



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:

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y
EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. FANNY ELIZABETH JÁUREGUI RODRÍGUEZ

TUTORES: **DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA**
DR. ALDO FERREIRA HEMOSILLO



Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



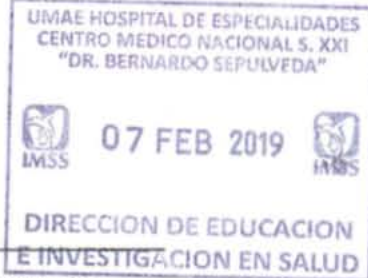
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

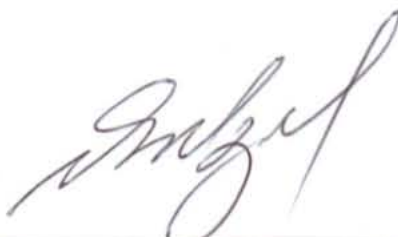
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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

**"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL"**




DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

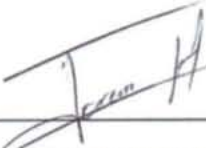

DOCTOR ERNESTO SOSA EROZA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ENDOCRINOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL"



DOCTORA IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA

ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR ALDO FERREIRA HERMOSILLO

ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Lunes, 25 de junio de 2018.

**DRA. IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA
P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-090

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

REGISTRADO Y AUTORIZADO

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis fue realizado en el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, es un esfuerzo en el cual directa o indirectamente participaron distintas personas quienes trataron a los pacientes, solicitaron los exámenes pertinentes para este proyecto. Este trabajo me permitió aprender de la experiencia de muchas personas a las cuales les deseo agradecer.

En primer lugar a mi madre Candelaria Rodríguez Villagómez, pilar fundamental en mi vida, por su amor inconmensurable y apoyo incondicional; por ser ejemplo de rectitud, disciplina y humildad; por impulsarme a continuar en cada paso de este largo camino; por los regaños, felicitaciones y cada palabra de aliento. Este logro es para ella completamente. A mi padre Ebodio Jáuregui Sandoval, con el que me hubiera encantado compartir estos momentos de mi vida.

A mis directores de tesis, Dra. Irma Hernández García y Dr. Aldo Ferreira Hermsillo, mi más amplio agradecimiento por confiar en mí, por su paciencia, su valiosa dirección y apoyo durante estos dos años. Cuya experiencia y motivación han sido mi fuente de conocimiento y formación. A los médicos adscritos de Endocrinología, quienes dedicaron tiempo para mi formación como médico, por su paciencia y apoyo.

A mis compañeros, colegas y amigas con quienes compartí incontables horas de trabajo, estuvieron conmigo en los buenos y malos momentos de mi residencia, quienes me brindaron su apoyo cuando más lo necesite, gracias amigos siempre les estaré muy agradecida por haber estado a mi lado. Por siempre creer en mí más de lo que creo en mi misma, por su apoyo y por hacerme ver las cosas tal y como son y no como yo quiero que fueran, por impulsarme a siempre ir por más a pesar de las dudas, el miedo y la incertidumbre.

Fanny Elizabeth Jáuregui Rodríguez

“El éxito está en la vida que uno lleva, en cómo vive, cómo goza, cómo se integra, cómo disfruta de las pequeñas cosas”. -LE

ALUMNO:

Dr. Fanny Elizabeth Jáuregui Rodríguez

R4 de Endocrinología

Matricula: 97371793

Correo: dra.jauregui88@gmail.com

Matricula: 97371793

Teléfono: 3317808475

Residente de Endocrinología Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez",
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Irma Hernández García

Matricula:10456708

Correo: irmahernandezg@yahoo.com

Teléfono: (55) 56276900 Ext 21551

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción Humana, Investigador asociado B del IMSS.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Dr. Aldo Ferreira Hermsillo,

Matrícula 99387513

Correo: aldo.nagisa@gmail.com

Tel: (55) 56276900 ext 21551,

UIM Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades CMN SXXI. Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

DATOS DE LA TESIS:

Título: **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**

Número de Registro: **R-2018-3601-090**

Número de Páginas: **55**

ÍNDICE

Resumen	8
Antecedentes	11
Pregunta de investigación	21
Planteamiento del problema	22
Justificación	23
Objetivos	24
Material y métodos	24
Criterios de selección	25
Definición de variables	26
Descripción del estudio	31
Análisis estadístico	32
Factibilidad	33
Aspectos éticos	33
Resultados	34
Discusión	42
Conclusión	47
Bibliografía	48
Anexos 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	52
Anexo 2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	54

“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL”

RESUMEN

Marco teórico: Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) desarrollan tumores malignos en diferentes órganos, lo cual se ha asociado a una respuesta inmunitaria celular y humoral deficiente por la uremia. La incidencia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se ha incrementado en estos pacientes. Sin embargo, no hay estudios que analicen la respuesta al tratamiento convencional del CDT y su evolución.

Objetivo: Estudiar las características clínico patológicas del CDT en pacientes con ERCT y evaluar la respuesta al tratamiento y evolución.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de CDT que tengan ERCT (cohorte) y se compararon con pacientes con CDT y función renal normal (grupo control). Se utilizaron el sistema de estadificación de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y TNM 7ª ed. Posterior al tratamiento convencional (tiroidectomía total más radioyodo) se evaluó la respuesta al tratamiento mediante la estadificación de riesgo de la ATA.

Se describieron las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones entre las variables cuantitativas se utilizó t de Student si su distribución es paramétrica o U de Mann Whitney si la distribución es no paramétrica. Las variables cualitativas se analizaron mediante prueba exacta de

Fisher o chi cuadrada. Se utilizaron una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

Recursos e infraestructura: La clínica de cáncer de tiroides del Hospital de Especialidades CMNSXXI atiende aproximadamente 800 pacientes con CDT y cada mes se reciben entre 5 y 10 casos nuevos para evaluación. Se cuenta con los recursos humanos, expedientes clínicos, estudios de laboratorio y gabinete y servicio de medicina nuclear para realizar este estudio.

Experiencia del grupo: La Dra. Jáuregui se encuentra realizando la residencia en el servicio de endocrinología y cuenta con la capacidad para realizar la recolección de datos. Los doctores Hernández y Ferreira son endocrinólogos y maestros en ciencias y tienen la posibilidad de realizar el análisis de datos y redacción de texto final.

Resultados: Se estudiaron 34 pacientes, con una edad media de 44 años, el 77% fueron mujeres. La presentación clínica el 44% fue por crecimiento del nódulo y un 41% fue un diagnóstico incidental. El cáncer papilar clásico fue la variante más común (88%) le siguió el patrón folicular (12%). La mayoría de los pacientes pertenecieron a un riesgo bajo (74%). La dosis de radioyodo inicial fue menor en el grupo de casos 30-100 mCi vs grupo control de 125-150 mCi. Al evaluar la respuesta al tratamiento al primer año se encontró una respuesta excelente 53% de los pacientes con falla renal y el 59% en el grupo control, con una respuesta bioquímicamente incompleta fue similar en ambos grupos 29% y una respuesta estructuralmente incompleta solo se observó en el grupo control en un 12%, no se presentó significancia estadística. El 18% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal presentaron pérdida de seguimiento al segundo año. A los 10 años de su seguimiento, en un 18% de los pacientes con ERCT presentaron recidiva tumoral versus al 24% del grupo control. Actualmente el 46% en ambos grupos se encuentran libres de enfermedad, con una respuesta bioquímicamente incompleta el 15% en el grupo de casos y un 39% del grupo control y con una respuesta estructuralmente incompleta es un 15% en ambos grupos. Una segunda reintervención quirúrgica se les realizó al 18% de los

pacientes con falla renal versus 24% al grupo control. La tercera cirugía solo se les realizó a un 12% de los pacientes del grupo control.

Conclusiones: El CDT en el enfermo renal ha ido en aumento, continúa siendo mayor en las mujeres, el cáncer papilar de tiroides es el más prevalente en estos pacientes, se detectó principalmente de forma incidental tras realizar ultrasonido como protocolo quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario, en el 88% (n=15) de las cirugías realizadas no se hizo disección selectiva de ganglios a comparación del grupo control que fueron cirugías más invasivas donde al 75% si se les realizó disección selectiva de ganglios, actualmente no hay un consenso sobre la dosis ablativa de radioyodo pero se les administra dosis mucho menores que en los pacientes sin enfermedad renal. Durante su seguimiento por más de 10 años se ha observado una respuesta favorable al tratamiento, presentado recidiva tumoral en el 18% (n=3) de los pacientes y presentaron recurrencia de manera similar que los pacientes del grupo control. Durante su evolución el 46% (n=6) se encuentran libres de enfermedad, un 15% (n=2) con respuesta bioquímica incompleta y otro 15% (n=2) con respuesta estructuralmente incompleta. El comportamiento de la enfermedad en ambos grupos no ha presentado diferencias y cuentan con un pronóstico favorable.

ANTECEDENTES

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que surge de las células epiteliales foliculares tiroideas, es responsable de la gran mayoría de los cánceres de esta glándula. De los CDT, el cáncer papilar comprende aproximadamente el 85% de los casos, en comparación con el 12% que tienen histología folicular, incluidos los carcinomas convencionales y oncológicos (células de Hurthle) y <3% que son tumores poco diferenciados.¹ La incidencia sigue aumentando en todo el mundo.²

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es la presencia de daño renal (generalmente detectado como excreción urinaria de albúmina de ≥ 30 mg / día o equivalente) o disminución de la función renal (definida como tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <60 ml / min / $1,73$ m²) durante tres o más meses, independientemente de la causa. La persistencia del daño o la función disminuida durante al menos tres meses es necesaria para distinguir la enfermedad renal crónica (ERC) de la aguda.³ La ERCT suele ser una enfermedad progresiva e irreversible, es la octava causa principal de muerte en los Estados Unidos. Según un estudio de población, 1 de cada 10 adultos estadounidenses (más de 30 millones de personas) padecen algún grado de ERC. Los factores de riesgo incluyen diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y trastornos tiroideos.⁴

Los pacientes con ERCT son susceptibles al desarrollo de tumores malignos, incluido el cáncer de tiroides.⁵ Las explicaciones probables para este fenómeno incluyen el deterioro de la función del sistema inmune, la alteración de la reparación del ADN por un aumento en el intercambio de cromátidas, las aberraciones cromosómicas, alteraciones de la función celular y el hiperparatiroidismo secundario.⁶ Actualmente hay pocos estudios de seguimiento en pacientes con ERCT con CDT. El consenso actual para el

tratamiento es la tiroidectomía seguida de terapia de ablación con radioyodo (^{131}I), el cual se depura predominantemente vía renal, por lo que el tratamiento cambia en estos paciente. No existe hasta el momento un consenso para las dosis de radioyodo a emplear en este grupo de pacientes.

La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en todo el mundo. Las mujeres tienen 3 veces más probabilidades de ser diagnosticadas con cáncer de tiroides.¹ En 28,049 pacientes con diálisis en los Estados Unidos, el riesgo relativo de malignidad tiroidea (tipo no especificado) aumentó 2.9 veces en las mujeres, pero no en los hombres (1.2 veces). No se identificaron factores de riesgo.⁷ En el registro de la Asociación de Trasplantes-Asociación Renal Europea, Reino Unido y partes de Europa, la frecuencia de cáncer de tiroides se incrementó entre cuatro y ocho veces en mujeres con terapia sustitutiva de la función renal con edad de 15 a 44 años y dos veces más en pacientes mayores de 45 en diálisis en comparación con la población general.⁸ Otro estudio realizado en Turquía, país el cual se considera con deficiencia de yodo, se analizaron 2,817 pacientes con ERCT de los cuales el 6.7% (188 pacientes) presentaron algún tipo de neoplasia maligna, de estos pacientes, 13 (7%) se reportaron 10 cáncer papilar de tiroides y 3 con cánceres de tiroides no especificado. Se observó que los pacientes con ERCT tienen un riesgo varias veces mayor de desarrollar tumores malignos que la población general.⁹ En otro estudio también realizado en Turquía, se analizaron a 420 pacientes con ERCT, de los cuales 9 pacientes presentaron CDT, con una prevalencia del 2.1%. Lo que se observó en este estudio fue que la prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes sometidos a diálisis no fue mayor que en la población general.¹⁰

El cáncer de tiroides es el quinto cáncer más común en las mujeres en los Estados Unidos y se estima que más de 62 000 nuevos casos ocurrieron en hombres y mujeres en 2015.² La incidencia aumenta pero la mortalidad por cáncer de tiroides ha disminuido en las últimas décadas en la población general; sin embargo se desconoce esta información en pacientes con ERCT que desarrollaron CDT.

Los cánceres de tiroides exhiben un amplio rango de comportamiento clínico, desde tumores indolentes con baja mortalidad en la mayoría de los casos, hasta

tumores malignos muy agresivos como el cáncer de tiroides anaplásico. Realizar un correcto diagnóstico antes de iniciar el tratamiento es crucial para adaptar el tratamiento de forma adecuada.^{1,2,10}

La mutación más frecuente en el cáncer de tiroides es la mutación BRAF^{T1799A}, que da lugar a la quinasa mutante BRAF^{V600E}, que es exclusiva del cáncer de tiroides papilar y del cáncer de tiroides anaplásico derivado del cáncer papilar.¹¹ Las mutaciones en la familia de oncogenes RAS también ocurren con frecuencia en el CDT. Las mutaciones de RAS ocurren con mayor frecuencia en el cáncer de tiroides folicular y en el cáncer papilar de tiroides de variante folicular. Estos reordenamientos genómicos conducen a la expresión de nuevos oncogenes de fusión que inician eventos en muchos cánceres de tiroides.¹² La translocación del receptor PPAR γ ocurre en aproximadamente 30% de los casos de cáncer de tiroides folicular¹³ y la familia de translocaciones de cáncer de tiroides RET que se dirigen al oncogén RET ocurre en aproximadamente el 7% de los casos de cáncer papilar de tiroides.¹⁴ Los genes de translocación menos comunes son NTRK, ALK y THADA, aunque poco frecuentes, estos eventos de translocación pueden afectar directamente el tratamiento. Por ejemplo, los reordenamientos de ALK podrían asociarse con cánceres de tiroides clínicamente agresivos. La disponibilidad de inhibidores de la familia de genes ALK y NTRK de molécula pequeña ha mostrado utilidad clínica en tumores con reordenamiento positivo; por lo tanto, la identificación de estos reordenamientos podría tener relevancia terapéutica para pacientes con CDT.¹⁵ Existe debate sobre las implicaciones clínicas de las mutaciones y los hallazgos en el comportamiento clínico, lo que sugiere que existen otros determinantes importantes del comportamiento que no se han identificado hasta el momento.

Los pacientes con ERCT son susceptibles al desarrollo de tumores malignos, incluido el cáncer de tiroides.^{4,10} Los nódulos tiroideos constituyen la anomalía más común en endocrinología, se están identificando con mayor frecuencia en la práctica clínica debido en gran parte al uso creciente del ultrasonido como herramienta de diagnóstico. El 90% son lesiones pequeñas, no palpables y benignas,¹⁵ los nódulos que se detectan por palpación es aproximadamente de 4 - 7% en la población, pero solo alrededor del 8 al 16% de los nódulos tiroideos

albergan CDT.¹⁶ La identificación de nódulos tiroideos malignos es importante, especialmente aquellos que causarán morbilidad si no se diagnostican tempranamente.

El tamaño juega un papel clave en la identificación de si se necesita una biopsia por aspiración con aguja fina para un nódulo tiroideo, las directrices de la guía American Thyroid Association (ATA) 2015 recomiendan la biopsia solo para nódulos mayores de 1 cm¹ o por medio de hallazgos ecográficos también pueden proporcionar pistas valiosas con respecto a la probabilidad de neoplasia maligna, estos incluyen hipoecogenicidad, una estructura interna sólida, márgenes irregulares, microcalcificaciones, forma más alta que ancha y evidencia de extensión extratiroidea o linfadenopatía cervical, o ambos.¹⁷ Si un nódulo no tiene ninguna de estas características, la citología por biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) puede diferirse siempre y cuando el nódulo permanezca del mismo tamaño y sin cambios estructurales. También se deben considerar factores de riesgo clínicos concomitantes para el CDT, que incluyen la presencia de una masa firme, dolor en cuello, tos, cambio de voz y antecedentes de radiación o antecedentes familiares de cáncer de tiroides. En estos casos, la BAAF se puede considerar independientemente de las apariencias ecográficas o el tamaño. Se ha demostrado en la literatura que la BAAF es el método más útil para el estudio de un nódulo tiroideo, no sólo como método diagnóstico sino también para seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Además es una técnica, no invasiva, de bajo coste y con escasas complicaciones que en ningún caso comprometen la vida del paciente.^{1,17}

A lo largo de la historia los informes de BAAF eran descriptivos, no sistematizados, no comparables y rara vez indicaban el manejo del paciente. Esto ha cambiado radicalmente después de la reunión multidisciplinar de expertos en patología tiroidea celebrada en Bethesda 2007, se realiza el manual de la Nomenclatura y Sistemática de elaboración de los informes de la BAAF tiroidea. Dicha clasificación establece 6 categorías diagnósticas e indica en cada categoría el manejo clínico - terapéutico del paciente.¹⁸

La categoría 1 se considera no diagnóstica/ insatisfactoria suelen ser debidas a punciones con material hemático, extendidos acelulares, para considerar una punción valorable debe contener al menos seis grupos con al menos 10 células foliculares cada uno, por lo que se recomienda volver a repetir la BAAF. En la categoría diagnóstica 2 se catalogan como nódulos benignos, que se pueden tratar de manera segura con ultrasonografía periódica de cuello. Los resultados indeterminados son las categorías diagnósticas 3 y 4, sugiriendo esta última una mayor probabilidad de malignidad; éstas pueden manejarse quirúrgicamente o con monitorización dependiendo de los factores de riesgo clínicos, los patrones de ecografía y las preferencias del paciente. Los nódulos que son probablemente malignos, con categoría diagnóstica 5 o malignos categoría diagnóstica 6 son candidatos a cirugía.^{1,18} Un diagnóstico citológico de malignidad tiene una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo y el diagnóstico citológico concomitante de un nódulo benigno tiene un alto valor predictivo negativo y baja tasa de falsos negativos.¹

La evaluación de riesgo previa al tratamiento para pacientes con cáncer de tiroides diferenciado incluye técnicas de imagen, la ecografía de cuello desempeña un papel clave al proporcionar a los cirujanos información fundamental sobre el tamaño, la ubicación, el número de ganglios linfáticos y si existe invasión local de los tejidos circundantes. En hasta un tercio de los pacientes con CDT, las lesiones se identifican en la exploración preoperatoria y en dos tercios de estos casos los hallazgos necesitan exploración quirúrgica.¹⁹ Las decisiones de tratamiento primario se basan en una evaluación de riesgo preoperatoria que incluye datos clínicos, de imágenes y citológicos.

Los enfoques de tratamiento recomendados por las guías ATA de 2015 son más conservadores que en el pasado. La lobectomía es una opción para tumores unifocales menores de 4 cm sin evidencia de extensión extratiroidea o metástasis ganglionar.¹ Los resultados de varios estudios con grandes bases de datos han demostrado que las resecciones unilaterales y bilaterales se asocian con una supervivencia similar a largo plazo. En estos casos, la supervivencia global tampoco se ve afectada por la presencia de metástasis de ganglios linfáticos.²⁰ Con un lóbulo intacto, muchos pacientes pueden evitar la terapia de reemplazo

hormonal tiroideo de por vida. Las tasas de complicaciones asociadas con la lobectomía son aproximadamente la mitad de las reportadas con tiroidectomía total.^{21,22}

En cuanto al tratamiento quirúrgico, las decisiones de tratamiento primario se basan en una evaluación de riesgo preoperatoria que incluye datos clínicos, de imágenes y citológicos. Las opciones dependen de la ubicación o el lugar y la extensión de la enfermedad identificable. La lobectomía se recomienda en los pacientes que cuentan con una BAAF con Bethesda IV o con CDT unifocal ≤ 1 cm, sin evidencia clínica de extensión extratiroidea, metástasis ganglionares de cuello o a distancia. La lobectomía o tiroidectomía total se realiza considerando una BAAF con reporte Bethesda V de 1 a 4 cm, sin extensión extratiroidea y metástasis ganglionares de cuello o a distancia. Las indicaciones de realizar una tiroidectomía total son un reporte de Bethesda VI ≥ 4 cm y sin evidencia de extensión extratiroidea o metástasis ganglionares del cuello o a distancia. La consideración de realizar tiroidectomía total con disección de los ganglios linfáticos es cuando se cuenta con evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos o evidencia de extensión extratiroidea o metástasis a distancia.¹⁻²³

Después de la cirugía primaria se toma la decisión con respecto a la necesidad de ablación con yodo radiactivo y posteriormente supresión de la TSH, con base en el riesgo de los hallazgos quirúrgicos y patológicos. Ésta evaluación se basa convencionalmente en el conocido sistema de estadificación TNM, el cual se diseñó para predecir la mortalidad y es menos efectiva para estimar la probabilidad de persistencia de la enfermedad, en el CDT también se utiliza para planificación del seguimiento en cuanto la terapia de ablación con radioyodo (^{131}I), la cual se depura predominantemente por los riñones.⁴ En algunos casos, la dosis ideal para la terapia con ^{131}I en pacientes con función renal normal es controvertida. El tratamiento con dosis similares de ^{131}I en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal podría resultar en una exposición excesiva a la radiación y mayores complicaciones del mismo. La necesidad de estimar el riesgo de recurrencia fue abordada por la ATA en 2009, con un nuevo sistema que se identifica como alto, intermedio y bajo riesgo de recurrencia.²⁴ Este sistema es un predictor confiable de la evolución del CDT tratado solo con

tiroidectomía más la ablación con yodo radiactivo. El sistema revisado propuesto en las guías 2015 de la ATA incluye características clínicas y patológicas adicionales, lo que permite estimaciones más precisas del riesgo de recurrencia:¹

- Riesgo ATA bajo ($\leq 5\%$ recurrencia)¹
 - Cáncer papilar de tiroides:
 - Tumor intratiroideo
 - Sin invasión vascular
 - N0 clínico o menos de 5 ganglios linfáticos < 0.2 cm de diámetro mayor.
 - Microcarcinoma con mutación BRAF^{V600E}
 - Cáncer de tiroides folicular
 - Tumor intratiroideo.
 - Invasión capsular e invasión vascular menor de 4 focos
- Riesgo ATA intermedio (5-20% de recurrencia)¹
 - Cáncer papilar de tiroides
 - Extensión extratiroidea mínima
 - Histología agresiva
 - Invasión vascular
 - N1 clínico o más de cinco metástasis ganglionares < 3 centímetros de diámetro mayor.
 - Mutación en microcarcinoma BRAF^{V600E} o extensión extratiroidea multifocal.
- Riesgo ATA alto ($> 20\%$ recurrencia)¹
 - Cáncer papilar de tiroides
 - Extensión extratiroidea extensa.
 - Metástasis a distancia.
 - Metástasis en ganglios linfáticos de 3 centímetros de diámetro mayor.
 - Cáncer de tiroides folicular

- Más de 4 focos con invasión vascular

La decisión de administrar tratamiento con yodo radiactivo después de la tiroidectomía total a menudo se justifica por la necesidad de eliminar los grupos residuales de tejido tiroideo normal, por la capacidad de este tejido para incorporar yodo y producir tiroglobulina complica los esfuerzos para identificar tejido tiroideo neoplásico persistente o recurrente con niveles séricos de tiroglobulina y la ecografía cervical. La ecografía de cuello combinada con los ensayos de tiroglobulina en suero son los métodos más sensibles para detectar enfermedades persistentes y adaptar estrategias diagnósticas y terapéuticas posteriores.¹⁻²⁵

El yodo radiactivo también se recomienda como tratamiento, con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo mediante la destrucción de focos microscópicos ocultos de células neoplásicas dentro del remanente tiroideo o en cualquier parte del cuerpo. Esta práctica también se ha cuestionado en la última década. Los efectos adversos del radioyodo incluyen morbilidad a corto plazo y posibles aumentos en el riesgo de segundos cánceres.²⁶⁻²⁷ Las directrices ahora recomiendan el uso selectivo de yodo radiactivo, basado en el riesgo ATA 2015 para individualizar a cada paciente para que reciba la dosis más baja necesaria y garantizar un tratamiento exitoso.¹⁻²⁶ La dosificación actualmente aceptada es de 30 mCi para la ablación de tejido tiroideo con un riesgo ATA bajo, en paciente con un riesgo intermedio se recomienda como tratamiento de ablación de tejido tiroideo 30 mCi y como terapia 150 mCi, cuando cuenta con un riesgo alto se recomienda como terapia una dosis mayor de 150 mCi en pacientes que no tienen metástasis a distancia y en caso de contar con enfermedad estructural se recomienda la dosis de 100-200 mCi y 150 mCi en caso de ser mayor de 70 años.¹

La TSH circulante estimula la proliferación en los tirocitos normales y en la mayoría de las células de CDT. Por esta razón, el tratamiento de supresión de TSH se recomienda después de la cirugía. Este enfoque reduce significativamente la recurrencia y la mortalidad relacionada con el CDT. Sin embargo, la cantidad de supresión necesaria para alcanzar estos objetivos no

está clara. Se recomienda reducir las concentraciones séricas de TSH en pacientes con un riesgo ATA alto es de menos 0.1 mU/L, en riesgo ATA moderado de 0.1 a 0.5 mU/L y en riesgo ATA bajo de 0.5 a 2 mU/L.¹⁻²⁸ Sin embargo, el hipertiroidismo subclínico inducido por TSH presenta efectos adversos sobre el hueso causando osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y sobre el corazón causando angina en pacientes de edad avanzada o con enfermedad coronaria y fibrilación auricular. La posibilidad de complicaciones debe considerarse contra el riesgo de aumentar la proliferación de células tumorales.

La evaluación del riesgo individual debe realizarse durante el seguimiento cada 6-12 meses después de la evaluación posoperatoria, el estado de riesgo del paciente debe revisarse en función de su respuesta al tratamiento primario. El control implica la medición de las concentraciones de tiroglobulina sérica, ultrasonografía de cuello y otros exámenes según sea necesario. Los resultados son esenciales para planificar los próximos años el seguimiento, el 77% de las recidivas se presentan durante los primeros 5 años posteriores a la cirugía.²⁹ Durante el seguimiento se clasifican a los pacientes con base en la respuesta del tratamiento:¹⁻³⁰

- Excelente respuesta (1-4% recurrencia)¹⁻³⁰
 - Imágenes negativas de la enfermedad.
 - Concentraciones sérica de tiroglobulina suprimida inferior a 0.2 ng/ml o estimulada <1 ng/ml.
 - Aticuerpos negativos.

- Respuesta indeterminada (15-20% de recurrencia)¹⁻³⁰
 - Hallazgos no específicos en estudios de imágenes.
 - Tiroglobulina suprimida <1 ng/ml basal o tiroglobulina estimulada 1-10 ng/ml.
 - Anticuerpos anti-tiroglobulina estables o negativos.

- Respuesta bioquímica incompleta (20% de recurrencia)¹⁻³⁰
 - Imágenes negativas de la enfermedad.

- Concentración sérica de tiroglobulina superior a 1 ng/ml basal o tiroglobulina estimulada mayor de 10 ng/ml.
- Anticuerpos anti-tiroglobulina positivos.
- Respuesta estructural incompleta (50-85% recurrencia) ¹⁻³⁰
 - Cuenta con un ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética o 18-fluorodesoxiglucosa de cuello con evidencia de enfermedad.
 - Con cualquier nivel de tiroglobulina suprimida o estimulada.
 - Anticuerpos positivos o negativos.

Aun así, la estimación del riesgo se actualiza continuamente y se revisa en función de los datos generados durante las visitas de seguimiento. Con este enfoque dinámico, una proporción sustancial de pacientes con CDT incluidos cuya estadificación inicial reveló un alto riesgo de enfermedad persistente o recurrente en algún momento pueden reclasificarse como de menor riesgo de recurrencia y transferirse a una vigilancia menos intensiva de lo originalmente planeado. Las recurrencias detectadas durante el período de vigilancia generalmente se manejan con observación para pequeñas lesiones clínicamente insignificantes o cirugía compartimental completa en caso de ser una recidiva extensa.³⁰

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Cuál es la respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con CDT con ERCT en comparación con pacientes con CDT con función renal normal?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en todo el mundo. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal son susceptibles al desarrollo de tumores malignos, incluido el cáncer de tiroides. En estos pacientes las respuestas inmunitarias celular y humoral se suprimen por la uremia, lo cual pudiera modificar su evolución.

El tratamiento del CDT es la tiroidectomía total o casi total y tratamiento complementario con ^{131}I para disminuir el riesgo de recurrencia. En pacientes con ERCT y CDT se recomienda administrar una dosis menor puesto que la depuración del radiofarmaco es vía renal. Actualmente existen pocos estudios que evalúen la respuesta al tratamiento convencional y la evolución del CDT en esta población. Este trabajo pretende analizar la respuesta al tratamiento y la evolución de esta neoplasia en el enfermo renal crónico.

JUSTIFICACIÓN

La población de pacientes con enfermedad renal crónica se ha incrementado en todo el mundo. La prevalencia de cáncer de tiroides en el enfermo renal se ha reportado en el 7% y algunos estudios han mostrado una incidencia estandarizada hasta de 6.9 veces más para esta neoplasia en los pacientes que reciben un trasplante renal. Sin embargo existe poca información sobre la respuesta al tratamiento y el desenlace del cáncer de tiroides en el enfermo renal.

En la clínica de tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS., se atiende a un gran porcentaje de pacientes CDT. Los pacientes con enfermedad renal crónica cursan con hiperparatiroidismo secundario y como parte de su estudio se les realiza un ultrasonido de cuello, detectando por este medio nódulos tiroideos, que al ser estudiados resultan en cáncer, lo que representa una población cada vez mayor en la actualidad.

El objetivo de este trabajo es comparar la respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con ERCT en comparación con un grupo control. El identificar si existen características clínicas o bioquímicas diferentes entre ambos grupos o en los parámetros relacionados con su evolución, nos permitirá a futuro, realizar recomendaciones para su seguimiento y mejorar la calidad en su atención.

OBJETIVOS PRIMARIOS

Comparar la respuesta al tratamiento y evolución entre los pacientes con CDT con y sin ERCT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

Universo de trabajo. Pacientes con CDT atendidos en la clínica de tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco. Se identificará a los pacientes con ERCT y se compararán con un grupo control (sin ERCT) pareado por edad, sexo y estadificación por riesgo de recurrencia de acuerdo a la ATA.

Método: Se midieron la TSH, anticuerpos antitiroglobulina y la tiroglobulina en inmunoensayo por quimioluminiscencia de tipo sandwich. La T4 libre se midió con el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) se basa e el uso de antígenos o anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia, se incluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad renal crónica terminal y se compararán con un grupo control pareado por edad, sexo y estadificación por riesgo de recurrencia de acuerdo a la ATA.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos con diagnóstico de CDT con enfermedad renal crónica terminal.
2. Pacientes adultos con diagnóstico de CDT con función renal normal (grupo control).
3. Contar con expediente clínico completo.
4. Contar con estudios de seguimiento del CDT tanto de laboratorio (perfil tiroideo, TSH, tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina) como de gabinete (ultrasonido de cuello, radiografía de tórax, TAC de tórax) y estudios de medicina nuclear (rastero corporal tardío).
5. Que cuente con por lo menos un año de seguimiento.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes que cuenten con menos de un año del diagnóstico.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con pérdida de seguimiento en la clínica de tiroides.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Escala medición	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Cuantitativa	Razón	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años de vida al momento del diagnóstico.
Sexo	Cualitativo	Nominal	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Masculino/Femenino
Cáncer diferenciado de tiroides	Cualitativa	Nominal	Neoplasia maligna de glándula tiroides, papilar clásica o variantes y folicular.	Cáncer papilar clásico. CP variante folicular Cáncer folicular
Enfermedad renal crónica terminal	Cuantitativo	Razón	Presencia de daño renal (generalmente detectado como excreción urinaria de albúmina de ≥ 30 mg / día o equivalente) o disminución de la función renal (definida como tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <60 ml / min / $1,73$ m ²) durante tres o más meses.	Estadios: 1.- Filtración glomerular (FG) normal: 90 (ml/min/ $1,73$ m ²). 2.- Daño renal con FG ligeramente disminuida: $60-89$ (ml/min/ $1,73$ m ²). 3.- Daño renal con FG moderadamente disminuida: $30-59$ (ml/min/ $1,73$ m ²). 4.- FG gravemente disminuido: $15-29$ (ml/min/ $1,73$ m ²).

				5.- Fallo renal: <30 (ml/min/1,73 m ²).
TSH (tirotropina)	Cuantitativa	Intervalo	La tirotropina, es una hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA").	mUI/mL
T4 libre	Cuantitativo	Intervalo	Tiroxina libre, T4 no unida a proteínas. (Inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA").	ng/dL
Presentación de la enfermedad	Cualitativo	Nominal	Serie de patrones característicos clínicos o ultrasonográficos en que se presentó el inicio de la enfermedad.	Incidental Nódulo palpable Síntomas
Tiempo de seguimiento	Cuantitativo	Razon	Los años de evolución de la enfermedad a partir de la administración del radioyodo.	1 año 2 años 3-5 años 6-10 años >10 años
Diámetro mayor en ultrasonido	Cualitativo	Ordinal	Es el segmento de mayor longitud de recta que pasa por el centro y une dos puntos opuestos de la circunferencia de la tumoración.	<2 cm. 2-4 cm. >4 cm.

Vascularidad del nódulo tiroideo en USG	Cualitativo	Nominal	Presencia de vasos sanguíneos en la tumoración.	Central Periférica Ambos
Calcificaciones del nódulo tiroideo	Cualitativo	Nominal	Imágenes puntiformes hiperecóticas.	Microcalcificaciones Macrocalcificaciones
Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)	Cualitativo	Nominal	Procedimiento que consiste en punción del nódulo, basado en la obtención de un material citológico para su estudio microscópico.	Bethesda I Bethesda II Bethesda III Bethesda IV Bethesda V Bethesda VI
Tipo de cirugía	Cualitativo	Nominal	Procedimiento quirúrgico utilizado que implican el corte de un órgano o un extremo del tejido.	Hemitiroidectomía. Tiroidectomía total. Tiroidectomía total con disección ganglionar. Tiroidectomía total con paratiroidectomía.
Variante histopatológica	Cualitativo	Nominal	La observación de la estructura de los tejidos con el objetivo específico de identificar alteraciones estructurales y anomalías para proporcionar un diagnóstico.	Papilar Folicular
TNM 7ª ed	Cualitativo	Nominal	Sistema de clasificación pronóstico utilizada para predecir mortalidad relacionada al cáncer. Escala con fines pronósticos que toma en cuenta tumora, ganglios	T: descripción del tumor. T0 T1a T1b T2 T3 T4a

			linfáticos y metastasis a distancia.	T4b N: descripción de ganglios. N0 N1a N1b M: descripción de metastasis. M0 M1
Riesgo ATA	Cualitativo	Nominal	Sistema de estratificación recomendado por la ATA para pacientes con CDT, tratados con tiroidectomía. Es útil para predecir riesgo de recurrencia y/o persistencia .	Bajo Intermedio Alto
Radioyodo	Cuantitativo	Razón	¹³¹ I es un radioisótopo del Iodo útil para tratamiento del CDT. Emite rayos beta que producción destrucción de células foliculares normales y tumorales.	Milicuries (mCi)
Dosis acumulada de yodo	Cuantitativo	Razón	Los milicuries de radioyodo administrados al paciente.	Milicuries (mCi)
Tiroglobulina suprimida	Cuantitativo	Razón	La tiroglobulina es una proteína que pertenece al grupo de las glicoproteínas, considerada como un marcador tumoral en pacientes tiroidectomizados. La tiroglobulina suprimida se	ng/mL

			considera un valor de tiroglobulina en ng/ml con una TSH <0.5 mUI/L.	
Tiroglobulina estimulada	Cuantitativo	Razón	La tiroglobulina estimulada se considera un valor de tiroglobulina en ng/ml bajo estimulación con TSH >30 mU/L, se obtiene al suspender el tratamiento con levotiroxina.	ng/mL
Anticuerpos anti-tiroglobulina	Cuantitativo	Razón	Anticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina. Presente en el 25% de los pacientes con CDT. Su presencia en sangre interfiere con la medición de Tg circulante.	Positivos >10 UI/mL Negativos <10 UI/mL
Respuesta al tratamiento	Cualitativo	Nominal	Comportamiento de la enfermedad.	Excelente respuesta. Respuesta bioquímica incompleta. Respuesta estructural incompleta. Respuesta indeterminada.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captaron los pacientes de la clínica de tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con cáncer diferenciado de tiroides y enfermedad renal crónica terminal. Todos los expedientes de pacientes con CDT y ERCT fueron ingresados a la base de datos de este estudio. Una vez de que se obtenga la información de paciente con CDT y ERCT, se procedió a la búsqueda de pacientes del grupo control que contaron con las mismas características ATA al momento del diagnóstico, edad y sexo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un muestreo no probabilística de casos consecutivos. Se utilizaron estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

La comparación de proporciones se realizará con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizaron prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizaron la prueba de Wilcoxon.

La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizaron el paquete estadístico STATA versión 15.0.

FACTIBILIDAD

En el servicio de endocrinología se tiene en seguimiento más de 800 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

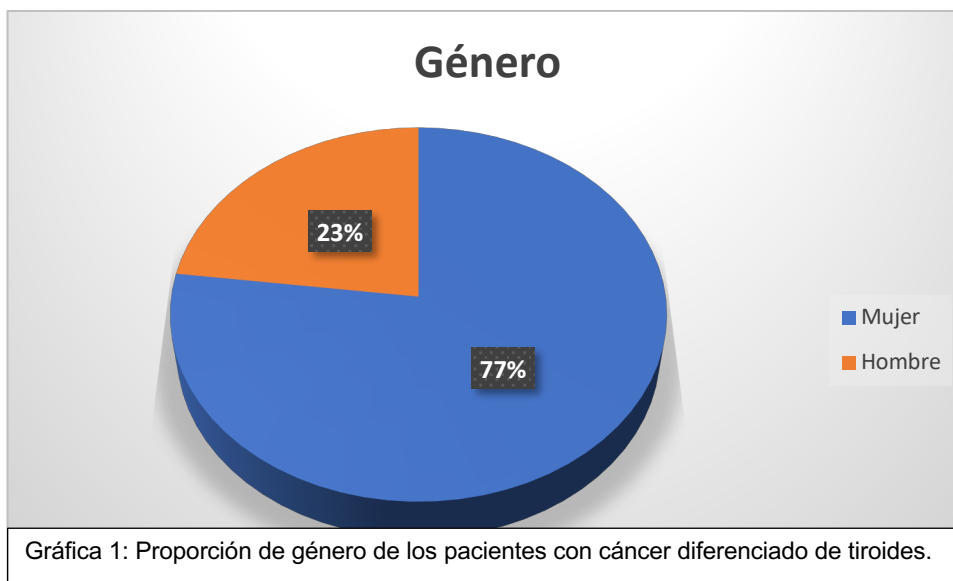
ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio de casos y controles, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios.

Debido a que se revisaron información clínica y bioquímica de los pacientes, se les solicitaron carta de consentimiento informado garantizando su confidencialidad. Se les garantizó en dicho documento que independientemente de su decisión de participar, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados.

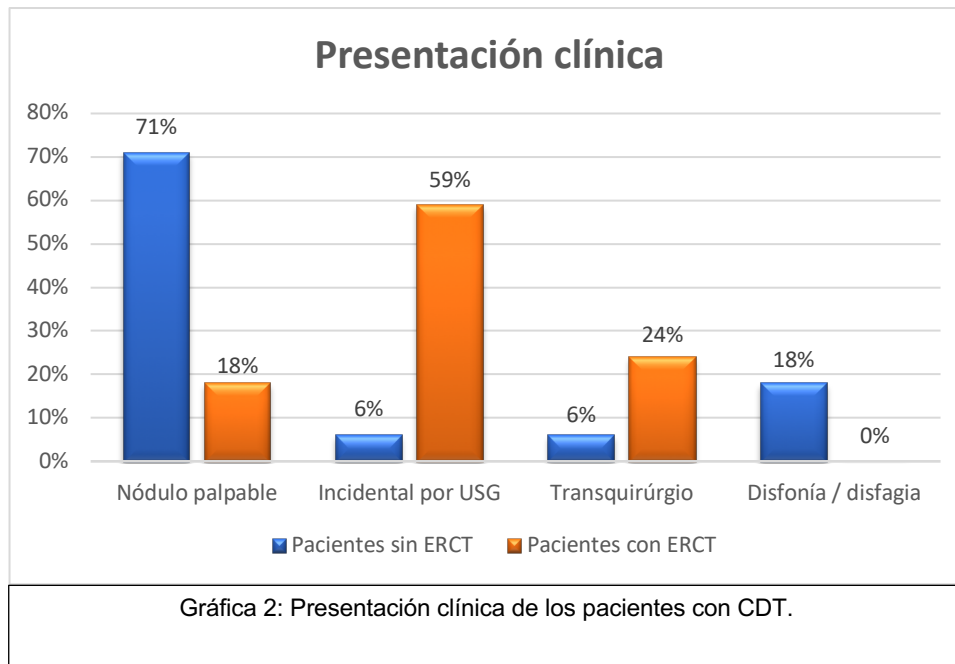
RESULTADOS

Se estudiaron 34 pacientes, 17 pacientes con CPT con enfermedad renal crónica terminal (casos) y 17 grupo control con función renal normal (controles). La mediana de edad fue de 44 años (RIC 35-68). El 77% (n=26) de la población fueron mujeres (Gráfica 1).



El tiempo de seguimiento fue de 7 años en el grupo de casos (rango de 2-9) y de 5 años en el grupo control (rango de 3-10).

La presentación clínica de los pacientes con ERCT fue principalmente por hallazgo incidental en USG 59% (n=10), 24% (n=1) fue durante cirugía por hiperparatiroidismo secundario y por nódulo palpable 18% (n=3). A diferencia del grupo control que en 71% (n=12) se presentó como nódulo palpable, en 18% (n=3) por disfonía y disfagia y en 6% (n=1) fue transquirúrgico (HPT primario). Ver grafico 2.



En relación al tratamiento para la ERCT, tres cuartas partes de los pacientes 76% se encuentra en tratamiento sustitutivo, 12 pacientes en hemodialisis, 1 en diálisis peritoneal ambulatoria. Cuatro pacientes fueron trasplantados, dos de ellos rechazaron el trasplante por lo que reiniciaron la hemodiálisis y los otros dos continúan estables con una función renal normal. Otros dos pacientes se encuentran sin tratamiento sustitutivo ya que tienen una tasa de filtración glomerular en KDIGO III.

De este mismo grupo de nefrópatas con CDT, ocho cursaban con hiperparatiroidismo secundario al momento del diagnóstico, con concentraciones de PTH prequirúrgica con una mediana de 904 pg/mL (421-1743).

Respecto a las características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Ver tabla 1.

Características USG	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	P
Diámetro <2 cm, n(%)	20 (60)	10 (59)	10 (59)	NS
Diámetro 2-4 cm, n(%)	8 (24)	4 (24)	4 (24)	NS
Diámetro >4 cm	4 (12)	3 (18)	1 (6)	NS
Vascularidad central, n(%)	5 (15)	2 (12)	3 (18)	NS

Vascularidad periférica, n(%)	8 (24)	3 (18)	5 (29)	NS
Ambas vascularidades, n(%)	17 (50)	10 (59)	7 (41)	NS
Microcalcificaciones, n(%)	12 (35)	4 (24)	8 (47)	NS
Macrocalcificaciones, n(%)	3 (9)	1 (6)	2 (12)	NS

Tabla 1: Características ultrasonográficas de los nódulos tiroideos de los pacientes con CDT de ambos grupos.

BAAF y Citología Tiroidea

A todos los pacientes sin falla renal se les realizó BAAF, en dos terceras partes de los casos se reportó Bethesda VI (65%) y el resto se distribuyó entre Bethesda III y IV. Solo se realizó BAAF a 13 pacientes con ERCT, se encontró Bethesda IV y VI en 35% en ambas categorías y Bethesda V 6% (n=1), los cuatro restantes no se les realizó biopsia ya que el nódulo fue detectado durante la cirugía de hiperparatiroidismo. Ver tabla 3.

Características USG	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Bethesda, n(%)				NS
III	2 (7)	2 (12)	0	
IV	10 (33)	4 (24)	6 (35)	
V	1 (3)	0	1 (6)	
VI	17 (57)	11 (65)	6 (35)	

Tabla 3: Reporte de la citología tiroidea obtenida por BAAF.

En cuanto al tratamiento quirúrgico en el grupo de pacientes sin falla renal en tres cuartas partes del los pacientes (75%) se les realizó tiroidectomía total con disección ganglionar, en el 24% (n=4) se realizó tiroidectomía total y solo a un paciente (6%) fue tiroidectomía total más paratiroidectomía.

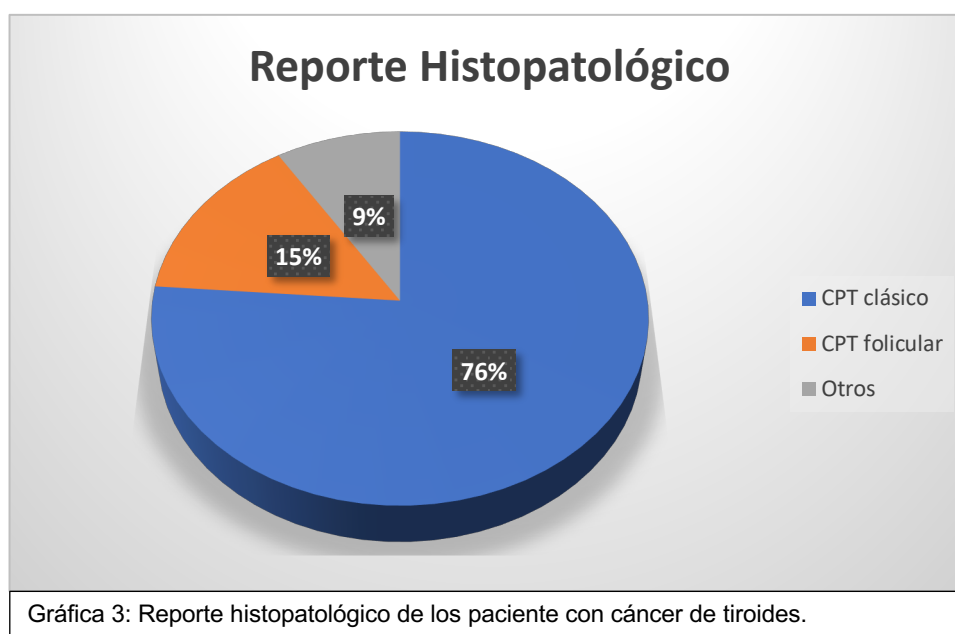
En comparación con los paciente con daño renal la cirugía más prevalente fue la tiroidectomía total más paratiroidectimía en casi la mitad de los pacientes (47%), la tiroidectomía total se realizó en un 41% (n=7), un pacientes con hemitiroidectomía y otro con tiroidectomía total más disección ganglionar selectiva de cuello. En este grupo la cirugía realizada fue menos invasiva ya que

en la mayoría de los paciente no se realizó disección ganglionar, siendo significativa la diferencia con $p < 0.001$. Ver tabla 4.

Características USG	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Tipo de cirugía, n(%)				<0.001
Hemitiroidectomía	1 (3)	0	1 (6)	
TT	10 (30)	3 (19)	7 (41)	
TT + DSC	13 (39)	13 (76)	1 (6)	
TT + Paratiroidectomía	9 (27)	1 (6)	8 (47)	

Tabla 4: Tipo de cirugía realiza en los pacientes con CPT.

El en ambos grupos el cáncer papilar clásico fue el más común (77%), le siguió folicular en un 15% (n=5) y el resto (9%) de otros tipos. Ver gráfico 3.



Al estadificar por TNM a los pacientes no presentaron diferencia estadística entre ambos grupos. La mayoría se encontró en estadio I 71% (n=24); las otras dos cuartas partes se encontró en Estadio II 15% (n=5) y Estadio IVa 15% (n=5).
Tabla 5.

TNM, n(%)	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Estadio I	24 (71)	12 (71)	12 (71)	NS
Estadio II	5 (15)	2 (12)	3 (18)	
Estadio IVa	5 (15)	3 (18)	2 (12)	

Tabla 5. Estadificación de acuerdo a TNM

Al evaluar los puntos del sistema TNM no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Tabla 6.

TNM, n(%)	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
T, n(%)				NS
T1a	15 (44)	5 (29)	10 (59)	
T1b	8 (24)	6 (35)	2 (12)	
T2	6 (18)	3 (18)	3 (18)	
T4a	5 (15)	3 (18)	2 (12)	
N, n(%)				NS
N0	22 (65)	11 (65)	11 (65)	
N1a	7 (21)	3 (18)	4 (23)	
N1b	5 (15)	3 (18)	2 (12)	
M, n(%)				NS
M0	32 (94)	16 (94)	16 (94)	
M1	2 (6)	1 (6)	1 (6)	

Tabla 6. Datos del tamaño del tumor, ganglios linfáticos afectados y metástasis a distancia después del tratamiento inicial de los pacientes con CDT.

Al asignar el riesgo de recurrencia de acuerdo a la ATA, se encontró que la mayoría de los pacientes pertenecían a un riesgo bajo. No hubo diferencias comparada con el grupo control. Tabla 7.

Riesgo ATA, n(%)	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Bajo	25 (74)	12 (71)	13 (77)	NS
Intermedio	7 (20)	4 (24)	3 (18)	
Alto	2 (6)	1 (6)	1 (6)	

Tabla 7. Riesgo de recurrencia, según la ATA 2015.

Todos los pacientes recibieron radioyodo (^{131}I), el grupo con enfermedad renal y cáncer se les administró una dosis menor con una media de 50 mCi (30-100), comparados con el grupo control que recibió 150 mCi (125-150) $p < 0.001$. El rastreo corporal tardío mostró captación en el lecho quirúrgico en la mayoría de los pacientes (97%). Durante el seguimiento, los pacientes que presentaron recidiva tumoral se les administró una segunda dosis de radioyodo, como lo indican las guías clínicas de la ATA 2015. Los pacientes del grupo control fueron los que recibieron una dosis acumulada mucho mayor que los pacientes del grupo de casos. Ver tabla 8.

Riesgo ATA, n(%)	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Dosis inicial ^{131}I mCi	100 (50 – 150)	150 (125 – 150)	50 (30 – 100)	<0.001
Dosis Yodo acumulada	150 (50 – 150)	150 (125 – 225)	50 (30 – 138)	<0.001
RCT, n(%) Lecho tiroideo Pulmones	30 (97) 1 (3)	17 (100)	13 (93) 1 (7)	NS
Tabla 8. Dosis inicial de ^{131}I mCi y resultado de rastreo corporal tardío (RCT)				

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se evaluó a los 12 meses de la administración del radioyodo usando la escala de estadificación propuesta por la ATA, de seguimiento se valoró la respuesta al tratamiento, al segundo año solo un paciente en el grupo control presentó recurrencia de la enfermedad. Durante 10 años de seguimiento en ambos grupos el 46% (n=6) se encontró libre de enfermedad, actividad bioquímica el 39% (n=5) presentó el grupo control y en los pacientes con enfermedad renal el 15% (n=2) y el 15%(n=2) en ambos grupos presentaron recidiva tumoral. Ver tabla 9.

Respuesta al tx, n(%)	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Seguimiento 1 año				
Pérdida de seguimiento	3 (9)	0	3 (18)	NS
Excelente respuesta	19 (56)	10 (59)	9 (53)	
Respuesta bioquímica incompleta	10 (29)	5 (29)	5 (29)	
Respuesta estructural incompleta	2 (6)	2 (12)	0	
Seguimiento 2 años				
Pérdida de seguimiento	3 (9)	0	3 (18)	0.013
Excelente respuesta	16 (47)	7 (44)	9 (53)	
Respuesta bioquímica incompleta	11 (32)	8 (50)	3 (18)	
Respuesta estructural incompleta	1 (3)	1 (6)	0	
Seguimiento 3 a 5 años				
Pérdida de seguimiento	3 (9)	0	3 (21)	NS
Excelente respuesta	13 (38)	6 (40)	7 (50)	
Respuesta bioquímica incompleta	10 (29)	8 (53)	2 (14)	
Respuesta estructural incompleta	3 (9)	1 (7)	2 (14)	
Seguimiento 6 a 10 años				
Pérdida de seguimiento	3 (9)	0	3 (23)	NS
Excelente respuesta	10 (29)	5 (39)	5 (39)	
Respuesta bioquímica incompleta	7 (21)	5 (39)	2 (15)	
Respuesta estructural incompleta	6 (18)	3 (23)	3 (23)	
Seguimiento más de 10 años				
Pérdida de seguimiento	3 (9)	0	3 (23)	NS
Excelente respuesta	12 (35)	6 (46)	6 (46)	
Respuesta bioquímica incompleta	7 (21)	5 (39)	2 (15)	
Respuesta estructural incompleta	4 (12)	2 (15)	2 (15)	
Tabla 9: seguimiento de la evolución de la respuesta al tratamiento en el CPT				

Una segunda cirugía se realizó en el 24% (n=4) en los pacientes del grupo control y 18% (n=3) en los pacientes con falla renal. Solo dos pacientes sin falla renal se les realizó una tercera cirugía. Ver tabla 10.

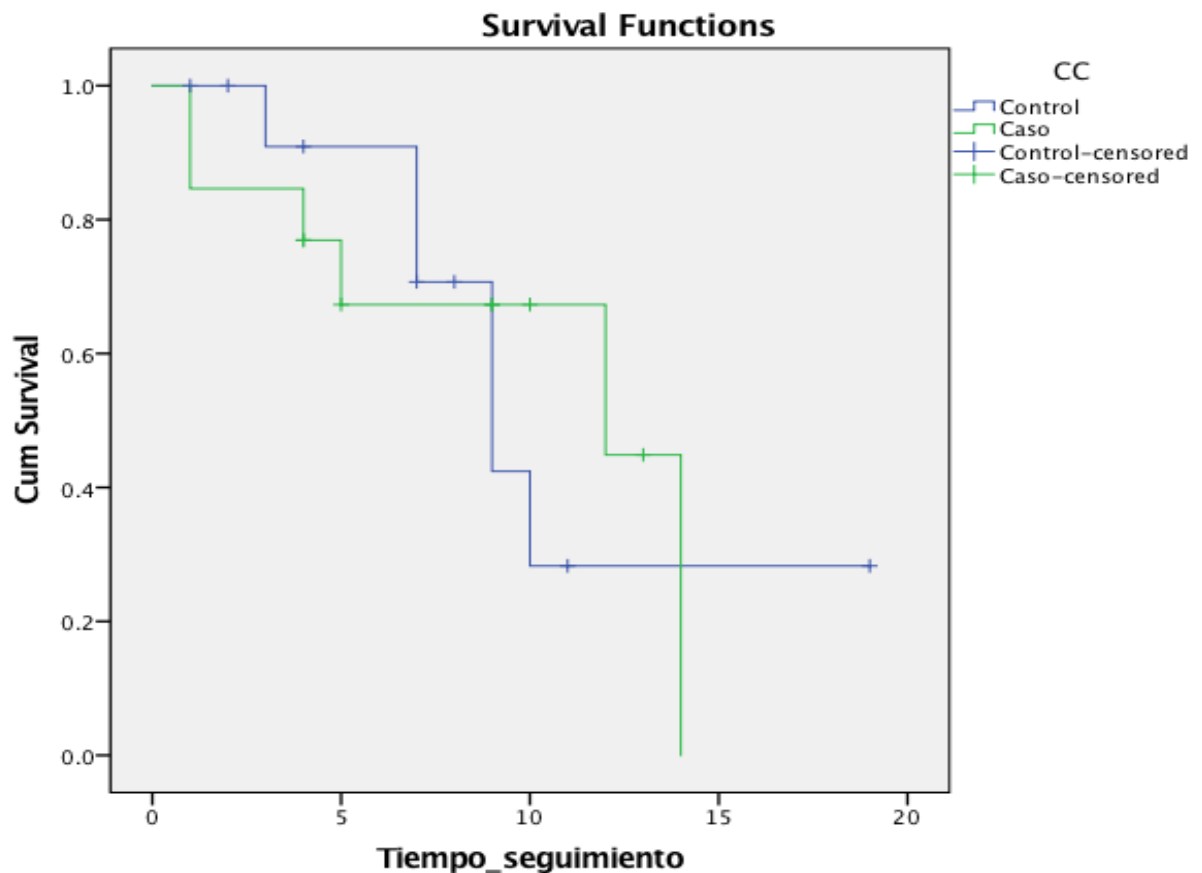
Respuesta al tx, n(%)	Población total	Pacientes sin IRC (Controles)	Pacientes con IRC (Casos)	p
Segunda cirugía, n(%)	7 (21)	4 (24)	3 (18)	NS
Tres o más cirugías, n(%)	2 (6)	2 (12)	0	NS

Tabla 10: reintervención quirúrgica.

Se calculó la sobrevida a 10 años en ambos grupos, no se observó diferencia.

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.015	1	.902



DISCUSION

Los pacientes con ERCT tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de tiroides. Se ha propuesto un sistema inmune debilitado, hiperparatiroidismo (HPT) secundario, deficiencias nutricionales y alteración del ADN para la etiología.³² En nuestra población se observó en 8 pacientes con falla renal tenían HPT secundario (PTH 904 (RI 421-1743)) con una diferencia significativa con el grupo control $p < 0.05$. Existe controversia sobre la asociación entre hiperparatiroidismo secundario y CDT. El CDT se encontró en el 36% de pacientes con ERCT en Japón con HPT secundaria en comparación con el 11% en un grupo de control de autopsias.³⁴ Por el contrario, solo el 2.4% de los 123 pacientes con ERCT sometidos a cirugía por HPT secundario en el Reino Unido tenían CDT.³⁵

En 28,049 pacientes con enfermedad renal en tratamiento con diálisis en los Estados Unidos, el riesgo relativo de malignidad tiroidea (tipo no especificado) aumentó 2.9 veces en las mujeres, pero no en los hombres.³⁶ En nuestra población de estudio el 77% de los pacientes fueron mujeres. La presentación clínica fue diferente en ambos grupos de estudio con diferencia estadística significativa $p < 0.001$, la proporción de cáncer incidental por ultrasonido en el grupo de casos fue un 77% (n=13) que es más alto de lo esperado que en la población general,³⁷ el 18% (n=3) fue por palpación del nódulo y solo en un paciente fue diagnosticado de forma incidental durante la cirugía por hiperparatiroidismo secundario. A comparación del otro grupo control se diagnosticó el 71% (n=12) por palpación del nódulo tiroideo, 18% (n=3) presentaron síntomas como disfagia, disnea etc., en un paciente 6% fue diagnosticado por ultrasonido y otro 6% de manera incidental. La presentación clínica fue muy diferente en ambos grupos, se observó que los pacientes con falla renal tenían un diagnóstico previo de HPT secundario, lo que requiere exámenes de rutina del cuello, lo que a su vez permite el descubrimiento de casos accidentales, esto puede explicar el aumento en la incidencia de CDT en pacientes con ERCT.³⁸ Solo a 13 pacientes se les realizó BAAF donde un 35% (n=6) fue Bethesda VI, otra tercera parte 35% (n=6) se reportó Bethesda IV y solo un paciente 6% fue V, en el caso de los pacientes en grupo control a todos

se les realizó BAAF donde dos terceras partes 65% (n=11) se reportó un Bethesda VI, cuatro de los pacientes 24% fue reportado como un Bethesda IV y 2 pacientes fue Bethesda III. En cuanto al tratamiento quirúrgico se observó diferencia en ambos grupos con un valor $p < 0.001$, en los pacientes con falla renal se realizó tiroidectomía total más paratiroidectomía en casi la mitad de los pacientes en estudio 47% (n=8), en otro 41% (n=7) se les realizó tiroidectomía total y solo en un paciente 6% fue tiroidectomía total más disección selectiva de cuello (TT+DSC) y otro paciente 6% fue una hemitiroidectomía, el tipo de cirugía que se les realizó a estos pacientes en su mayoría no se les realizó disección ganglionar en comparación al grupo control en más de dos terceras partes 75% a estos pacientes se les realizó TT+DSC, en un 19% (n=3) fue solo tiroidectomía total y en un paciente 6% se le realizó tiroidectomía total más paratiroidectomía.

La neoplasia tiroidea más común es la cáncer papilar de tiroides (CPT), que constituye el 50-90% en todo el mundo.³⁹ En nuestro grupo de pacientes con insuficiencia renal el histotipo papilar comprendió el 100%, de este grupo un 12% (n=2) fue variante folicular y el resto fue clásico. El porcentaje de CPT se ha reportado ser mayor en pacientes ERCT. Una serie de factores como el HPT secundario pueden desempeñar un papel como factor de riesgo para el CPT. Algunos autores han sugerido que existe una asociación entre el HPT secundario y el CPT.⁴⁰ Demirer et al 2008, en este estudio no hubo asociación entre HPT secundario y CPT histopatológicamente comprobados. En comparación en el grupo control en dos terceras partes 65% (n=11) fue CPT clásico, un 18% (n=3) fue CPT variante folicular y otro 18% (n=3) fue otro histotipo.

En cuanto al riesgo de recurrencia de la ATA dos terceras partes de los pacientes con ERCT 77% (n=13) fue bajo, un 18% (n=3) presentó un riesgo intermedio y solo un paciente 6% fue riesgo alto. Se asoció al diagnóstico temprano que tuvieron estos pacientes como protocolo de la realización del USG de cuello por el HPT secundario. Uno de los criterios de selección del grupo control se basó al riesgo de recurrencia de la ATA por lo que no hubo diferencia estadística su distribución fue 71% (n=12) riesgo bajo, 24% (n=4) intermedio y solo un paciente 6% fue riesgo alto.

Las directrices ahora recomiendan el uso selectivo de radioyodo, basado en el riesgo ATA 2015 para individualizar a cada paciente para que reciba la dosis más baja necesaria y garantizar un tratamiento exitoso.¹⁻²⁶ Actualmente no existe un consenso en cuanto la administración de radioyodo en los pacientes con ERCT por lo que la administración de yodo inicial fue una mediana de 50 mCi (30-100) en comparación con el grupo control al cual se le administró una dosis de radioyodo con una mediana de 150 mCi (125-225), presentando una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos de $p < 0.001$. En el rastreo corporal el sitio de captación fue en lecho tiroideo en un 100% (n=17) en el grupo control versus al grupo de casos 93% (n=16) y solo un paciente 6% presentó en el lecho tiroideo más campos pulmonares.

Durante el seguimiento de los pacientes con ERCT en el primer año la respuesta al tratamiento se encontraron con una excelente respuesta el 52% (n=9), con una respuesta bioquímicamente incompleta del 24% (n=4) y el 12% (n=2) presentaron una respuesta estructuralmente incompleta. Tres paciente 18% tuvieron pérdida de seguimiento en el grupo de casos. En consecuencia, estos pacientes presentaron una tasa de recidiva del 24% (n=4), se presenta principalmente en los primeros 5 años del diagnóstico. De los pacientes que presentaron recidiva durante su seguimiento de la evolución de la enfermedad 2 pacientes 12% presentaron actividad bioquímica y otros dos pacientes tuvieron respuesta estructural, hasta la fecha ningún paciente de los que tuvo recurrencia se ha encontrado con excelente respuesta. Solo un 36% (n=6) se encuentran libres de enfermedad. De este grupo de pacientes el 18% (n=3) tuvieron una segunda reintervención quirúrgica, uno de ellos 6% fueron de los pacientes que al primer año presentaron una excelente respuesta y dos paciente 12% de los que tuvieron una respuesta estructural incompleta.

En comparación al grupo control al primer año de seguimiento el 59% (n=10) tuvieron una excelente respuesta, 30% (n=5) se encuentra con una respuesta bioquímicamente incompleta y dos de estos pacientes 12% con respuesta estructuralmente incompleta. La tasa de recidiva fue del 18% (n=3), se presentó principalmente en los primeros 5 años del diagnóstico, de estos pacientes dos 12% tuvieron actividad bioquímica y actualmente se encuentran con excelente

respuesta y solo un paciente 6% continua con actividad estructural. Nueve pacientes 54% se encuentran libres de enfermedad. De los pacientes que tuvieron el primer año actividad bioquímica, durante su seguimiento un paciente 6% presentó actividad estructural a los 5 años de seguimiento, el otro 24% continúa con actividad bioquímica. Del 12% que se encontraron con actividad estructural en el primer año, actualmente un paciente se encuentra con actividad bioquímica y otro con actividad estructural. De este grupo de pacientes a cuatro 24% se les realizó un segunda cirugía donde todos se encontraron con presencia de metástasis.

En cuanto a la respuesta del tratamiento no hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos. Se observó una respuesta favorable al tratamiento y durante su evolución presentaron recurrencia de la enfermedad de manera similar. Se calculó la sobrevida a 10 años en ambos grupos con un LR 0.902 sin presentar diferencias en ambos grupos.

Actualmente no hay reportes en la literatura de CDT en pacientes con falla renal en cuanto a la evolución de la enfermedad, ya que es importante porque varios de nuestros pacientes se encuentra en protocolo de trasplante renal. Brunner et al de 1995 en el registro de la Asociación de Trasplantes-Asociación Renal Europea, Reino Unido y partes de Europa, reportaron un aumento en la frecuencia de cáncer de tiroides entre cuatro y ocho veces en mujeres con terapia sustitutiva de la función renal con edad de 15 a 44 años y dos veces más en pacientes mayores de 45 años en diálisis en comparación con la población general; fue un estudio de prevalencia pero no menciona la respuesta del tratamiento en estos pacientes ni su pronóstico.³⁹ En cuanto al grupo de nuestros pacientes con falla renal cuatro pacientes 24% se les realizó trasplante renal, dos de ellos 12% presentaron rechazo al trasplante, el CPT se diagnosticó posterior al trasplante, de este grupo tres pacientes 18% presentaron un riesgo ATA bajo y solo un paciente 6% fue alto. Al año de seguimiento el 50% tuvo una respuesta excelente y el otro 50% presentaron una respuesta bioquímica incompleta. La presencia del CPT sigue aumentando la prevalencia en los pacientes con falla renal y muchos de estos pacientes se encuentran en protocolo de trasplante renal, por lo que es necesario valorar la evolución de la

enfermedad para ser candidatos a tratamiento y valorar el comportamiento de la enfermedad con las dosis bajas de radioyodo y poder emitir un juicio del pronóstico que tiene estos pacientes con respecto al CDT. De nuestro grupo de pacientes dos pacientes estaban en protocolo de trasplante renal previo al diagnóstico de CDT por lo que fueron retirados, actualmente una de estas pacientes se encuentra libre de enfermedad por lo que se envió nuevamente a retomar el protocolo y un paciente de los que tuvo rechazo al trasplante.

CONCLUSIONES

El CDT en el enfermo renal ha ido en aumento, continúa siendo mayor en las mujeres, el cáncer papilar de tiroides es el más prevalente en estos pacientes, se detectó principalmente de forma incidental tras realizar ultrasonido como protocolo quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario, en el 88% de las cirugías realizadas no se hizo disección selectiva de ganglios a comparación del grupo control que fueron cirugías más invasivas donde al 75% si se les realizó disección selectiva de ganglios, actualmente no hay un consenso sobre la dosis ablativa de radioyodo pero se les administra dosis mucho menores que en los pacientes sin enfermedad renal. Durante su seguimiento por más de 10 años se ha observado una respuesta favorable al tratamiento, presentado recidiva tumoral en el 18% (n=3) de los pacientes y presentaron recurrencia de manera similar que los pacientes del grupo control. Durante su evolución el 42% se encuentran libres de enfermedad, un 36% con respuesta bioquímica incompleta y otro 6% con respuesta estructuralmente incompleta. Se calculo la sobrevida a 10 años de ambos grupos, sin presentar diferencias entre ambos con un LR 0.902. El comportamiento de la enfermedad en ambos grupos no ha presentando diferencias y presentan una pronóstico favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bryan RH, Erik KA, Keith CB, Gerard MD, Susan JM, Yuri EN, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID*. 2015. Vol. 26(1): 1-133.
- 2.- American Cancer Society. *Cancer facts & figures, 2015*. Atlanta: American Cancer Society, 2015.
- 3.- Garabed E, Norbert L, David CW, Wolfgang CW, Ali KA, Olivier D, et al. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (ckd-mbd). 2017. Vol. 7 (1): 1- 59.
- 4.- Rettig RA, Norris K, Nissenson AR. Chronic kidney disease in the United States: a public policy imperative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1902.
- 5.- Tien HW, Chen HL, Ling MT, Ren HL. The Management of Well Differentiated Thyroid Cancer with End-Stage Renal Disease. *Endocrine*. 2003. vol. 21(3): 227–231.
- 6.- Mohamed M, Srikanth RM, Anix V, Viswanathan I, Pramil C. Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease. *Int Journal of Nephrology*. 2014. Vol 2014:6.
- 7.- Kantor AF, Hoover RN, Kinlen LJ, McMullan R, Fraumeni JF. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol*. 1987. Vol. 126:370–376.
- 8.-Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. Vol. 10 (1):74–80.
- 9.-Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol*. 2002. Vol. 33: 121–126.
- 10.- Asli ND, Yasemin K, Alptekin G, Mustafa S, Neslihan BT. Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer in Patients on Dialysis for End-Stage Renal Disease. *THYROID*. 2008. Vol 18 (1): 45-50.
- 11.-Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159: 676–90. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>
- 12.-Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 569–80.
- 13.-Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 616–23.

- 14.- Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN–ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 4233–38.
- 15.- Kenneth DB, Leonard W. Thyroid Nodules. *N Engl J Med* 2015;373:2347-56.
- 16.-Stavroula AP, Andromachi V, Dimitrios GG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. Elsevier. 2016. Vol. 1: 2-5.
- 17.-Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1253–63.
- 18.-Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 343–44.
- 19.-O’Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS. The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2013. Vol 154: 697–701.
- 20.-Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012. 22: 1144–52.
- 21.-Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3844–52.
- 22.-Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012; 151: 571–79.
- 23.-Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997. Vol. 79: 2414–23.
- 24.-David SC, Gerard MD, Bryan RH, Richard TK, Stephanie LL, Susan JM, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer : The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009. Vol. 19 (11): 1167-1214.
- 25.-Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003. Vol. 88: 3668–73.
- 26.-Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009. Vol. 19: 1381–91.

- 27.-Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009. Vol. 19: 451–57.
- 28.-Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 1: 32–40.
- 29.-Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 636–42.
- 30.-Jolanta K, Ewa C, Barbara J. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017?. *Endocrine-Related Cancer*. 2017. Vol 24: 387–402.
- 31.-Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda: National Cancer Institute, 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013 (accessed May 12, 2016).
- 32.-Kaptein EM 1996 Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 17:45–63.
- 33.-Vamvakas S, Bahner U, Heidland A 1998 Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 18:89–95.
- 34.-Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Morimoto T, Monden Y, Yamamoto Y, Seizo K 1992 Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol* 49:168–171.
- 35.-O’Leary DP, White HJO 1995 Parathyroidectomy for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Ann R Coll Surg Engl* 77:97–101.
- 36.-Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolf RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P 1999 Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 10:93–99.
- 37.-Tisset H., Kamar N., Faugeron I., Roy P., Pouteil-Noble C., Klein M., et al; Is Thyroid Cancer Recurrence Risk Increased After Transplantation? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 3981–3988.
- 38.- Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, et al. Thyroid cancer: is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol*. 2009;160:71–79.
- 39.- Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol*. 2002;33:121–126.
- 40.- Hay ID 1990 Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:545–576.

41.- Tzanakis I, Alifieris E, Kareffylakis N, Papadaki A, Kagia S, Spandidakis V, Kallivretakis N 2006 Concomitant uremic hyperparathyroidism and thyroid papillary carcinoma: a merely accidental coexistence? Clin Nephrol 65:230–232.

ANEXO 1

-CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"Evaluación de la respuesta al tratamiento y evolución de cáncer diferenciado de tiroides en pacientes con enfermedad renal crónica terminal".
Patrocinador externo:	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México a:
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo de este estudio es comparar cómo ha sido la evolución de su enfermedad (cáncer de tiroides) con los procedimientos y tratamientos que se le han administrado. Usted esta siendo invitado a participar porque tiene falla en su riñón o bien porque su edad, sexo y tipo de tumor de tiroides se parece al de un paciente que tiene falla en su riñón. Con la información que obtengamos, pretendemos entender más de cómo tratar adecuadamente a los pacientes con fallo en su riñón y cáncer de tiroides.
Procedimientos:	Se revisará su expediente médico para obtener información clínica y bioquímica (laboratorios) de la evolución de su enfermedad.
Posibles riesgos y molestias:	Se obtendrá información confidencial de su expediente médico, como datos personales y de la evolución de su enfermedad.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejorar el pronóstico de la enfermedad.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	No aplica
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento sobre las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en la clínica de tiroides lo cual permitirá mejorar el abordaje diagnóstico, orientar el tratamiento y seguimiento para mejorar la atención.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Irma Hernández García, matrícula 10456708 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: irmahernandezg@yahoo.com
Dr. Aldo Ferreira Hermsillo, matrícula 99387513 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, UIM Endocrinología Experimental, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

Residente de Endocrinología: Dra. Fanny Elizabeth Jáuregui Rodríguez, matrícula 97371793 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: dra.jauregui88@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013



ANEXO 2

-HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:		Nombre:	
Edad:		Sexo:	NSS:
Presentación de la enfermedad	a) Nódulo palpable b) Nódulo por USG c) Nódulo por cirugía de HPT		
ULTRASONIDO DE TIROIDES			
Reporte del ultrasonido			
Diámetro del nódulo	<2cm	2-4cm	>4cm
Vascularidad del nódulo	Periférica	Central	Ambas
Calcificaciones	Microcalcificaciones	Macrocalcificaciones	
BAAF			
Fecha:	Bethesda:		
CIRUGÍA			
Fecha:	Tipo de cirugía		
HISTOPATOLÓGICO			
Reporte			
Variante histopatológica	Diámetro mayor	Enfermedad ganglionar	
		Si No (/)	
Invasión	Cápsula	Vascular	Tejido periférico
	Si No	Si No	Si No ()
T	N	M	Estadio Riesgo ATA
TRATAMIENTO			
Yodo	Dosis acumulada de yodo	Rastreo corporal tardío	Sitio de captación
SEGUIMIENTO A UN AÑO			
TG suprimida	TG estimulada	Anticuerpos anti-tiroglobulina	USG
Respuesta al tratamiento	a) Libre de enfermedad b) Actividad bioquímica c) Actividad estructural d) Recidiva tumoral		
SEGUIMIENTO A DOS AÑOS			

STG suprimida	TG estimulada	Anticuerpos anti-tiroglobulina	USG
Estado de la enfermedad	a) Libre de enfermedad b) Enfermedad persistente c) Recurrencia d) Enfermedad metastásica e) Muerte		
SEGUIMIENTO DE TRES A CINCO AÑOS			
TG suprimida	TG estimulada	Anticuerpos anti-tiroglobulina	USG
Estado de la enfermedad	a) Libre de enfermedad b) Enfermedad persistente c) Recurrencia d) Enfermedad metastásica e) Muerte		
SEGUIMIENTO DE SEIS A DIEZ AÑOS			
TG suprimida	TG estimulada	Anticuerpos anti-tiroglobulina	USG
Estado de la enfermedad	a) Libre de enfermedad b) Enfermedad persistente c) Recurrencia d) Enfermedad metastásica e) Muerte		
SEGUIMIENTO MÁS DE DIEZ AÑOS			
TG suprimida	TG estimulada	Anticuerpos anti-tiroglobulina	USG
Respuesta al tratamiento	a) Libre de enfermedad b) Actividad bioquímica c) Actividad estructural d) Recidiva tumoral		
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL			
Fecha del diagnóstico:		Fecha del inicio del tratamiento:	
		a) Dialisis peritoneal b) Hemodiálisis c) Transpante renal	