



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA MALIGNA EN  
PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE Y  
NODULO TIROIDEO**

**TESIS DE POSGRADO**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DRA. YAHIDEE MASIEL BELEN TAMARIZ**

**TUTOR:**

**DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2019.**



**HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO**

---



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.

Contenido	
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO .....	1
1.RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES .....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
5. HIPÓTESIS .....	11
6. OBJETIVOS .....	11
6.1 Objetivo general.....	11
6.2    Objetivos específicos.....	11
7.METODOLOGÍA .....	12
<b>7.1 Tipo y diseño de estudio</b> .....	12
<b>7.2 Población</b> .....	12
<b>7.3 Tamaño de la muestra</b> .....	12
<b>7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</b> .....	13
<b>7.5 Definición de las variables</b> .....	14
<b>7.6    Procedimiento</b> .....	15
<b>7.7    Análisis estadístico</b> .....	16
<b>7.8 Cronograma de Actividades</b> .....	17
8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	17
<b>8.1 Consideraciones Éticas</b> .....	17
<b>8.2 Relevancia Y Expectativas</b> .....	18
8.3 Recursos Disponibles (Humanos, Materiales Y Financieros).....	18
<b>8.4 Recursos Necesarios</b> .....	18
9.RESULTADOS.....	19
10.DISCUSIÓN.....	20
11. CONCLUSIONES .....	23
12.REFERENCIAS.....	24
13.ANEXOS.....	26

## 1.RESUMEN

### ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA MALIGNA EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE Y NODULO TIROIDEO

**INTRODUCCION:** El nódulo tiroideo y el bocio son dos trastornos comunes de la tiroides. A pesar de su naturaleza benigna, ambas afecciones están asociadas con múltiples afecciones patológicas que incluyen tiroiditis, desregulación endocrina y enfermedad autoinmune. En la mitad de los pacientes con enfermedad Graves desarrollan nódulo tiroideo durante su seguimiento, en presencia de estos nódulos existe mayor riesgo de presentar cáncer de tiroides. La tasa de malignidad es de un 5% en nódulos tiroideos palpables en la población general. En paciente con enfermedad de Graves varía de un 2.3% y 45.8% **Objetivo:** Reportar la prevalencia de malignidad en pacientes con hipertiroidismo autoinmune y enfermedad nodular tiroidea, en quienes se ha realizado biopsia por aspiración. **Materiales y métodos:** Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, comparativo y analítico. **Periodo y Población:** El grupo de estudio será seleccionado con los reportes histopatológicos de expedientes con BAFF y que hayan sido sometido a tratamiento quirúrgico y expedientes clínicos de los expedientes diagnosticados con cáncer tiroideo que presenten enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo en el periodo 2013-2018 del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Se tomará un grupo control el cual se seleccionará realizando un pareo tomando en cuenta: edad, género y TIRADS **Criterios de Inclusión** Expedientes mayores de 18 años, expedientes diagnosticados con hipertiroidismo autoinmune por métodos clínicos y bioquímicos, expedientes con enfermedad nodular tiroidea con datos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo, expedientes con enfermedad nodular clínica y bioquímicamente eutiroides, reporte histopatológico y expedientes clínicos completos. **Criterios de Exclusión** Expedientes de pacientes con hipertiroidismo de otras etiologías, expedientes de pacientes con información incompleta. **Análisis Estadístico:** Los resultados serán procesados con el paquete estadístico de computación SPSS en su versión 18.0 para Windows. Utilizaremos estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de salida, se evaluará el % de expedientes con hipertiroidismo autoinmune y enfermedad nodular que presenten malignidad tiroidea. Para la prueba de hipótesis utilizaremos Xi cuadrada, tomaremos como estadísticamente significativos todos aquellos resultados con  $p < 0.05$ .

**Palabras Clave:** Hipertiroidismo, Enfermedad Nodular Tiroidea, Cáncer Tiroides

## **ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA MALIGNA EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE Y NODULO TIROIDEO**

### **2. ANTECEDENTES**

La enfermedad de Graves es una tirotoxicosis inmunomediada y es la causa subyacente del 50-80% de todos los casos de hipertiroidismo. La tirotoxicosis resulta de la unión de anticuerpos circulantes al receptor de tirotropina acoplado a la proteína G, que activan las vías de señalización aguas abajo para inducir hipertrofia e hiperplasia de los folículos tiroideos y aumenta la producción de hormona tiroidea. (3)

Los nódulos tiroideos se encuentran de manera frecuente en pacientes con enfermedad de Graves donde esta depende del método diagnóstico utilizado. En la población general el nódulo tiroideo palpable es tres veces mayor. En la mitad de los pacientes con enfermedad Graves desarrollan nódulo tiroideo durante su seguimiento, en presencia de estos nódulos existe mayor riesgo de presentar cáncer de tiroides. La tasa de malignidad es de un 5% en nódulos tiroideos palpables en la población general. En paciente con enfermedad de Graves varía de un 2.3% y 45.8%. (1) La presencia de nódulos aumenta el riesgo de cáncer de tiroides. Sin embargo, el riesgo de tiroides diferenciada el cáncer en los pacientes de Graves sigue siendo un tema controvertido. La tasa de malignidad en estos nódulos varía entre 10% y 46%. Esta tasa es aproximadamente del 5% en la población general. Mientras que la incidencia anual del cáncer clínico de tiroides en el eutiroides general se ha informado que la población es de 0.5-8 / 100.000, es 175 / 100.000 en la enfermedad de Graves. (1)

Los TRAbs de los receptores del receptor de la tirotropina pueden posiblemente desempeñar un papel en la iniciación y progresión del tiroides cáncer. Los TRAbs y TSH activan el mismo intracelular vía y ambos tienen mitógenos y efectos antiapoptóticos sobre las células foliculares tiroideas. TRAbs estimular la angiogénesis, que tiene un papel crítico en el crecimiento y desarrollo del tumor en la tiroides, regulando al alza el factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento placentario. (1)

Se ha informado que pacientes que se han sometido a tiroidectomía porque de la enfermedad de Graves y que tienen un pequeño cáncer de tiroides (un diámetro de 1 cm o menos) tienen un pronóstico excelente y una mayor supervivencia sin enfermedad en comparación con los pacientes que tienen cáncer de tiroides pequeño sin enfermedad de Graves. El riesgo de una neoplasia tiroidea diferenciada en una tiroides nodular depende del estado funcional subyacente de la glándula tiroides. La presencia de tirotoxicosis disminuye la posibilidad de malignidad en comparación con el estado eutiroideo ya que el factor de promoción del crecimiento tiroideo como la TSH es bajo en estos pacientes. La TSH ejerce su acción mitogénica y antiapoptótica efecto sobre las células tiroideas humanas mediante la activación intracelular rutas de adenilato ciclasa y fosfolipasa C. Sin embargo, un factor diferente a la TSH, como la estimulación tiroidea la inmunoglobulina (TSI) puede estimular el folículo tiroideo células epiteliales para producir tumores en pacientes con enfermedad de Graves, esto puede explicar la mayor prevalencia de carcinoma diferenciado de tiroides como PTC entre los pacientes con la enfermedad de Graves en comparación con la tirotoxicosis debido a otras causas. La TSI tiene un efecto adverso en el curso de estas enfermedades malignas entre los pacientes con Graves enfermedad. Por lo tanto, el carcinoma de tiroides asociados con enfermedad de Graves suele ser más agresivo y más frecuentemente metastásico que aquellos asociados con otras formas de tirotoxicosis. (2)

Los mecanismos que impulsan el carcinoma de tiroides en la enfermedad de Graves pueden no estar completamente mediados por anticuerpos debido a las probabilidades similares de desarrollar carcinoma de tiroides en enfermedades tirotóxicas nodulares, o puede haber diferentes mecanismos de carcinogénesis en la enfermedad tirotóxica nodular, o puede haber un mecanismo alternativo común a ambos, como el factor de crecimiento similar a la insulina en suero elevado. (3).

Entre los pacientes en los Estados Unidos diagnosticados con cáncer de tiroides 1974-2013, la incidencia global de cáncer de tiroides incremento anual del 3%, con aumentos en la tasa de incidencia. Se estima que factores como obesidad,

tabaquismo, resistencia a la insulina, hormonas tiroideas está relacionado en más del 40% de todos los casos nuevos del cáncer de tiroides anualmente en los Estados Unidos. (8)

Hurtado, López LM et al. Realizaron un trabajo con el fin de conocer la frecuencia real de nódulo tiroideo en población abierta del valle de México, así como de las enfermedades tiroideas que se manifiestan con nódulo tiroideo. Constituido por 2401 personas con edad promedio de 39 años; 82.4% del sexo femenino y 17.6% del masculino. Por palpación se identificaron 34 nódulos (1.4%) y por ultrasonido 471 (19.6%). Concluyeron que la frecuencia de nódulos palpables en el valle de México fue de 1.4%; de éstos, 5.9% correspondió a cáncer papilar de tiroides y los niveles de TSH no tuvieron relación con la presencia de nódulo ni con su causa. (10)

Kunjumohamed FP, Al-Busaidi NB, Al-Musalhi HN et al. Realizaron un estudio observación retrospectivo donde quisieron determinar la prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo con 71 pacientes que se sometieron a tiroidectomía donde un 67.6% tuvieron cambios benignos y 32.4% cambios cancerosos. Detectándose en un 32.8% el cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo. Donde se observaron más cambios malignos en aquellos con enfermedad de Graves 42% y luego con bocio multinodular 39% y no se detectó cáncer en pacientes con adenoma toxico. Un 13% de pacientes con enfermedad de Graves tuvieron metástasis a ganglios linfáticos cervicales (infiltración loco-regional). La preponderancia del cáncer fue mayor en los jóvenes 91.3% y pacientes femeninos 73.9%. (11)

En un meta análisis realizado de manera retrospectiva de 33 estudios donde examinaron los casos de pacientes con enfermedad de Graves sometidos a tiroidectomía total o parcial de su glándula tiroides, La tasa global de eventos del carcinoma de tiroides en la enfermedad de Graves, 88% de los casos, fue papilar, 10% folicular, 0.6% mixta papilar folicular, 0.6% medular y 0.3% anaplásica. El 29% de todos los carcinomas papilares fueron microcarcinomas de diámetro menor o igual a 10 mm, y el 23% de todos los carcinomas tiroideos fueron microcarcinoma

papilar. En 10 estudios se reportó el número total de pacientes con enfermedad de Graves y nódulos coexistentes, el 23% de los pacientes tenían nódulos y el carcinoma se produjo en el 23% de estos pacientes con nódulos; para los pacientes con enfermedad de Graves y sin nódulos detectados, la proporción de carcinoma fue solo del 5%. (3)

Ali Tam A, Kaya C, Balkan F. et al. Realizaron un estudio donde evaluaron a 526 pacientes que se sometieron a tiroidectomía debido a la enfermedad de graves entre 2006-2013 con datos clínicos y bioquímicos de la enfermedad. Se encontró cáncer de tiroides en el 8% de los pacientes. Todos los cánceres tuvieron origen papilar. El 78.6% fueron microcarcinoma y 21.4% fueron carcinoma papilar. Se encontró cáncer de tiroides en el 13% que tenían nódulo tiroideo y en el 5,4% pacientes que no tenían nódulo tiroideo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,003$ ). El riesgo de cáncer aumentó notablemente en presencia de nódulo tiroideo. El cáncer de tiroides estuvo presente en el 12,5% de los pacientes que tenían un nódulo solitario y en 13% de los que tenían múltiples nódulos tiroideos. Concluyendo que el riesgo de cáncer aumenta considerablemente en pacientes de Graves con presencia de nódulos (1)

Ren, M., Wu, M., Shang, C.Z., Wang, X.Y., Zhang, J., Cheng, H., Xu, M.T., & Yan, L realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de investigar la prevalencia de cáncer de tiroides en enfermedad de Graves, e identificar los factores predictivos y ultrasonograficos característicos del cáncer de tiroides que pueden ayudar al preoperatorio diagnostico en l enfermedad de Graves incluyendo 423 pacientes con enfermedad de Graves sometidos a tratamiento quirúrgico de 2002 a 2012 determinado por los resultados . Concluyendo que la prevalencia del cáncer de tiroides en la enfermedad de Graves fue de aproximadamente 13.7%, y la incidencia de nódulos en la enfermedad de Graves maligna incluso alcanzó el 47.9%. Comparado con los pacientes con enfermedad de Graves con bocio difuso, aquellos con nódulos tiroideos tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de tiroides. Aunque hay un alto riesgo de carcinomas en pacientes con nódulos de la enfermedad de Graves, la mayoría de ellos son cánceres de tiroides micropapilares. La edad es

uno de los factores más importantes que predicen localmente cánceres avanzados en pacientes de Graves. Los pacientes de Graves con calcificación y flujo sanguíneo intranodular en ultrasonografía es más probable que los hallazgos alberguen cánceres de tiroides. (6)

Medas, F., Erdas, E., Canu, G. L., Longheu, A., Pisano, G., Tuveri, M., & Calò, P. G. Revisaron retrospectivamente una serie de pacientes sometidos a tiroidectomía por carcinoma de tiroides. Comparando las características patológicas y los resultados quirúrgicos de pacientes hipertiroideos versus eutiroideos. Concluyeron que los cánceres de tiroides surgidos en la glándula hipertiroidea tienen un comportamiento agresivo, con una alta incidencia de invasión local y un peor pronóstico que los pacientes eutiroideos, especialmente en pacientes con enfermedad de Graves. (7)

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los nódulos tiroideos se encuentran hasta 3 veces más frecuente en pacientes con enfermedad de Graves. Adicionalmente la mitad de los pacientes con enfermedad Graves desarrollan nódulo tiroideo durante su seguimiento. Se ha demostrado un mayor riesgo de presentar enfermedad multinodular en el contexto de enfermedad de Graves. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de tiroides. Muchos carcinomas relacionados con la enfermedad de Graves son pequeños y se encuentran incidentalmente durante la cirugía o examen patológico postoperatorio

Sin embargo, el riesgo de cáncer de tiroides en los pacientes de Graves sigue siendo un tema controvertido. Por otro lado, con respecto al comportamiento biológico algunos autores informan que tiene un comportamiento más agresivo mientras que otros informan lo contrario.

**Por lo que nos proponemos a estudiar ¿Cuál es la prevalencia de enfermedad tiroidea maligna en pacientes con hipertiroidismo autoinmune que presentan enfermedad nodular, en quienes se ha realizado biopsia por aspiración?**

#### **4.JUSTIFICACIÓN**

La coexistencia de nódulos tiroideos y la enfermedad de Graves es común, pero el riesgo de malignidad de nódulos tiroideos aun es desconocido además de que su prevalencia ha incrementado en los últimos años. El hecho de que aumente el riesgo de desarrollo de carcinoma tiroideo de un nódulo en un paciente con enfermedad de graves se requiere de más atención aunado de que no existe un consenso sobre el diagnóstico y seguimiento preoperatorio de nódulos en la enfermedad de graves.

En el servicio de endocrinología del hospital general de México ya se cuenta con una muestra interesante de pacientes con hipertiroidismo autoinmune que presentan enfermedad nodular tiroidea, en quienes se ha realizado biopsia por aspiración, por lo que reportar los datos relacionados con estos pacientes contribuiría a perfilar de una manera más adecuada a éstos pacientes, desarrollando estrategias para un abordaje diagnóstico integral y establecer procedimientos terapéuticos oportunos.

Por otro lado, ayudaría a llenar un vacío de información local y nacional respecto a las características de la enfermedad nodular tiroidea en el contexto del paciente con hipertiroidismo autoinmune y permitiría realizar un análisis comparativo respecto a lo reportado a nivel mundial y de esta manera considerar instaurar guías diagnóstico-terapéuticas que permitan disminuir la morbi-mortalidad y los costos de atención de estos pacientes

## **5. HIPÓTESIS**

Si el hipertiroidismo autoinmune representa un factor determinante para el desarrollo de malignidad en los pacientes con enfermedad nodular, entonces encontraremos una prevalencia de malignidad del 20% en los pacientes con hipertiroidismo autoinmune y nódulo tiroideo, respecto a los pacientes eutiroideos con enfermedad nodular

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Reportar la prevalencia de malignidad en pacientes con hipertiroidismo autoinmune y enfermedad nodular tiroidea, en quienes se ha realizado biopsia por aspiración.

### **6.2 Objetivos específicos**

1. Determinar la coexistencia de nódulos tiroideos e hipertiroidismo autoinmune
2. Reportar la presencia de factores bociogenos adicionales en pacientes con enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo autoinmune
3. Evaluar las características ecográficas de los nódulos tiroideos en pacientes con hipertiroidismo autoinmune
4. Determinar la prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes con enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo.
5. Correlacionar los cambios histológicos y citológicos de cáncer de tiroides de los pacientes con enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo
6. Reportar la concordancia entre el diagnóstico citopatológico y el diagnóstico histopatológico
7. Evaluar el tipo histológico más frecuente de cáncer de tiroides
8. Comparar los resultados, respecto a los observados en pacientes eutiroideos con enfermedad nodular tiroidea

## 7.METODOLOGÍA

### 7.1 Tipo y diseño de estudio

Conforme al método de investigación se realizó un estudio observacional, de acuerdo al propósito del diseño metodológico un estudio descriptivo. Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información se realizó un estudio retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal y según el análisis y alcance de los resultados es comparativo y analítico.

### 7.2 Población

El grupo de estudio fue seleccionado con los reportes histopatológicos de pacientes con BAFF y que fueron sido sometido a tratamiento quirúrgico y expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con cáncer tiroideo que presenten enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo en el periodo 2013-2018 del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Se tomó un grupo control el cual se seleccionó realizando un pareo tomando en cuenta: edad, género y TIRADS

### 7.3 Tamaño de la muestra

Considerando la baja prevalencia del hipertiroidismo, utilizamos para el cálculo de tamaño de muestra la fórmula para estudios de prevalencia.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2})^2 P(1-P)}{D^2}$$

n Denota el tamaño de muestra a determinar

P representa la prevalencia esperada (0.02)

D corresponde al nivel de precisión absoluta deseada, definida como la distancia máxima a partir de la prevalencia esperada, y es el valor de la distribución normal asociado a un nivel de confianza de 100(1- $\alpha$ ) %. (0.05)

Z (1- $\alpha$ ): 1.96

Error alfa  $\alpha$  : 0.05

Nivel de confianza  $1-\alpha$  :0.95

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.02 \cdot (0.98)}{(0.05)^2} = \frac{3.8416 \times 0.02 \times 0.98}{0.0025} = 30 \text{ pacientes.}$$

#### **7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

**Los criterios de selección de nuestra población de estudio son los siguientes criterios:**

- Expedientes mayores de 18 años
- Expedientes diagnosticados con hipertiroidismo autoinmune por métodos clínicos y bioquímicos.
- Expedientes con enfermedad nodular tiroidea con datos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo.
- Expedientes con enfermedad nodular clínica y bioquímicamente eutiroideos.
- Reporte histopatológico y expedientes clínicos completos

#### **Criterios de Exclusión**

- Expedientes de pacientes con hipertiroidismo de otras etiologías
- Expedientes de pacientes con información incompleta.

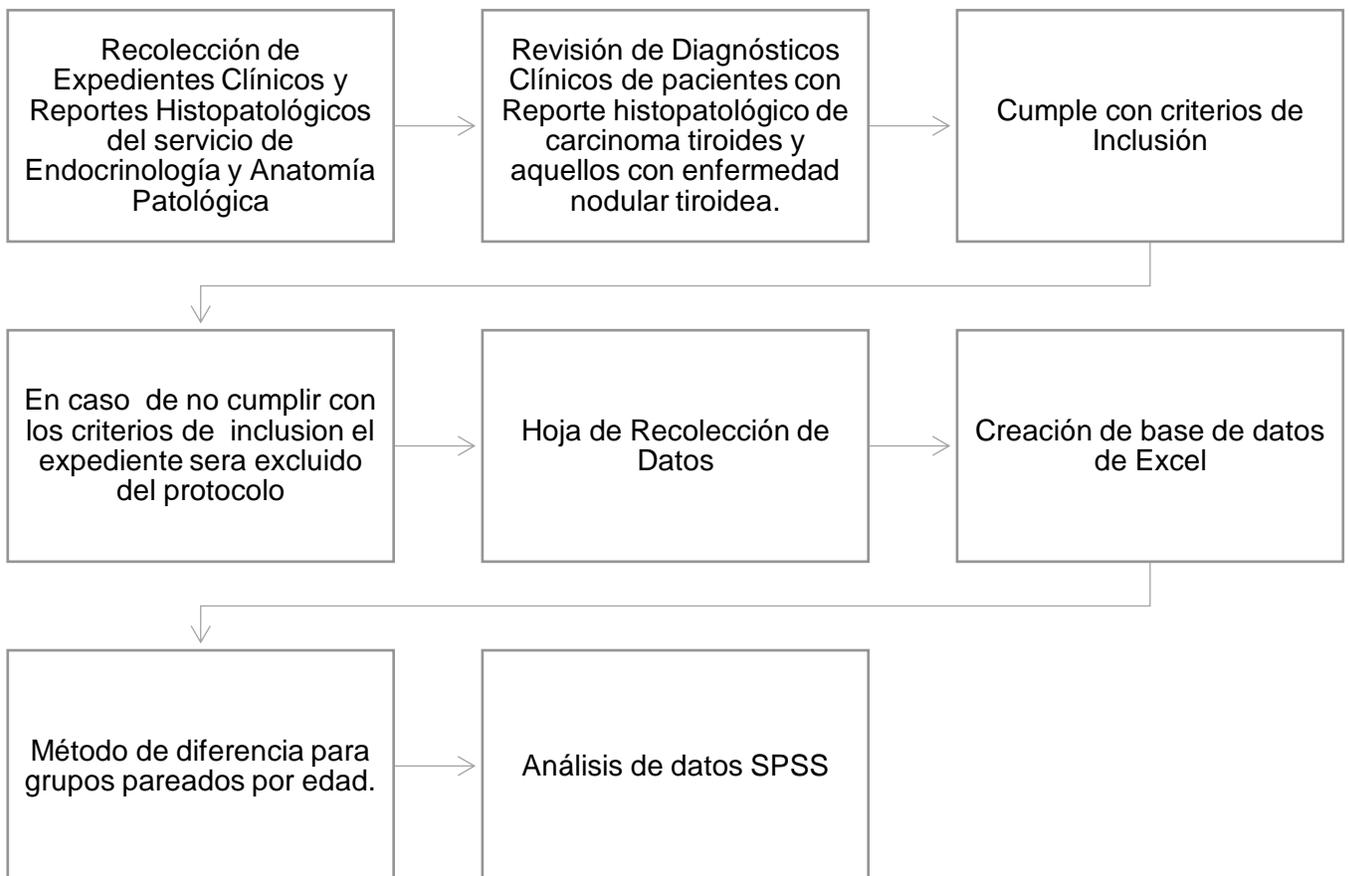
## 7.5 Definición de las variables

**Tabla de operacionalización de las variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Independiente</b>			
<b>Nódulo Tiroideo</b>	Es una lesión nodular intratiroidea ultrasonograficamente distinta del parénquima circundante.	Cualitativa Dicotómica	Único Múltiple
<b>Riesgo Ecográfico</b>	Riesgo de malinidad con base en las características ecográficas y determinado mediante el sistema TIRADS ACR	Cuantitativa Ordinal	TIR 1 TIR 2 TIR 3 TIR 4 TIR 5
<b>Hipertiroidismo autoinmune</b>	Pacientes con diagnóstico establecido de hipertiroidismo mediante presencia de tirotoxicosis y TSH suprimida con elevación de hormonas tiroideas y estudio gammagrafico y/o ecográfico de bocio difuso	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
<b>Dependiente</b>			
<b>Nódulo tiroideo Maligno</b>	Pacientes con reporte citopatológico Bethesda V y VI	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente

<b>Cáncer de Tiroides</b>	Reporte histopatológico positivo para carcinoma tiroideo el cual puede clasificarse como diferenciado (papilar, folicular), poco diferenciado y medular.	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente
---------------------------	--	---------------------------	---------------------

## 7.6 Procedimiento



### **7.7 Análisis estadístico**

Los resultados fueron procesados con el paquete estadístico de computación SPSS en su versión 18.0 para Windows.

Utilizamos estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de salida, se evaluará el % de pacientes con hipertiroidismo autoinmune y enfermedad nodular que presenten malignidad tiroidea.

Para la prueba de hipótesis utilizaremos  $\chi^2$  cuadrada, tomamos como estadísticamente significativos todos aquellos resultados con  $p < 0.05$ .

## 7.8 Cronograma de Actividades

Actividad	11/18	12/18	01/19	02/19	03/19	04/19	05/19	06/19	07/19
Recolección de marco teórico	x								
Redacción del protocolo	x								
Revisión del protocolo		x							
Presentación de protocolo al comité			x						
Captura de datos			x	x	x	x	x	x	
Análisis y resultados									x
Elaboración de Tesis y titulación oportuna									x

## 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

### 8.1 Consideraciones Éticas

Este protocolo ha sido diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre de 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, septiembre 1989, 49ª Asamblea General Somerset West Sudáfrica, octubre 1966 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Solo es un estudio observacional y descriptivo, sin embargo, se mantiene estricta confidencialidad de los datos utilizados por los investigadores además que los pacientes no serán sometidos a riesgos o pruebas experimentales que puedan influir en su estado de salud.

A pesar de que se trata de un estudio prospectivo, sin realización de maniobras experimentales, no se considera necesario la realización de consentimiento informado para este protocolo.

## **8.2 Relevancia Y Expectativas**

Con base a este estudio se podrá obtener reportes a nivel local de las diferentes características ecográficas, citológicas e histológicas de los pacientes con enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo autoinmune para así determinar una detección oportuna y un adecuado manejo clínico ya que carecemos de dicho registro, así como poder obtener el registro de protocolo e inscripción al programa de titulación oportuna que ofrece la UNAM y así contar con el grado de especialista en endocrinología y probablemente la presentación oral del trabajo en el congreso nacional de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología, y continuar en las próximas generaciones con el registro y seguimiento de estos pacientes.

## **8.3 Recursos Disponibles (Humanos, Materiales Y Financieros)**

**Humanos:** El investigador principal y asociados detectarán a los pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides mediante reportes histopatológicos y expedientes clínicos realizando la recolección y análisis de datos de hoja de registro.

**Físicos:** Expedientes clínicos del servicio de endocrinología y reportes histopatológicos de BAFF de tiroides del departamento de anatomía patológica. de la unidad hospitalaria de tercer nivel, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

**Financieros:** Propios de la institución, no se requiere financiamiento externo.

**Factibilidad:** Estudio ampliamente factible ya que como se ha descrito, no requiere financiamiento.

## **8.4 Recursos Necesarios**

**Equipo de cómputo.** Base de datos SPSS-Excel

## 9.RESULTADOS

Se estudiaron 66 pacientes, 33 con diagnóstico de hipertiroidismo primario, de los cuales 29 (87.8%) fueron mujeres y 4 (12.2%) fueron hombres y 33 del grupo control con enfermedad nodular tiroidea bioquímicamente eutiroideos, de los cuales 30 mujeres (90.9%) y 3 eran hombres (9.1%). La edad media de los grupos fue de 44.0 (13.2) años y 46.3 (13.0) años,  $p=0.48$ . (Tabla 1)

En cuanto a la presencia de factores predisponentes como el tabaquismo en el grupo 1, 7(21.2%) tenían antecedentes y en el grupo 2 3(9%), sin diferencias significativas  $P$  (0.30). Así también la historia familiar de cáncer tiroides en el grupo 1 6(18.1%) y 0(0%) en el grupo 2 con  $P$  (0.03). El tiempo de identificación promedio en el grupo 1 de 15.3 meses (38.5) y para el grupo 2 un tiempo promedio de 14.3 (16.2) meses, sin diferencias significativas con una  $P$  (0.8). (Tabla 1)

Se obtuvieron mediciones para el grupo 1 y grupo 2 de niveles de TSH, T4L y T3L con medidas de TSH 1.04(3.3) y 2.96 (1.42) respectivamente con una  $P$  (0.003) T4L 2.33 (3.15) y 1.12 (1.42) con  $P$  (0.05). T3L 4.85 (2.03) y 3.6 (1.30) con una  $P$  (0.004). (Tabla 1)

En cuanto a la evaluación de las características ecográficas de los nódulos tiroideos en el grupo 1, 2 nódulos resultaron categoría 2, 11 nódulos categoría 3, 14 nódulos categoría 4 y 6 nódulos categoría 6. En el grupo 2, 1 nódulo categoría 2, 11 nódulos categoría 3, 15 nódulos categoría 4 y 6 nódulos categoría 5. Sin diferencia estadística significativa ( $p=0.94$ ). La clasificación ecográfica más frecuente tanto en el grupo 1 y en el grupo 2 fue de Tirads 4. (Tabla 2)

Al evaluar los cambios histológicos y citológicos de cáncer de tiroides de los pacientes con enfermedad nodular tiroidea e hipertiroidismo en el grupo I ; Bethesda I 6 sujetos, Bethesda II 17,sujetos Bethesda III 1 sujeto y Bethesda VI 9 sujetos. En el grupo 2, 0 sujetos con Bethesda I, 24 sujetos con Bethesda II, 0 sujetos con Bethesda III y 9 sujetos con Bethesda VI. Con significancia estadística  $p$  (0.012). No hay diferencias entre la prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes con hipertiroidismo autoinmune en comparación con los pacientes eutiroideos emparejados por edad. La clasificación histológica más frecuente en el grupo 1 y grupo 2 fue Bethesda II. En nuestro estudio encontramos que el cáncer papilar de tiroides es el subtipo histológico más común, donde también encontramos en el grupo 1 un caso de cáncer anaplásico. (Tabla 3)

## 10.DISCUSIÓN

En nuestra población de estudio el grupo 1 el 87.8% eran mujeres y el 12.2% eran hombres y en el grupo 2 el 87.8% eran mujeres y el 9.9% eran hombres, correspondiente al estudio de Kunjumohamed y colaboradores <sup>6</sup> donde evidenciaron que el hipertiroidismo es más común en el género femenino que en el masculino (relación: 7:1); otros estudios también mostraron que el cáncer de tiroides se ve más en pacientes de sexo femenino. En este estudio la mayoría de los pacientes de cáncer también eran mujeres (78%). Sin embargo, se observó que, de un total de 12 hombres hipertiroides, 6 (50%) tenían cáncer de tiroides.

Las edades medidas de los grupos fueron para el grupo 2 de 46.3 (13.0) y 46.3 (13.0) años, sin diferencias significativas P (0.48). Lo que sugiere que la incidencia de carcinoma papilar de tiroides es independiente de la edad, cercano al estudio de Freece y colaboradores <sup>18</sup>. La edad de los pacientes con enfermedad de graves era más joven que la de los pacientes no tóxicos y MNG tóxico ( $39.8 \pm 12.7$  vs  $56.7 \pm 14.4$  y  $59.7 \pm 14.1$  años, respectivamente;  $P < .0001$ ), por lo que el grupo con enfermedad de Graves fueron significativamente más joven en comparación con Bocio Toxico Multinodular y bocio multinodular no toxico, refiriendo que la edad más joven de los pacientes de Graves puede tener algún efecto en la disminución de la tasa de malignidad aunque hay algunos datos a sugerir la incidencia del carcinoma papilar de tiroides es independiente de la edad.

Preece J <sup>18</sup> reporta que un largo periodo de deficiencia de yodo conduce a la disminución de  $T_4$ , que a su vez aumenta la TSH e induce hiperplasia de las células foliculares tiroideas. Además, el tiocianato del hábito de fumar ejerce un efecto inhibitorio sobre la absorción y la organificación del yodo en comparación con nuestro estudio donde no se reportaron diferencias estadísticas entre el grupo sin antecedentes de tabaquismo.

En el estudio de Joy<sup>1</sup>, la tasa global de eventos de carcinoma de tiroides en la enfermedad de Graves, utilizando una comparación regional, fue de 0.07 (intervalo de confianza del 95% de 0.04 a 0.12). La tasa de incidencia de carcinoma de tiroides en la enfermedad de Graves que se observa es de aproximadamente 2.5 veces la cifra global pero no comentan la incidencia de carcinoma de tiroides en los controles de eutiroideos. Se ha informado que la incidencia anual de cáncer clínico de tiroides en la población eutiroidea general es de 0.5-8 / 100.000, es de 175 / 100.000 en la enfermedad de Graves. En nuestro estudio se evidencio que el tiempo de identificación promedio en ambos grupos sin diferencias estadísticas es de 15.3-16.2 meses.

En nuestro estudio encontramos que el cáncer papilar de tiroides es el subtipo histológico más común, donde también encontramos en el grupo 1 un caso de cáncer Anaplasico lo que coincide con el estudio de Ren, M et al<sup>7</sup> detectaron alta incidencia de carcinoma en nódulos de pacientes con enfermedad de Graves y encontró que el cáncer papilar de tiroides es el subtipo histológico más común y más importante de hasta el 84.5%, al igual que en el estudio de Pazaitou –Panayiotu y colaboradores<sup>13</sup> reportando que todos los tipos histológicos de cáncer de tiroides pueden asociarse con todos los tipos de hipertiroidismo, aunque el tipo más frecuente es el carcinoma papilar de tiroides, seguido del carcinoma folicular de tiroides y, rara vez, el carcinoma anaplásico y el carcinoma medular de tiroides, en consonancia con la menor incidencia de estos cánceres en general. Así mismo relacionado en el estudio de Helen H et al<sup>20</sup>, realizaron biopsia por aspiración con aguja fina en el 65% de 49 pacientes con enfermedad de Graves y nódulo tiroideo coexistente, los análisis citológicos de los especímenes se categorizaron como: benignos en 13 (41%); atipia de significación indeterminada (AUS) en 10 (31%), sospechoso de neoplasia de células foliculares o de Hürthle en 4 (13%), sospechoso de malignidad en 2 (6%) y maligno en 3 (9%).

La clasificación ecográfica más frecuente en nuestro estudio tanto en el grupo 1 y en el grupo 2 fue de Tirads 4. <sup>24</sup> Chung J comparó los hallazgos ecográficos en pacientes con enfermedad de Graves y eutiroideos, en ambos grupos, muchos pacientes demostraron hallazgos típicos de PTC, como composición completamente sólida, borde mal definido, borde hipoecoico periférico, ecogenicidad hipoecoica y flujo sanguíneo nodular. Se observó ecogenicidad hipoecoica en aproximadamente el 81% de los pacientes con PTC con enfermedad de Graves y en aproximadamente el 95% de los pacientes con PTC sin la enfermedad de Graves. La frecuencia de ecogenicidad isoecoico o hiperecoico fue mayor en los pacientes con CPT con enfermedad de Graves que en los pacientes de PTC sin enfermedad de Graves ( $p < 0,05$ ), . Las frecuencias de flujo sanguíneo intranodular y perinodular en pacientes con PTC y la enfermedad de Graves fueron del 51% y 44%, respectivamente, y las frecuencias de flujo sanguíneo intranodular y perinodular en pacientes con PTC solo fueron del 81% y 13%, respectivamente. La mayoría de los PTC en ambos grupos estaban compuestos de elementos completa o predominantemente sólidos. No hubo diferencia en el patrón de calcificación entre los dos grupos. En comparación con las características ecográficas que sugieren formación de tumores malignos, la frecuencia de hipo ecogenicidad en pacientes con PTC con enfermedad de Graves fue inferior a la observada en pacientes con PTC sin enfermedad de Graves. La frecuencia de la hipervascularidad perinodular fue significativamente mayor y la frecuencia de hipo ecogenicidad fue significativamente menor en los pacientes con PTC con enfermedad de Graves que en los pacientes sin enfermedad de Graves.

Se encontró que el PTC en presencia de la enfermedad de Graves tenía más bordes indefinidos y menos calcificación general, calcificación punteada y ecogenicidad heterogénea, pero no en un grado significativo.

Destaca que en 18.8% de los casos no fue factible lograr una biopsia satisfactoria, esto debido al importante proceso vascular que habitualmente presentan los pacientes con hipertiroidismo autoinmune, en estos casos la adecuada evaluación del TIRADS así como la realización de estudios complementarios, como el gammagrama tiroideo, buscando la presencia de defectos de captación pueden ayudar a realizar una mejor selección de candidatos a procedimiento quirúrgico. Una alternativa válida también podría constituir una mejor selección del tiempo para la realización de biopsia, un aspecto no evaluado en nuestro estudio, considerando que el componente vascular está relacionado con una mayor actividad tiroidea, factiblemente esperar a lograr un bloqueo farmacológico tiroideo podría contribuir a disminuir la cantidad de biopsias inadecuadas.

Uno de los bemoles de nuestro estudio, evidentemente lo constituye la n pequeña, que invita a continuar la evaluación de pacientes en el contexto de coexistencia de enfermedad nodular e hipertiroidismo primario, sin embargo resaltamos que nuestros resultados con una 27.7% de prevalencia de carcinoma tiroideo evidencian la necesidad de considerar la realización de estudios buscando la presencia de enfermedad nodular en pacientes con hipertiroidismo y evaluar, en función de estudios complementarios la realización de biopsia por aspiración y con ello modificar el escenario terapéutico de estos pacientes, en el contexto del padecimiento autoinmune.

Por otro lado tampoco evaluamos el seguimiento postquirúrgico de estos pacientes, aspecto a considerar dado que se ha reportado una elevada incidencia de persistencia de actividad tumoral, posterior al tratamiento inicial.

## 11. CONCLUSIONES

1. El Carcinoma tiroideo presenta una elevada prevalencia entre pacientes con hipertiroidismo primario autoinmune.
2. El cáncer diferenciado representa el principal tipo histológico.
3. No se documentaron diferencias con otras variables de riesgo respecto a pacientes sin hipertiroidismo.
4. La clasificación de TIRADS ACR representa una herramienta útil para la selección de pacientes candidatos a realización de BAAF.
5. Dado el incremento del componente vascular, relacionado con el hipertiroidismo, un porcentaje importante de pacientes presentarán dificultades técnicas para lograr una biopsia adecuada.

## 12.REFERENCIAS

1. Joy U.L. Staniforth, Senarath Erdirimanne, Guy D. Eslick. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*.2016;27:18-125.
2. Tam Abbas Ali, Kaya Cafer, Kılıç Fevzi Balkan Mehmet, Ersoy Reyhan, Çakır Bekir. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(9 ):933-938
3. Padhi S, Sahoo JP, Kamalanathan S, Sarangi R. Papillary thyroid carcinoma and subclinical thyrotoxicosis: Brief insight into the thyroid regulators other than thyroid stimulating hormone. *J Can Res Ther*.2015; 11:1037
4. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338–1348.
5. Hurtado Lopez, LM Badurto Kuba, EB., Montes de Oca Duran, ER., et al Prevalencia de nódulo tiroideo en el valle de México. *Cir Cir* 2011; Marzo-abril 2011;79(2):114-117.
6. Kunjumohamed FP, Al-Busaidi NB, Al-Musalhi HN, Al-Shereiqi SZ, Al-Salmi IS. The prevalence of thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Saudi Med Journal*. 2015;36(7):874-877.
7. Ren, M., Wu, M., Shang, C.Z., Wang, X.Y., Zhang, J., Cheng, H., Xu, M.T., & Yan, L. Predictive Factors of Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease. *World J Surg*.2014;38(1):80-87.
8. Medas, F., Erdas, E., Canu, G. L., Longheu, A., Pisano, G., Tuveri, M., & Calò, P. G.Does hyperthyroidism worsen prognosis of thyroid carcinoma? A retrospective analysis on 2820 consecutive thyroidectomies. *J Otolaryngol Head Neck Surg*.2018; 47:1-6
9. Siba El Hussein, Yumna Omarzai. Histologic Findings and Cytological Alterations in Thyroid Nodules After Radioactive Iodine Treatment for Graves' Disease: A Diagnostic Dilemma. *International Journal of Surgical Pathology*. 2017;25(4):314 - 318.
10. Hang J, -F, Lilo M, T, Bishop J, A, Ali S, Z, Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration in Thyroid Nodules Arising in Patients with Graves Disease. *Acta Cytologica* 2017; 61:117-124
11. Zheng, L., Yan, W., Kong, Y., Liang, P., & Mu, Y. An epidemiological study of risk factors of thyroid nodule and goiter in Chinese women. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(7):11379–11387.
12. Makazlieva, T., Vaskova, O., & Majstorov, V. Etiopathogenesis of Differentiated Thyroid Carcinomas. *Open Access Maced J Med Sci*.2016; 4(3):517–522.

13. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Horm Metab Res.*2012;44(4):255-262
14. Wei, S., Baloch, Z.W. & LiVolsi, V.A. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol.* 2015;26(1):48-53
15. Haraj, N. E., Ahandar, H., El Aziz, S., & Chadli, A. Association hyperthyroïdie et cancers différenciés de la thyroïde. *Pan Afr Med J.*2016;24:18 Disponible en: 10.11604/pamj.2016.24.18.7605
16. Erbil Y, Barbaros U, Özbey N, Kapran Y, Tükenmez M, Bozbora A, et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2008;122(3):291- 295.
17. Berker, D., Isik, S., Ozuguz, U. et al. Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism. *Endocrine.*2011;39(1):13-20
18. Preece J , Grodski S ,Yeung M., Bailey M, Serpell J, Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer, *Surgery* 2014;156,(5):1153-1156
19. Menon, R., Nair, C. G., Babu, M., Jacob, P., & Krishna, G. P. The Outcome of Papillary Thyroid Cancer Associated with Graves disease: A Case Control Study. *J Thyroid Res.* 2018. Disponible en:<https://doi.org/10.1155/2018/8253094>
20. Helen H. Shi, Christopher R. McHenry, Coexistent thyroid nodules in patients with graves' disease: What is the frequency and the risk of malignancy?, *Am J Sur.*2018;216(5) 980-984.
21. LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:737. Disponible en: doi:10.3389/fendo.2018.00737
22. Fiore E , Rago T , Provenzale MA , Scutari M , Ugolini C , Basolo F , Di Coscio G , Berti P , Grasso L , Elisei R , Pinchera A , Vitti P 2009 Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 16:1251–1260
23. Castro MR , Espiritu RP , Bahn RS , Henry MR , Gharib H , Caraballo PJ , Morris JC 2011 Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid* 21:1191–1198
24. Chung, J. O., Cho, D. H., Chung, D. J., & Chung, M. Y. Ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *The Korean journal of internal medicine.* 2010. 25:1, 71–76.

### 13.ANEXOS

#### ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA MALIGNA EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE Y NODULO TIROIDEO

##### DATOS GENERALES:

Nombre: ECU: Edad: años. Género: (F) (M)

Originario: Residente:

##### ANTECEDENTES:

Familiares con cáncer tiroideo (SI) (NO) ¿Quién?

Familiares con otro tipo de cáncer: (SI) (NO) ¿Cuál?

Familiares con otras patologías tiroideas (SI) (NO) ¿Cuál?

Tabaquismo: (SI) (NO) Índice de exposición:

RT: (SI) (NO) edad TAC: (SI) (NO) Número: Gestas:

**Comorbilidad:** (DM) (OB) (Hipotiroidismo) (Hipertiroidismo) (Tiroiditis) (VIH+)

**Medicamentos:** (RAI) (ACOS) (Metformina) (Litio) (Amiodarona) (Sertralina) (LT4) (Tx ARV) (TRH)

Tiempo de identificación del nódulo: (meses)

##### DATOS CLÍNICOS:

Peso Kg. Talla m IMC Kg. /m<sup>2</sup>

Crecimiento <3m: ( SI ) ( NO ) Dolor: ( SI ) ( NO ) Disnea: ( SI ) ( NO ) Disfagia: ( SI ) ( NO ) Disfonía ( SI ) ( NO ) Tos ( SI ) ( NO ) Adenomegalias ( SI ) ( NO ) Fijo ( SI ) ( NO ) Indurado ( SI ) ( NO ) Localización: ( Derecho ) ( Izquierdo ) ( Multinodular )

##### ESTUDIOS:

PFT: T3L: ng/dL T4L: ng/dL TSH: mUI/L

Gammagrama: (Tc99) (I131) (MIBI) Captación: (Hipo) (Hiper) (Iso) (Multinodular)

USG: (Hipoecoico) (Isoecoico) (Hiperecoico) Nódulo: (Único) (Multinodular) Alto>Ancho: (SI) (NO) Microcalcificaciones: (SI) (NO) Halo: (SI) (NO) Borde: (Regular) (Irregular) Vascularidad: (I) (II) (III) Tamaño: IRV: Elastograma: Patrón: ( I ) ( II ) ( III ) ( IV ) ( V )

Ganglios: (SI) ( NO ) TIRADS: (2) (3) (4A) (4B) (4C) (5)

<b>Tabla 1: Características generales de los pacientes</b>			
<b>Variable</b>	<b>Hipertiroideo N=33</b>	<b>Eutiroideo N=33</b>	<b>p</b>
<b>Hombre (%)</b>	4 (12.2)	3 (9.1)	0.68
<b>Mujer (%)</b>	29 (87.8)	30 (90.9)	
<b>Edad</b>	44.0 (13.2)	46.3 (13.0)	0.48
<b>Tabaquismo (%)</b>	7 (21.2)	3 (9)	0.30
<b>AHF Ca tiroideo</b>	6 (18.1)	0 (0)	0.03
<b>Único/múltiple</b>	26/7	24/9	0.77
<b>T Identificación</b>	15.3 (38.5)	14.3 (16.2)	0.8
<b>TSH</b>	1.04 (3.3)	2.96 (1.42)	0.003
<b>T4L</b>	2.33 (3.15)	1.12 (1.42)	0.05
<b>T3L</b>	4.85 (2.03)	3.6 (1.30)	0.004

<b>Tabla 2: TIRADS ACR</b>			
<b>Categoría</b>	<b>Hipertiroideo N=33</b>	<b>Eutiroideo N=33</b>	<b>p</b>
<b>2</b>	2	1	0.94
<b>3</b>	11	11	
<b>4</b>	14	15	
<b>5</b>	6	6	

<b>Tabla 3: Bethesda</b>			
<b>Clase Bethesda</b>	<b>Hipertiroides N=33</b>	<b>Eutiroides N=33</b>	<b>p</b>
<b>I</b>	6	0	0.012
<b>II</b>	17	24	
<b>III</b>	1	0	
<b>VI</b>	9	9	