a la TSH como predictor independiente en el análisis univariado y multivariado, aunque todos los niveles de TSH se encontraron dentro de rangos normales 0.4-4.99 mIU/L el promedio de enfermedad benigna fue de 1.6±0.1 vs 2.1±0.2 mIU/L para el estadio I y II vs 4.9±1.5 mIU/L para estadio III y IV. Jin y cols.<sup>17</sup> en 2010 en un estudio retrospectivo que incluyó 653 pacientes encontraron que el promedio de TSH sérica fue significativamente mayor en pacientes con patología de malignidad (5.5±19.2 µIU/mL vs 1.4±2.1 µIU/mL). De igual manera en nuestro estudio el nivel basal de TSH fue estadísticamente significativo. En el análisis de regresión logística binaria de variables simultáneas la prevalencia de malignidad fue menor en pacientes con nivel de TSH <1.9550 mIU/L (n=13, p=0.086), incrementándose en el cuartil normal alto de TSH 1.9551-2.9725 mIU/L (n=14, p=0.047), siendo esta mayor en el cuartil con niveles más altos de TSH, 2.9726-63 mIU/L (n=21, p=0.0001).

Por otro lado desde 2005 <sup>33,34</sup> se demostró que tanto el tejido tiroideo normal como diversas líneas celulares de CDT expresan  $\alpha_v\beta_3$ , una integrina que unida a T4- $\alpha_v\beta_3$  activa la vía de señalización de las MAPK cinasas aumentada en el cáncer. Recientemente <sup>35</sup> se ha publicado que el bloqueo de T4- $\alpha_v\beta_3$ , en un modelo experimental de carcinoma folicular, provoca una disminución de la capacidad angiogénica y de la masa tumoral. Lin y cols <sup>36</sup> han visto que la activación de T4- $\alpha_v\beta_3$  a concentraciones fisiológicas de T4, provoca un estímulo proliferativo y una reducción de la capacidad apoptótica en cultivos celulares de cáncer papilar de tiroides (CPT) y de cáncer folicular de tiroides (CFT).<sup>34</sup> En nuestro estudio comparamos el efecto de la T4T como factor de riesgo para la presentación de cáncer no encontrando diferencia estadística como factor predictor, (p=0.104).

#### Tipos de cáncer

A diferencia de los primeros estudios realizados en Reino Unido <sup>7, 27</sup>, en donde el tipo histológico de cáncer más frecuente, en su mayoría reportados por BAAF (947 de 1500), fue el folicular, en estudios similares posteriores reportados por Haymart <sup>23</sup> y Jin <sup>17</sup> en Estados Unidos reportaron como tipo histológico más frecuente el cáncer papilar. A este respecto nuestro estudio encontró 56 pacientes con cáncer, confirmándose por pieza patológica realizada en todos los pacientes, el tipo histológico más frecuente fue el esperado, con una mayoría de cáncer papilar 89.3% (50 de 56), seguida de incidencias iguales por cáncer folicular, mixto y medular.

## BAAF

En algunos estudios similares se hizo el diagnóstico de cáncer tiroideo en su mayoría por BAAF<sup>7,24</sup> mientras que en otros ensayos únicamente por cirugía<sup>17, 23, 28</sup>. Boelaert<sup>7</sup> reportó que fue necesario repetir la BAAF en una ocasión en 479 de 1500 pacientes y más de una vez 177. Con resultado benigno en 72,4% (1086 de 1500), indeterminado en 19,4% (291) y malignidad en 2% (30). Los reportes no diagnósticos fueron observados en 17,1% (257) de los pacientes, siendo necesario repetir la prueba, obteniendo por segunda vez 6,2% (93) de pacientes no diagnosticados. A diferencia de este reporte, nosotros encontramos que el diagnóstico de algún tipo de cáncer se realizó en 20,8% de las BAAF corroborado posteriormente por patología, benignidad en 33,3% de los pacientes, indeterminado en 33,3 e inconcluso en 12,5% de los pacientes.

## LIMITACIONES

Una limitación para el análisis fue el número pequeño de pacientes para la incidencia de la enfermedad, además de carencia de toma de anticuerpos basales, la toma incompleta de perfil tiroideo, así como el ser un análisis retrospectivo e inclusión de pacientes con tiroidectomía, lo que no es representativo de todas las enfermedades nodulares tiroideas. Nuestros hallazgos necesitan ser validadas por estudios prospectivos y de mayor número en nuestro entorno.

## CONCLUSIONES

Aunque la relación entre la concentración de TSH sérica y malignidad tiroidea aun no esta definida, mostramos en este estudio que niveles mayores de TSH sérico se correlacionan a un alto riesgo de malignidad, corroborado en estudios similares. Esta claro que pesar de los avances moleculares y radiológicos no hay un factor de riesgo único que provea predicción perfecta de enfermedad maligna tiroidea. La mayoría de las variables investigadas parecen ser mutuamente independientes, sin embargo el análisis combinado de múltiples marcadores es probablemente de mayor utilidad clínica. Por lo que el nivel de TSH basal puede ser considerado como un factor agregado para predecir riesgo de malignidad y con ello optimizar a los pacientes que necesitan algún tipo de tiroidectomía.

## PERSPECTIVAS

Evaluar de manera integral a los pacientes y así disminuir los procedimientos quirúrgicos innecesarios, así como sus complicaciones entre las que se encuentran el hipoparatiroidismo y/o daño del nervio laríngeo recurrente. Promover las investigaciones prospectivas en nuestro entorno con un número mayor de pacientes y conjuntar resultados y análisis.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361(9356):501–511
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18):2164-2167
3. Dossing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedüs L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):95-100
4. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102–132
5. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328(8):553–559
6. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *AmJ Med* 1992;93(4):363–369
7. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4295–4301
8. Hegedus L. Clinical practice: The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1764-1771
9. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L et al. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92(9): 3424-3428.
10. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 1941-1946.
11. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 84(3):829–834
12. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease: the controversy ten years later. *Endocr Pract* 2000; 6(2):221–225
13. Alexander EK. Approach to the Patient with a Cytologically Indeterminate Thyroid Nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4175–4182
14. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003;28(3):205–212

15. Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotropin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with good prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(3):269–274
16. Vermiglio F, Presti VPL, Violi MA, Moleti M, Castagna MG, et al. Changes in both size and cytologic features of thyroid nodules after levothyroxine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:347–353
17. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg* 2010;199(3): 294-297
18. Gómez JM, Sánchez FF. Consideraciones acerca del consenso europeo para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2006; 427-9.
19. Pacini F, Schlumberge M, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W, and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6):787-803
20. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214
21. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C.
22. Degree of Thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4318-4323
23. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;93(3):809–814
24. Polyzos SA, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, Flaris N et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134 (9):953-960
25. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8(9):737-744
26. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Song SH, Son SM, Kim IJ et al. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine* 2011; 39(3):259-65
27. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 1999;9(11):1105–1109



28. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, Teng W. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1870 chinese patients with thyroid nodules. *Endocr J.* 2012 Jul 6
29. Mehanna HM, Jain A, Morton RP, Watkinson J, Shaha A. Investigating the thyroid nodule. *BMJ* 2009;338b733:705-709
30. Deandrea M, Mormile A, Veglio M, Motta M, Pellerito R, Gallone G, et al. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract* 2002;8(4):282-286
31. Campbell B. American, association of clinical Endocrinologists 2011
32. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 1999;126(6):1070-1077
33. Hoffmann S, Maschuw K, Hassan I, Reckzeh B, Wunderlich A, Lingelbach S, et al. Differential pattern of integrin receptor expression in differentiated and anaplastic thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 2005;15(9):1011-1020
34. Illario M, Cavallo AL, Monaco S, Di Vito E, Mueller F, Marzano LA, et al. Fibronectin-induced proliferation in thyroid cells is mediated by  $\alpha_v\beta_3$  integrin through Ras/Raf-1/MEK/ERK and calcium/CaMKII signals. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2865-73.
35. Yalcin M, Bharali DJ, Dyskin E, Dier E, Lansing L, Mousa SS, et al. Tetraiodothyroacetic acid and tetraiodothyroacetic acid nanoparticle effectively inhibit the growth of human follicular thyroid cell carcinoma. *Thyroid* 2010; 20(3):281-286.
36. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids* 2007;72(2):180-187
37. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U, Meng W. Reference Intervals of Serum Thyroid Function Tests in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid* 2005; 15(3): 279-285
38. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:689-93

Anexos.

Hoja de obtención de datos.

<b>Expediente</b> _____	
<b>1. Sexo</b> 1. Masculino ( ) 2. Femenino ( )	<b>10. Anticuerpos</b> 1. antiTG _____ 2. antiTPO _____
<b>2. Edad</b> _____ años	<b>11. Datos clínicos</b> 1. Datos compresivos ( ) 2. Disfonía ( ) 3. Aparición de nódulo ( ) 4. Aumento de volumen ( ) 5. Ganglios cervicales ( )
<b>3. Peso</b> _____ Kg	<b>12. Tipo de enfermedad nodular</b> 1. Bocio multinodular ( ) 2. Nódulo tiroideo ( )
<b>4. Talla</b> _____ mts	<b>13. Tamaño de nódulo</b> _____ cm
<b>5. Niveles de TSH</b> _____ $\mu$ IU/mL	<b>14. Datos de USG</b> 1. Calcificaciones ( ) 2. Vascularidad ( ) 3. Ganglios ( ) 4. Bordes irregulares ( )
<b>6. Niveles de T4T</b> _____ $\mu$ g/dL	<b>15. Reporte de BAAF</b> 1. Inadecuado 2. Indeterminado ( ) 3. Cáncer papilar ( ) 4. Cáncer folicular ( ) 5. Células de Hurthle ( ) 6. Cáncer anaplásico ( ) 7. Linfoma ( ) 8. Mixto ( ) 9. Benignidad ( )
<b>7. Niveles de T4L</b> _____ ng/dL	<b>16. Tipo de Cirugía</b> 1. Tiroidectomía total ( ) 2. Tiroidectomía subtotal ( )

<b>8.Niveles de T3T</b> _____ ng/mL	<b>17. Reporte de patología</b> 1. Cáncer papilar ( ) 2. Cáncer folicular ( ) 3. Células de Hurthle ( ) 4. Cáncer anaplásico ( ) 5. Linfoma ( ) 6. Mixto ( ) 7. Benignidad ( ) 8. Medular ( )
<b>9.Niveles de T3L</b> _____ pg/mL	<b>18. Lateralidad</b> 1. Izquierda 2. Derecha