

**Universidad de El Salvador**  
**Facultad de Medicina**  
**Postgrado en Especialidades Médicas**



**“Características de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y respuesta a yodoterapia en Hospital Nacional Rosales, de 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022”**

Presentado Por:

Juan Pablo Baires Bautista  
María Graciela Valdez Escobar

Para optar al título:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Asesor:

Dr. Ramón Rivera Mejía

Ciudad Universitaria "Dr. Fabio Castillo Figueroa", El Salvador, Noviembre, 2025.

## RESUMEN

### Introducción:

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es el tumor endocrino maligno más frecuente, con una incidencia creciente pero mortalidad estable. En El Salvador, el Hospital Nacional Rosales es el único centro público que administra terapia con yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ), por lo que es fundamental describir el perfil de los pacientes tratados y su respuesta terapéutica.

### Objetivo:

Caracterizar las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con CDT tratados con  $^{131}\text{I}$ ; identificar efectos secundarios; y evaluar la estratificación de riesgo ATA y la respuesta al tratamiento.

### Materiales y métodos:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en Medicina Nuclear del Hospital Rosales (2018-2022). La muestra incluyó 141 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. Se analizaron variables demográficas, clínicas y terapéuticas mediante estadística descriptiva y pruebas no paramétricas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

### Resultados:

El 88% fueron mujeres, con edad media de 44.2 años. El carcinoma papilar representó el 95% de los casos y el 93% mostró tumores bien diferenciados. El 86.5% presentó tumores menores a 2 cm y 75% no mostró metástasis o estas fueron locoregionales; solo un 7-8% tuvo metástasis a distancia. El 85% no presentó efectos adversos a  $^{131}\text{I}$ ; el 15% desarrolló toxicidades grado 1, transitorias. La dosis administrada aumentó progresivamente según la clasificación ATA ( $p < 0.001$ ). Los pacientes de alto riesgo mostraron mayor tamaño tumoral, metástasis combinadas y necesidad de mayores dosis.

### Conclusión:

El CDT afectó predominantemente a mujeres adultas y se diagnosticó principalmente en etapas iniciales. La terapia con  $^{131}\text{I}$  mostró un perfil de seguridad favorable. La estratificación ATA permitió individualizar la dosificación y orientar el seguimiento, especialmente en pacientes de riesgo intermedio y alto.

Palabras clave: **Carcinoma de tiroides, Radioisótopos de yodo, Metástasis, Medicina Nuclear.**

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	4
JUSTIFICACIÓN .....	5
OBJETIVOS .....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
CLASIFICACIÓN .....	7
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.....	7
Carcinoma papilar de tiroides .....	7
Carcinoma folicular de tiroides .....	8
DIAGNÓSTICO.....	8
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES CON <sup>131</sup> I.....	10
OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN EL CDT .....	10
EFFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES Y DEL RADIOYODO.....	10
ESTADIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POST CIRUGÍA EN PACIENTES CON CDT .....	11
PREPARACIÓN DE LOS PACIENTES PARA TERAPIA CON <sup>131</sup> I.....	14
¿QUÉ ACTIVIDAD DE <sup>131</sup> I DEBE ADMINISTRARSE PARA TRATAMIENTO?.....	15
TRATAMIENTO CON <sup>131</sup> I DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA LOCORREGIONAL O A DISTANCIA .....	15
EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON <sup>131</sup> I .....	16
DISEÑO METODOLÓGICO .....	18
Tipo de estudio .....	18
Lugar y tiempo de investigación.....	18
Universo y muestra .....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de Exclusión .....	18
Variables independientes.....	18
Variables dependientes .....	19
Operacionalización de variables .....	20
Fuente de información .....	21
Procesamiento de datos. ....	21
Consideraciones éticas y de confidencialidad .....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSIÓN .....	31
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES .....	37
BIBLIOGRAFÍA .....	39
ANEXOS .....	43

# INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides representa aproximadamente el 90% de todos los carcinomas endocrinos. Aunque existen otros tipos de cánceres endocrinos, el carcinoma de tiroides representa la mayoría de los casos dentro de esta categoría. La incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) ha aumentado a nivel mundial las últimas 3 décadas. La principal causa de este aumento de incidencia, se debe al uso indiscriminado de estudios imagenológicos, aunque no pueden descartarse otros factores patogénicos, se han propuesto factores de riesgo para desarrollar CDT, el más importante es la exposición a radiación ionizante. Se ha asociado también a formas familiares, pero en cerca de 95% de los casos no se logra identificar ningún factor predisponente. A pesar de la mayor incidencia, la tasa de mortalidad por carcinoma de tiroides no ha variado y se mantiene cerca de 0,5 casos por 100.000 habitantes/año.

El objetivo del tratamiento es aumentar la sobrevida, reducir el riesgo de persistencia/recurrencia de la enfermedad y lograr una mínima morbilidad asociada a la terapia. Para conseguir este objetivo se requiere un manejo multidisciplinario coordinado, adecuado al riesgo inicial de cada paciente y ajustado a la respuesta a la terapia durante el seguimiento.

A nivel nacional, el país se encuentra en el proceso de construcción de un registro de Carcinoma de base poblacional, por lo cual para conocer la situación y el perfil de la enfermedad a través de los mejores datos disponibles, fue necesario obtener la base de los egresos hospitalarios por Carcinoma durante el período 2009 – 2013 del Sistema de Morbimortalidad en Línea (SIMMOW) que únicamente incluye los casos de pacientes atendidos en la red de hospitales del MINSAL de pacientes con diagnóstico de tumores malignos, incluyendo los correspondientes a tiroides y otros tumores endocrinológicos.

En el Hospital Rosales, al ser el único centro a nivel público en ofrecer terapia con yodo radiactivo, es de importancia demostrar con evidencia clínica y estadística la evolución de los pacientes posterior a una terapia con yodo radiactivo. El estudio ha contribuido a una organización y fortalecimiento de dicho registro para facilitar el análisis global de la evolución terapéutica de los pacientes atendidos en la institución.

## JUSTIFICACIÓN

La incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) ha aumentado en los últimos años, tanto en registros de la Unión Europea como en Estados Unidos. Este incremento ha llevado a un aumento en la prevalencia de la enfermedad. La supervivencia de los pacientes está influenciada por varios factores, como la edad, el tamaño del tumor, la invasión local y la presencia de metástasis. Por lo tanto, el diagnóstico temprano desempeña un papel crucial en el pronóstico y el tratamiento.

En este sentido, el Hospital Nacional Rosales tiene como objetivo desarrollar un registro que recopile las características sociodemográficas y la incidencia de los pacientes con CDT evaluados tanto en Endocrinología y Medicina Nuclear. Este registro permitirá evidenciar la respuesta al tratamiento con yodo radiactivo proporcionado en el servicio de Medicina Nuclear, así como también la evolución posterapéutica de la enfermedad.

El registro propuesto será una herramienta valiosa para comprender mejor la enfermedad en el ámbito local y evaluar la efectividad de las terapias utilizadas en nuestros pacientes, basándonos en datos de nuestra población. Además, proporcionará información importante para mejorar el manejo clínico de los pacientes con CDT, permitiendo ajustes en los enfoques terapéuticos y la toma de decisiones médicas.

Con esta justificación, se destaca la necesidad de contar con un registro que recoja datos actualizados y precisos sobre los pacientes con CDT en el Hospital Nacional Rosales, con el fin de mejorar la atención médica, el seguimiento de los tratamientos y, en última instancia, la calidad de vida de los pacientes con CDT.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

**Caracterizar a pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y la respuesta a yodoterapia, en el Hospital Nacional Rosales de 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.**

## Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides.
2. Conocer las características clínicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides.
3. Determinar los efectos secundarios más frecuentes de los pacientes con Carcinoma de tiroides sometidos a terapia con yodo radioactivo
4. Establecer grado de estratificación de riesgo y su correspondiente respuesta a tratamiento con yodo radiactivo en pacientes con Carcinoma diferenciado de tiroides.

## MARCO TEÓRICO

En función de sus características histológicas, el carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna con mayor frecuencia del sistema endocrino. El carcinoma diferenciado de tiroides corresponde a un 95 % de frecuencia, y los subtipos papilar de tiroides (92 %) y folicular de tiroides (5 %) a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando la neoplasia se identifica en las primeras fases de la enfermedad. Por otro lado, el carcinoma anaplásico de tiroides es muy maligno, responde mal al tratamiento con radioyodo y tiene un pronóstico desfavorable.

En los Estados Unidos, la frecuencia de Carcinoma tiroideo ha aumentado significativamente de 4.9 a 14.3 casos por cada 100,000 personas en las últimas tres décadas. Se diagnosticaron más de 65,000 casos en 2018. Sin embargo, la tasa de mortalidad específica de esta enfermedad no ha cambiado mucho a pesar de este aumento en la incidencia.

Este aumento en la frecuencia se debe principalmente a la detección de tumores papilares pequeños, conocidos como T1, que tienen menos de 2 cm de tamaño. Los expertos creen que el diagnóstico de Carcinoma tiroideo es excesivo, lo que significa que se están detectando casos de carcinoma que podrían no ser perjudiciales si no se hubieran detectado. Esta noción se basa en la existencia de un reservorio de enfermedad, evidenciado por la alta prevalencia de carcinoma papilar en autopsias (25%), y en el aumento de las actividades diagnósticas que permiten la detección incidental de nódulos tiroideos.

Es importante destacar que el Carcinoma tiroideo de bajo riesgo tiene una mortalidad específica a 20 años de alrededor del 1%. Estos resultados plantean preguntas sobre la necesidad de un diagnóstico y tratamiento agresivos para todos los casos de Carcinoma tiroideo detectados, particularmente aquellos que no parecen estar en alto riesgo.

## CLASIFICACIÓN

Las neoplasias tiroideas pueden surgir de cualquier tipo de célula de la glándula, como las células foliculares, las células C que producen calcitonina, los linfocitos, los elementos del estroma y los vasos sanguíneos; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) creó un sistema estadístico que utiliza la clasificación de tumores, nódulos y metástasis (TNM). Los dos grandes grupos de clasificación de los carcinomas tiroideos son: Carcinoma diferenciado y carcinoma indiferenciado de tiroides; de los cuales cada uno tiene sus variantes y con ello su grado de agresividad o recurrencia.

## CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

**Carcinoma papilar de tiroides (PTC):** El PTC es el tipo de Carcinoma de tiroides más común, y algunos autores afirman que representa el 95-80% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides. Las características citológicas del PTC incluyen grandes núcleos transparentes con cromatina polvorienta con surcos nucleares y nucléolos prominentes. Estas células ordenadas en estructuras papilares frente a folículos se distinguen de las variantes PTC clásica y folicular, según los

hallazgos histológicos.

El PTC generalmente es multifocal e invade localmente la glándula tiroidea antes de extenderse por la cápsula tiroidea y hacia las estructuras adyacentes del cuello. Se propaga principalmente por vía linfática, pero también puede causar metástasis por vía sanguínea, especialmente en el hueso y los pulmones. El pronóstico de la diseminación a los ganglios linfáticos depende del volumen de las metástasis. El pronóstico no cambia con micrometástasis, que son tumores de menos de 2 mm en un ganglio linfático. Sin embargo, las lesiones metastásicas macroscópicas de varios ganglios linfáticos de 2 a 3 cm indican una posibilidad de 25-30% de recurrencia, que aumenta la mortalidad principalmente en pacientes de la tercera edad. Muchos PTC se identifican en los estadios iniciales (más del 80% en estadio I o II) y tienen excelentes pronósticos y curvas de supervivencia que se ajustan a las expectativas. En el estadio IV de la enfermedad, la mortalidad es significativamente mayor, especialmente cuando hay metástasis a distancia (estadio IV-C), pero este grupo representa sólo alrededor del 1 % de los casos.

**Carcinoma folicular de tiroides (FTC):** La incidencia de FTC varía mucho en todo el mundo, pero es más común en las áreas con escasez de yodo. En la actualidad, el FTC representa solo cerca del 5% de todos los carcinomas de tiroides diagnosticados en los Estados Unidos. Debido a que las características nucleares de los adenomas y los carcinomas foliculares no difieren, el FTC es difícil de diagnosticar con CAAF. Por otro lado, si hay invasión capsular o vascular, se diagnostica carcinoma folicular. El FTC suele propagarse por vía sanguínea, lo que puede causar metástasis en los pulmones, los ojos y el sistema nervioso central. En parte debido a que el porcentaje de pacientes en estadio IV de la enfermedad es mayor, las tasas de mortalidad asociadas con FTC son menos favorables que las asociadas con PTC. La metástasis a distancia, la edad superior a los 50 años, el tumor primario de más de 4 cm, las células de Hürthle y la invasión vascular significativa son señales de un pronóstico mucho menos favorable.

## DIAGNÓSTICO

Una vez que se descubre un nódulo tiroideo, se debe llevar a cabo un estudio personalizado utilizando una ecografía tiroidea y la concentración de TSH en sangre. La mayoría de los nódulos tiroideos son benignos y no necesitan estudios adicionales. La indicación de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) depende principalmente de las características clínicas y ultrasonográficas, así como del tamaño del nódulo.

**Tabla 1. Riesgo de malignidad del nódulo tiroideo e indicación de PAAF**

Riesgo de malignidad	Características ecográficas	Indicación de PAAF (citología)
Alta sospecha o TIRADS 4b/4c/5 (70-90% de riesgo de malignidad)	Nódulo sólido hipoecogénico (o el componente sólido hipoecogénico de un nódulo mixto) con una o más de las siguientes características: Márgenes irregulares Microcalcificaciones Más alto que ancho Calcificaciones periféricas no continuas con permeación de tejidos blandos entre las calcificaciones Extensión extratiroidea Linfonodos sospechosos	Nódulo $\geq$ de 1 cm Entre 5 y 10 mm, evaluar caso a caso necesidad de PAAF < 5 mm, no puncionar, salvo presencia de adenopatías con aspecto de metástasis o extensión extratiroidea, sospecha de compromiso traqueal o de nervio laríngeo recurrente
Sospecha intermedia o TIRADS 4/4a (10-20% riesgo de malignidad)	Nódulo sólido hipoecogénicos con márgenes bien definidos (SIN microcalcificaciones, extensión extratiroidea o más alto que ancho)	Nódulo $\geq$ de 1 cm
Baja sospecha o TIRADS 3 (5-10% riesgo de malignidad)	Nódulo sólido isoecogénico o hiperecogénico o parcialmente quísticos con áreas sólidas (SIN microcalcificaciones, margen irregular, más alto que ancho o extensión extratiroidea)	Nódulo $\geq$ 1,5 cm
Muy baja sospecha o TIRADS 2 (< 3% de riesgo de malignidad)	Espongiformes (aspecto de múltiples microquistes que ocupan > 50% del volumen nodular) o parcialmente quístico	Nódulo $\geq$ 2 cm o también se podría solo observar
Benigna o TIRADS 2 (< 1% de riesgo de malignidad)	Nódulo quístico puro (sin componente sólido)	No requiere PAAF
Situaciones especiales	Presencia de: Adenopatías sospechosas Extensión extratiroidea Compromiso Traqueal Compromiso de Nervio laríngeo recurrente	PAAF siempre, independiente de tamaño
	Antecedentes: Síndromes familiares Exposición a radiación antes de los 18 años	Se debe tener en consideración en la toma de decisiones

Tomado de: Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED Rev Med Chile 2017; 145: 1028-1037

## TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES CON

<sup>131</sup>I

Estos pacientes tienen una tasa de supervivencia muy alta y la mayoría no fallecen debido a su enfermedad. Sin embargo, se han descubierto algunos factores pronósticos relacionados con la recidiva y la mortalidad. La edad, el tamaño del tumor y la invasión del tumor, local o a distancia, son los factores más importantes al momento del diagnóstico. El FTC se presenta en personas mayores y es más agresivo que el PTC. El sexo femenino se asocia con una mayor probabilidad de éxito en comparación con el masculino.

En estos pacientes, la cirugía es la primera opción terapéutica. Luego sigue el tratamiento hormonal sustitutivo (L-Tiroxina) y el tratamiento con radioyodo (RAI). La determinación de tiroglobulina (Tg) basal o estimulada y los anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac Tg) se utilizan para monitorear a estos pacientes.

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN EL CDT

Los objetivos principales del tratamiento de pacientes con CDT son mejorar la supervivencia global y específica, facilitar la estadificación y la estratificación de riesgo inicial de la enfermedad, reducir la tasa de recidivas y la morbilidad asociada y, al mismo tiempo que minimizar los efectos secundarios y evitar tratamientos innecesarios. Esto requiere:

- A. Eliminar el tumor primario y cualquier enfermedad que se haya propagado más allá de la cápsula tiroidea. El primer tratamiento a realizar es la cirugía, y la resección quirúrgica completa es el factor más importante en la evolución del proceso. La causa más común de recidiva es la enfermedad residual a nivel ganglionar.
- B. Destruir los restos de tejido tiroideo o enfermedad persistente tras la cirugía con <sup>131</sup>I.
- C. Facilitar la estadificación y estratificación de riesgo iniciales de la enfermedad.
- D. Hacer seguimiento a largo plazo para la detección precoz de recidivas y minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento.

El manejo adecuado de un CDT requiere un equipo multidisciplinar que incluya endocrinólogos, radiólogos, anatomopatólogos, cirujanos expertos, médicos nucleares, oncólogos, entre otros.

### EFFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES Y DEL RADIOYODO

La radiación puede dañar directamente el ADN rompiendo uniones moleculares, pero también causa alteraciones adicionales en las células mediante la producción de radicales libres y la oxidación de los lípidos de la membrana celular. La apoptosis es el resultado de la muerte celular causada por la radiación.

El <sup>131</sup>I es un isótopo radiactivo que emite radiación beta y gamma, tiene una vida media de 8 días, lo que lo hace muy adecuado para procedimientos terapéuticos. El efecto terapéutico del <sup>131</sup>I sobre las células tiroideas se debe a la acción de la radiación de

tipo beta, que tiene un alcance máximo de 2 mm, dañando irreversiblemente el ADN e inicia un proceso destructivo en la glándula tiroidea, lo que resulta en una disminución de la función y/o el volumen de la tiroidea.

El tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se basa en el hecho de que, al igual que las células tiroideas normales, las células tiroideas tumorales pueden incorporar el yodo del torrente sanguíneo a través del cotransportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ , que se encuentra en la membrana basolateral de las células. Sin embargo, las células tumorales expresan menos este transportador, lo que puede resultar en una disminución en la captación de  $^{131}\text{I}$ . A pesar de esto, la radiación beta emitida por el  $^{131}\text{I}$  daña el ADN de las células y crea radicales libres dentro de las células, lo que provoca la muerte celular.

Además, la radiación puede afectar otros órganos y tejidos diversos al tejido tiroideo. Por ejemplo, después de administrar una dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$  en un paciente con CDT, puede ocurrir un leve descenso transitorio en las cifras de leucocitos y plaquetas, que puede persistir durante un año; así como una alteración en los cromosomas de los linfocitos circulantes, que se correlaciona con la dosis absorbida en médula ósea, que se recupera espontáneamente a los 2 años.

## ESTADIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POST CIRUGÍA EN PACIENTES CON CDT

La estadificación del CDT después de la cirugía nos brinda información pronóstica, que es útil para monitorear la enfermedad y tomar decisiones sobre diferentes tratamientos, como la administración de  $^{131}\text{I}$ .

Los sistemas más utilizados para predecir el riesgo de mortalidad, recidiva y persistencia de la enfermedad son el sistema de estratificación de riesgo de ATA 2015 (American Thyroid Association) y el sistema TNM (8a edición de la American Joint Committee on Cancer, AJCC). En función de las características clínico-patológicas y moleculares, el sistema de estratificación de riesgo ATA 2015 clasifica a los pacientes en tres categorías: bajo, intermedio y alto.

Los niveles séricos de tiroglobulina (tras estímulo con rhTSH o sin estímulo) a las pocas semanas después de la tiroidectomía total (3-4 semanas) y antes de la ablación con RAI también pueden ayudar a determinar el riesgo inicial de los pacientes. El valor umbral por encima del cual se debe administrar el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  no está completamente establecido.

El sistema ATA de estratificación de riesgo inicial es una herramienta muy útil para predecir el riesgo de recidiva inicial y seleccionar las terapias adecuadas. Hoy en día, se sabe que el riesgo de recidiva de la enfermedad es un riesgo continuo, que va desde menos del 1 % en pacientes de muy bajo riesgo a más del 50 % en pacientes de alto riesgo. Hay que tener en cuenta que la estimación de este riesgo tiene en cuenta tanto la biología del tumor como los efectos de los tratamientos iniciales (extensión de la cirugía con o sin ablación con RAI).

Debido a que el riesgo de recidiva o mortalidad varía en el tiempo según la respuesta al tratamiento, la estimación de riesgo inicial varía durante el seguimiento, lo que implica una estratificación dinámica del riesgo. Acorde con las definiciones de respuesta al tratamiento propuestas por Tuttle y cols., todos los datos clínicos, bioquímicos, de imagen e histopatológicos recopilados durante el seguimiento de los pacientes deben analizarse y utilizarse para redefinir el estado del paciente y evaluar la respuesta individual al tratamiento en la siguiente clasificación:

- I. Respuesta excelente: no evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.
- II. Respuesta bioquímica incompleta: niveles de Tg elevados o niveles de Ac Tg en aumento en ausencia de enfermedad detectable.
- III. Respuesta estructural incompleta: presencia de enfermedad persistente o nuevos focos de enfermedad loco-regional o metástasis a distancia.
- IV. Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos no específicos o estructurales que no pueden ser clasificados como benignos o malignos.

### **¿TODOS LOS PACIENTES CON CDT DEBEN TRATARSE MEDIANTE LA ABLACIÓN CON <sup>131</sup>I?**

La estratificación inicial del riesgo según la clasificación TNM de la AJCC/UICC y el sistema ATA (Tabla 2) de estratificación de riesgo determina si se requiere o no tratamiento adicional después de la cirugía. A la hora de elegir la administración de RAI, también se deben tener en cuenta las comorbilidades del paciente (y el posible impacto de la dosis terapéutica de RAI o la preparación para el tratamiento) y las preferencias del paciente. Esta última es importante cuando no hay datos claros sobre la eficacia terapéutica.

**Tabla 2. Sistema de estratificación de riesgo de recidiva/persistencia de enfermedad ATA 2015**

<p>Riesgo bajo</p>	<p>Carcinoma papilar de tiroides que reúna las características siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No metástasis locales ni a distancia</li> <li>-Resección macroscópica de todo el tumor</li> <li>-No invasión loco-regional</li> <li>-No presencia de histología agresiva (células altas, columnares, etc.)</li> <li>-No presencia de captación de <sup>131</sup>I fuera del lecho tiroideo en el rastreo postterapéutico, tras la primera administración de <sup>131</sup>I</li> <li>-No invasión vascular</li> <li>-N0 clínico o <math>\leq 5</math> N1 micrometástasis (diámetro mayor &lt;0,2 cm)</li> <li>-Carcinoma papilar de tiroides, variante folicular bien diferenciado intratiroideo</li> <li>-Carcinoma folicular bien diferenciado intratiroideo, con invasión capsular, sin invasión vascular o con mínima invasión (&lt;4 focos)</li> <li>-Carcinoma papilar, intratiroideo, unifocal o multifocal incluyendo BRAF V600E positivo</li> </ul>
<p>Riesgo intermedio</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Invasión microscópica del tejido peritiroideo</li> <li>-Focos ávidos por el <sup>131</sup>I en el cuello en el primer rastreo corporal postratamiento</li> <li>-Histologías agresivas (ej.: células altas, columnares, Hürthle, etc.)</li> <li>-Carcinoma papilar de tiroides con invasión vascular</li> <li>-N1 clínico o &gt;5 N1 patológico con diámetro mayor &lt;3 cm</li> <li>-Carcinoma papilar de tiroides, intratiroideo, tamaño 1-4 cm, BRAF V600E positivo</li> <li>-Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF V600E positivo</li> </ul>
<p>Riesgo alto</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Invasión macroscópica de los tejidos blandos peritiroideos</li> <li>-Resección quirúrgica incompleta</li> <li>-Metástasis a distancia</li> <li>-Niveles séricos de tiroglobulina postcirugía sugerentes de metástasis a distancia</li> <li>-N1 patológico con diámetro mayor &gt;3 cm</li> <li>-Carcinoma folicular de tiroides con invasión vascular (&gt;4 focos)</li> </ul>

Tomado de: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

ATA= American Thyroid Association

Aunando las características de los sistemas de estratificación de riesgo ATA y TNM, las recomendaciones de la ATA del 2015 en cuanto al tratamiento ablativo, excepto en los tumores de bajo riesgo  $\leq 1$  cm (T1a) y en los tumores de alto riesgo T4, son abiertas a distintas interpretaciones relacionadas con características locales:

- Bajo Riesgo: La administración de RAI tras la tiroidectomía no está recomendada de forma rutinaria en paciente con CDT de bajo riesgo. El posicionamiento de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM) es administrar  $^{131}\text{I}$  a todos los tumores  $> 1$  cm. Por lo tanto, el administrar o no  $^{131}\text{I}$  es actualmente un tema que se debe manejar de forma individualizada.
- Riesgo intermedio: Existe evidencia que sugiere que la administración de  $^{131}\text{I}$  mejora la supervivencia global en casos de PTC con histología agresiva (células altas, columnares, de Hürthle, etc) en pacientes  $> 55$  años diagnosticados con PCT con afectación linfonodal o sin afectación linfonodal y  $T > 4$  cm o con evidencia de invasión extratiroidea microscópica. La decisión de tratar o no se debería tomar en un comité multidisciplinar.
- Alto riesgo: Se recomienda de forma rutinaria el tratamiento  $^{131}\text{I}$  en pacientes con CDT de alto riesgo. En un estudio multicéntrico se observó que el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  mejoraba la supervivencia global y la específica de enfermedad en pacientes NTCTCSG (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group) estadios III y IV. Además, datos procedentes del registro de Carcinoma SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) sugieren que el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se asocia a un aumento de la supervivencia global en pacientes con metástasis a distancia.

## PREPARACIÓN DE LOS PACIENTES PARA TERAPIA CON $^{131}\text{I}$

Se necesitan unos niveles séricos de TSH altos para estimular la captación de RAI por parte del tejido tiroideo residual/enfermedad persistente. Se ha adoptado la necesidad de unos niveles de TSH  $> 30$  mUI/L; sin embargo, hay incertidumbre en cuanto al nivel de TSH óptimo que se asocie con los mejores resultados a largo plazo.

Para elevar los niveles séricos de TSH previo a la terapia con  $^{131}\text{I}$ , se utilizan dos métodos: la suspensión de Levotiroxina (LT4) durante 3 a 4 semanas o la estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH). Si el paciente manifiesta sintomatología por el hipotiroidismo inducido, se puede utilizar un protocolo con Liotironina (LT3) temporalmente. Si se utiliza rhTSH, se suministra vía intramuscular durante dos días consecutivos y se aplica  $^{131}\text{I}$  después de 24 h. Se deben de evaluar los niveles de TSH y Tg previo al tratamiento para confirmar una preparación correcta del paciente.

Además de la elevación sérica de TSH, se recomienda una dieta baja en yodo durante 1 o 2 semanas como preparación adicional de los pacientes para aumentar la captación radiofármaco. Es importante tener en cuenta si ha habido exposiciones recientes a altas dosis de yodo (ej.: contrastes yodados, tratamiento con amiodarona, etc.) a la hora de programar la terapia con RAI.

## ¿QUÉ ACTIVIDAD DE <sup>131</sup>I DEBE ADMINISTRARSE PARA TRATAMIENTO?

De acuerdo a las recomendaciones de la ATA 2015:

Si la ablación se realiza después de tiroidectomía total en pacientes con CDT de bajo riesgo o riesgo intermedio sin características adversas, se recomienda una dosis baja de <sup>131</sup>I, aproximadamente unos 30 mCi.

Cuando el objetivo de la administración de RAI es para terapia adyuvante con la intención de tratar enfermedad microscópica residual, se recomiendan actividades por encima de las usadas para ablación; se puede administrar hasta 150 mCi.

Se define ablación satisfactoria cuando los niveles séricos de Tg son indetectables, en ausencia de AcTg, con o sin confirmación de ausencia de alteraciones estructurales por las técnicas de imagen. En caso de AcTg, una definición alternativa es la ausencia de captación de <sup>131</sup>I en el subsecuente rastreo diagnóstico con RAI.

En caso de enfermedad residual macroscópica o enfermedad metastásica se recomiendan dosis fijas más altas, entre 150-200 mCi.

En pacientes > 70 años y en pacientes con metástasis pulmonares no se recomienda dosis mayores de 150 mCi por la toxicidad de médula ósea. En pacientes con insuficiencia renal se deben administrar dosis más bajas, por la menor excreción renal, y en pacientes con diálisis administrar dosis más bajas con posterior diálisis, según su programación.

Se recomienda realizar un rastreo de cuerpo entero postratamiento con SPECT/CT de cuello y tórax, entre los 2 y 10 días tras la ablación o tratamiento con <sup>131</sup>I para facilitar el estadiamiento de la enfermedad y documentar la existencia de focos de enfermedad que presenten avidéz por el <sup>131</sup>I.

A los 6-12 meses se recomienda realizar un rastreo diagnóstico con <sup>131</sup>I de seguimiento a los pacientes de riesgo intermedio-alto y a los de bajo riesgo si los niveles de Tg están mantenidos o en aumento. Se utiliza una actividad de 5 mCi (185 MBq) de <sup>131</sup>I tras estimulación con rhTSH. Si se evidencia captación cervical significativa de <sup>131</sup>I, se administra una segunda dosis, entre 100-150 mCi (3,7-5,6 GBq). Si la captación cervical no es significativa o no hay evidencia de enfermedad en otras localizaciones no se administra más RAI. Si hay evidencia de enfermedad en otras localizaciones, se administra la dosis correspondiente de <sup>131</sup>I.

## TRATAMIENTO CON <sup>131</sup>I DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA LOCORREGIONAL O A DISTANCIA

Las metástasis pueden aparecer en la estadificación inicial o durante el seguimiento. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de la enfermedad locorregional. Otras opciones son el tratamiento con <sup>131</sup>I si presenta avidéz por el mismo, radioterapia externa u otras modalidades como la ablación térmica y terapia sistémica con inhibidores de la tirosina cinasa, especialmente indicado en pacientes refractarios con enfermedad macroscópica en franca progresión.

La recidiva cervical se puede sospechar clínica o bioquímicamente (elevación de los niveles séricos de Tg), si bien se necesita confirmar la existencia de enfermedad estructural mediante técnicas de imagen, como la ecografía o la TAC cervicales y el rastreo de cuerpo entero mediante SPECT-CT con dosis diagnóstica de RAI o en casos particulares PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG. Si se confirma la existencia de enfermedad

cervical poco voluminosa, el tratamiento de elección es la cirugía con disección del compartimento central y lateral. No obstante, y debido a la agresividad de esta cirugía, en casos en que la enfermedad sea poco voluminosa y estable, se prefiere adoptar una actitud conservadora y si progresa ofrecer la opción quirúrgica.

## EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON <sup>131</sup>I

El tratamiento con <sup>131</sup>I se asocia a unas complicaciones a corto y largo plazo, relacionadas con la dosis acumulada, tales como alteración de glándulas salivares, caries dentales, obstrucción del conducto lacrimal y neoplasias secundarias y puede contribuir a la existencia de disfagia a largo plazo. Por lo tanto, es importante garantizar que los beneficios del tratamiento con <sup>131</sup>I, especialmente en casos de administraciones repetidas, compense los riesgos potenciales. No existe una dosis de <sup>131</sup>I que sea completamente segura, ni hay una máxima dosis acumulativa que no se pueda superar en casos especiales. Sin embargo, cuanto mayor es la dosis acumulada mayor es el riesgo de efectos secundarios.

Cuando se produce pérdida transitoria del gusto y sialoadenitis, se recomienda hidratación y dulces ácidos y agentes colinérgicos, aunque no existe evidencia clara a favor ni en contra de estas medidas.

El aumento del riesgo de desarrollar una neoplasia secundaria en pacientes con CDT sometidos a tratamiento con <sup>131</sup>I es pequeño y no justifica medidas de screening. El riesgo aumenta con mayores actividades administradas. No hay evidencia de aumento de riesgo tras una sola administración de 30-100 mCi de <sup>131</sup>I. El riesgo incrementa en pacientes que han recibido una dosis acumulativa mayor de 600 mCi, lo que sugiere una relación dosis-efecto. Este es un argumento para usar la mínima actividad necesaria para tratar a cada paciente. Se ha descrito una supresión de médula ósea generalmente leve (descenso del 35% en las cifras de hemoglobina, del 10% en la serie blanca y del 3% en plaquetas) y transitoria, que se mantiene durante 4-6 semanas tras el tratamiento y que es más intensa y grave en los pacientes con metástasis óseas y en los que reciben radioterapia externa. Las leucemias agudas, uno de los más frecuentes efectos tardíos de la exposición a radiaciones ionizantes, son poco comunes tras el tratamiento con <sup>131</sup>I. Se han descrito en aproximadamente un 1% de pacientes tratados y su desarrollo está en relación con la dosis administrada, apareciendo tras dosis superiores a 800 mCi y, sobre todo, cuando se asocia a tratamiento con radioterapia externa, aunque se han publicado casos puntuales en los que se ha desarrollado leucemia tras dosis de 150 mCi. Generalmente se trata de leucemias mieloides agudas y en casos muy particulares se han llegado a describir algunos casos de leucemia mieloide crónica.

Varios autores han descrito lesiones pulmonares tras la administración de radioyodo en los pacientes con metástasis pulmonares difusas. Las lesiones descritas son neumonitis como efecto inmediato, producida por fragmentación del tejido conectivo e incremento en la permeabilidad alveolocapilar y fibrosis pulmonar, como efecto a largo plazo producido por destrucción de la membrana basal. En estudios más recientes, en los que se realizan pruebas de función pulmonar y estudios isotópicos con aerosoles de <sup>99m</sup>Tc-DTPA (como medida de la integridad de la membrana basal), no se han demostrado alteraciones tras la terapia con <sup>131</sup>I. En los casos en los que se ha detectado la existencia de un patrón de ventilación restrictivo, ésta se atribuye a la extensión de la enfermedad metastásica, ya que aparece antes de la administración

de radioyodo y no empeora tras la misma.

Puesto que el Carcinoma de tiroides aparece con frecuencia en jóvenes y que la supervivencia a largo plazo es excelente, el efecto del tratamiento con radioyodo sobre la fertilidad es un importante punto a considerar. Los cálculos teóricos indican que, tras la administración de 1 mCi de  $^{131}\text{I}$ , la dosis liberada en ovarios es de 1,4 mGy y en testículos de 0,85 mGy. En los varones, se han documentado elevaciones transitorias de FSH de 6 a 12 meses luego de la administración del radioyodo, con normalización posterior, existiendo una correlación positiva entre las concentraciones de FSH y la dosis acumulada. En un pequeño grupo de pacientes con dosis acumulada superior a 500 mCi la alteración persistió. También se ha evidenciado una reducción en la espermatogénesis, pero no en las concentraciones de testosterona. Se han descrito casos irreversibles, pero la mayoría de los estudios confirman la transitoriedad de esta alteración, describiéndose una prevalencia de infertilidad del 12%, no diferente a la de la población general. Dado que el descenso de la espermatogénesis es dosis-dependiente, hay autores que han sugerido el almacenamiento de semen previo al tratamiento en aquellos pacientes en los que se prevea la administración de dosis elevadas. En las mujeres, se ha descrito, en un tercio de los casos, amenorrea transitoria durante el primer año tras el tratamiento, con elevación de LH y FSH que no está en relación con la dosis acumulada, sino que parece depender de la edad de administración del tratamiento, apareciendo en las de mayor edad. Hay varios estudios que evalúan la infertilidad femenina, que oscila entre el 12 y el 13% y no hay diferencias con la prevalencia de infertilidad con respecto a las mujeres no tratadas. Así pues, con todos estos datos, en el momento actual no hay argumentos para desaconsejar embarazos en las pacientes tratadas con radioyodo, pero sí se considera recomendable que éstos ocurran como mínimo después del primer año tras la última dosis. En general, puede considerarse que los riesgos de la terapia con  $^{131}\text{I}$  son bajos y los beneficios de ésta no parecen estar ensombrecidos por los efectos nocivos a largo plazo.

# DISEÑO METODOLÓGICO

## Tipo de estudio

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

## Lugar y tiempo de investigación

Se realizó en pacientes con diagnóstico de CDT, que recibieron yodo radiactivo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Rosales, durante el periodo de 01 enero 2018 a 31 de diciembre 2022.

## Universo y muestra

El universo del presente trabajo de investigación está conformado por el total de pacientes con diagnóstico de CDT (n=274).

El muestreo fue por conveniencia, seleccionando a los pacientes (n=141) que cumplieron los criterios de inclusión y recibieron terapia con yodo radiactivo en servicio de Medicina Nuclear, realizado en el Hospital Rosales durante el período descrito.

## Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados con CDT, que hayan recibido yodo radiactivo en el servicio de Medicina Nuclear.

Ambos sexos.

Expediente activo del Hospital Rosales.

## Criterios de Exclusión

Paciente que haya tenido diagnóstico de carcinoma de tiroides de otros tipos: carcinoma anaplásico, carcinoma medular, Carcinoma metastásico a tiroides, carcinoma no diferenciado.

Mujeres embarazadas.

Pacientes con seguimientos incompletos de respuesta a tratamiento.

Paciente que haya abandonado o rechazado el tratamiento ofrecido en Hospital Rosales.

## Variables independientes

Edad del paciente.

Sexo.

Procedencia geográfica.

Tipo histológico.

## Variables dependientes

Dosis terapéutica de yodo radiactivo.

Efectos secundarios y/o adversos de terapia con yodo radiactivo.

Riesgo de recurrencia de carcinoma de tiroides

## Operacionalización de variables

Objetivos específicos	Variables	Indicadores	Unidades de medida	Escala	Valor final
1	Características sociodemográficas	Edad	Años	Numérica	30, 35, 40, ...
		Sexo	Categoría	Nominal	Femenino, Masculino
2	Características clínicas	Tipo histológico	Categoría	Nominal	Papilar, Folicular, Otro
		Tamaño del tumor	Centímetros	Cuantitativa continua y categorizada	≤1 cm, 1-2 cm, >2 cm
		Presencia de metástasis	Categoría	Nominal	Ninguna, Cápsula tiroidea, ganglios cervicales, a distancia, etc.
3	Efectos secundarios de la terapia	Anemia	Grado CTCAE v5.0	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5
		Leucopenia	Grado CTCAE v5.0	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5
		Trombocitopenia	Grado CTCAE v5.0	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5
		Xerostomía	Grado CTCAE v5.0	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5
		Disgeusia	Grado CTCAE v5.0	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5
4	Estratificación de riesgo y respuesta a tratamiento	Clasificación de riesgo	Categoría según ATA	Ordinal	Bajo, Intermedio, Alto
		Recurrencia del Carcinoma	Categoría	Nominal	Sí, No

## Fuente de información

Datos de expedientes clínicos del servicio de Medicina Nuclear, censos y registros de ESDOMED con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides que han recibido tratamiento con yodo radiactivo en el servicio de Medicina Nuclear.

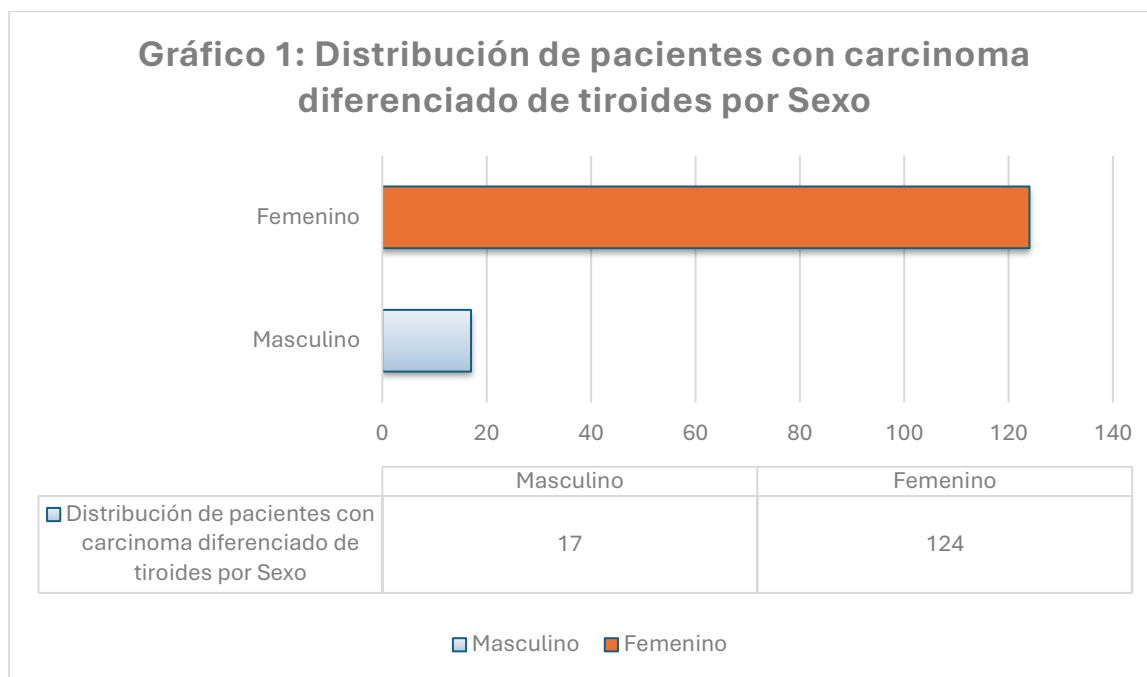
## Procesamiento de datos.

El procesamiento de datos se realizó mediante una revisión de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides y que han recibido terapia con  $^{131}\text{I}$  en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Rosales dentro del período ya establecido. Para el análisis de datos, mediante el programa de Microsoft Excel, se utilizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. En cuanto a las variables de tipo cualitativas, se utilizó frecuencias absolutas y relativas. Además, mediante el software JAMOV 2.4.14, se realizó un análisis de asociaciones entre variables categóricas utilizando la Prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ), para las variables cuantitativas no paramétricas entre dos grupos independientes se utilizó la prueba de Mann Whitney y para las asociaciones entre variables cuantitativas no paramétricas de más de dos grupos se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

## Consideraciones éticas y de confidencialidad

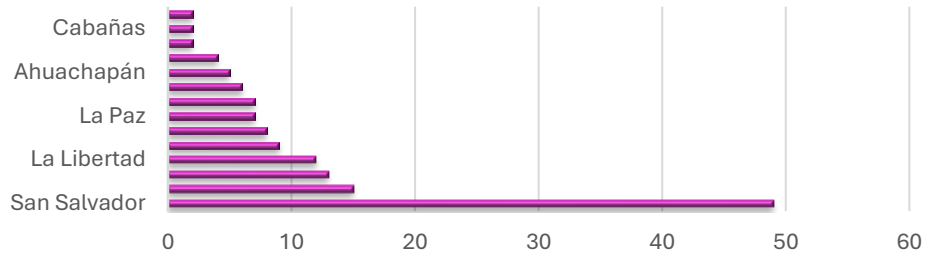
El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nacional Rosales (ACTA EXP. N°:37/2024), debidamente acreditado y garantizando el cumplimiento de las normas de buenas prácticas clínicas y los principios de la declaración de Helsinki. En todas las fases del estudio se resguardó la confidencialidad y anonimato de datos. Al ser un estudio de tipo retrospectivo basado en expedientes clínicos, no fue necesario solicitar un consentimiento informado individual para el uso secundario de dichos datos.

## RESULTADOS



El análisis de la distribución por sexo en nuestra cohorte confirma la predominancia del CDT en mujeres de 124 pacientes con respecto a los 17 pacientes masculinos; lo que concuerda con la literatura actual, que reporta una incidencia de 3 a 4 veces mayor en mujeres que en hombres.

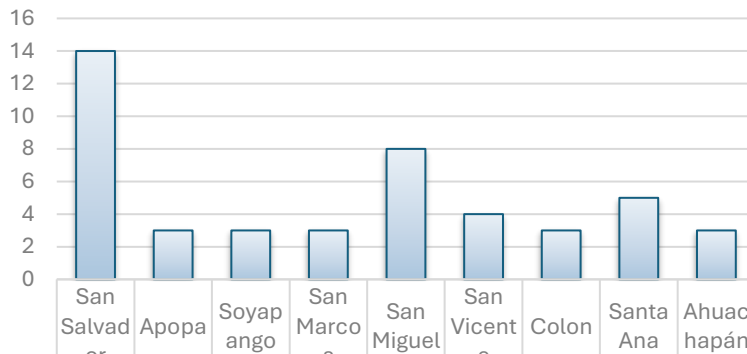
**Gráfico 2: Distribución de pacientes por departamentos**



	San Salvador	Santa Ana	San Miguel	La Libertad	San Vicente	Sonsonate	La Paz	Usulután	Chalatenango	Ahuachapán	Morazán	Cuscatlán	Cabañas	La Unión
■ Distribución de pacientes por departamento	49	15	13	12	9	8	7	7	6	5	4	2	2	2

■ Distribución de pacientes por departamento

**Gráfico 3: Municipios con mayor número de casos de carcinoma diferenciado de tiroides**

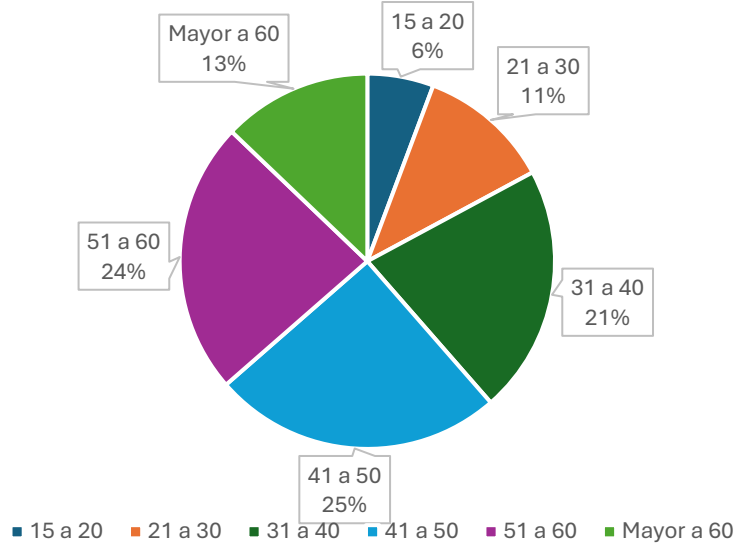


	San Salvador	Apopa	Soyapango	San Marcos	San Miguel	San Vicente	Colon	Santa Ana	Ahuachapán
■ Municipios con mayor número de casos de carcinoma diferenciado de tiroides	14	3	3	3	8	4	3	5	3

■ Municipios con mayor número de casos de carcinoma diferenciado de tiroides

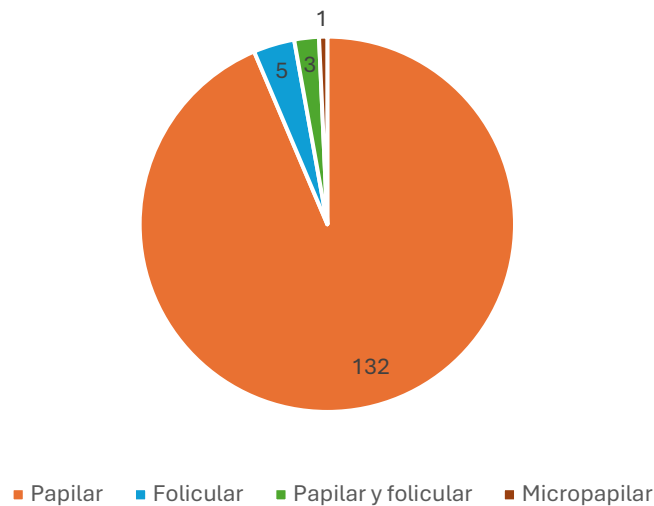
El análisis demográfico de los pacientes con CDT en El Salvador muestra que la mayor parte de los casos provienen de ciertos departamentos y municipios con una concentración notable en áreas urbanas.

**Gráfico 4: Distribución de edad al diagnóstico de carcinoma tiroideo**

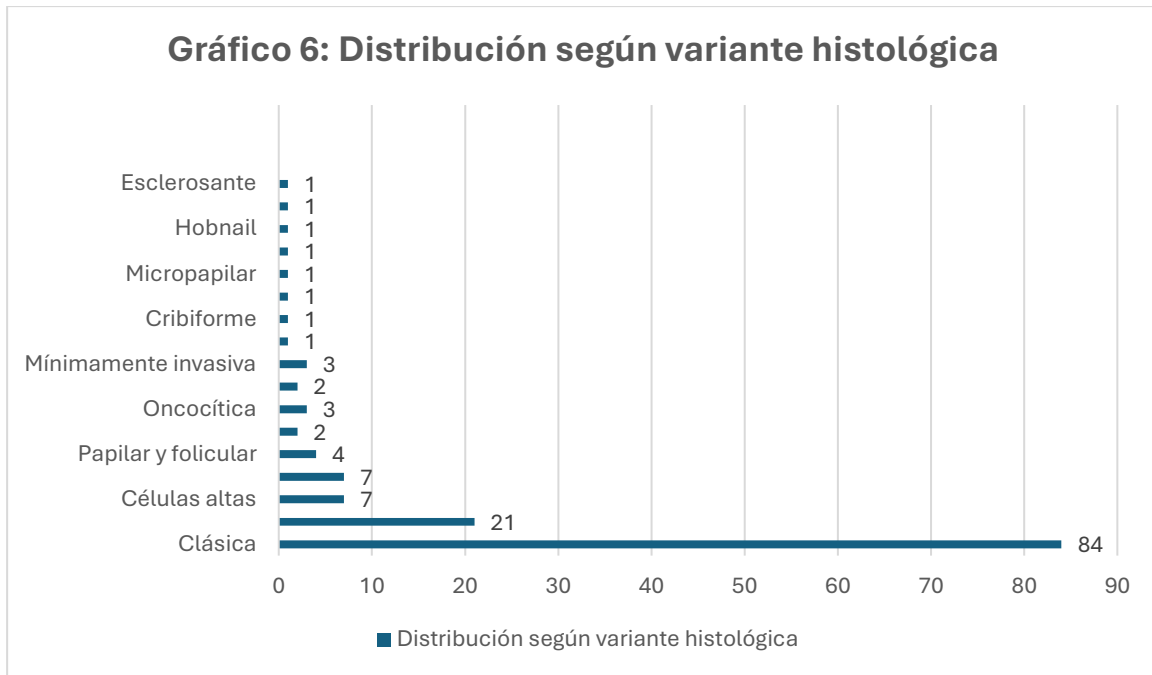


El análisis de la edad al diagnóstico en nuestra cohorte muestra lo siguiente:  
Edad promedio: 44.2 años  
Rango total: 16 - 75 años.

**Gráfico 5: Distribución según hallazgo histopatológico**

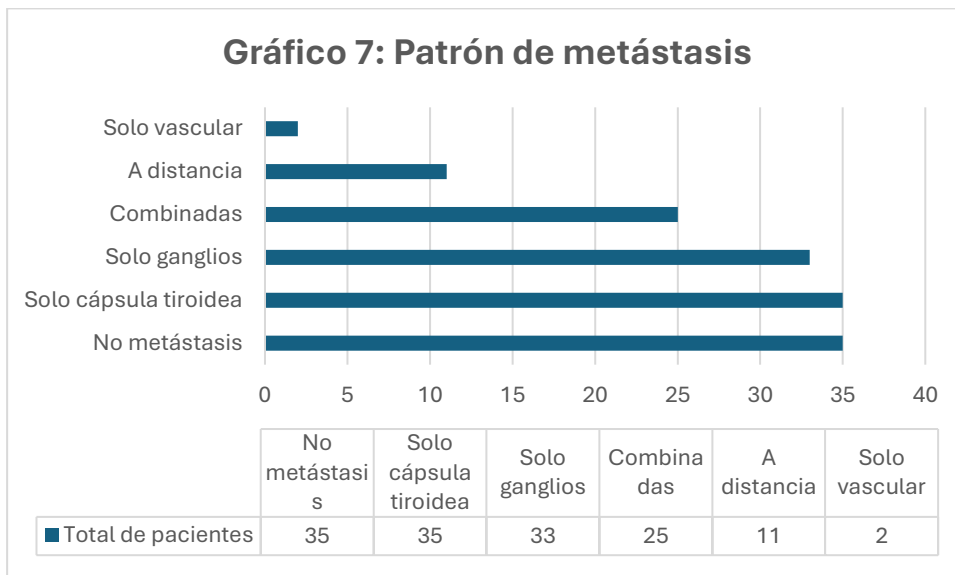


El 95% de pacientes con CDT que fueron tratados en este centro hospitalario, fueron diagnosticados con la variante papilar; el restante 5% de la población del estudio presentaron la variante folicular o mixta.



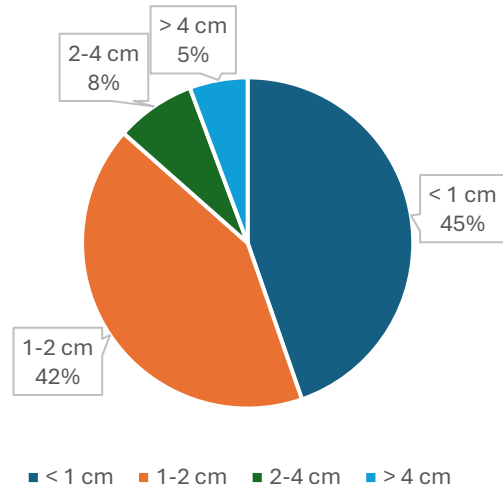
**Tabla 3. Distribución de pacientes según grado de diferenciación tumoral**

Grado de diferenciación	Número de pacientes
Bien diferenciado	132
Moderadamente diferenciado	9



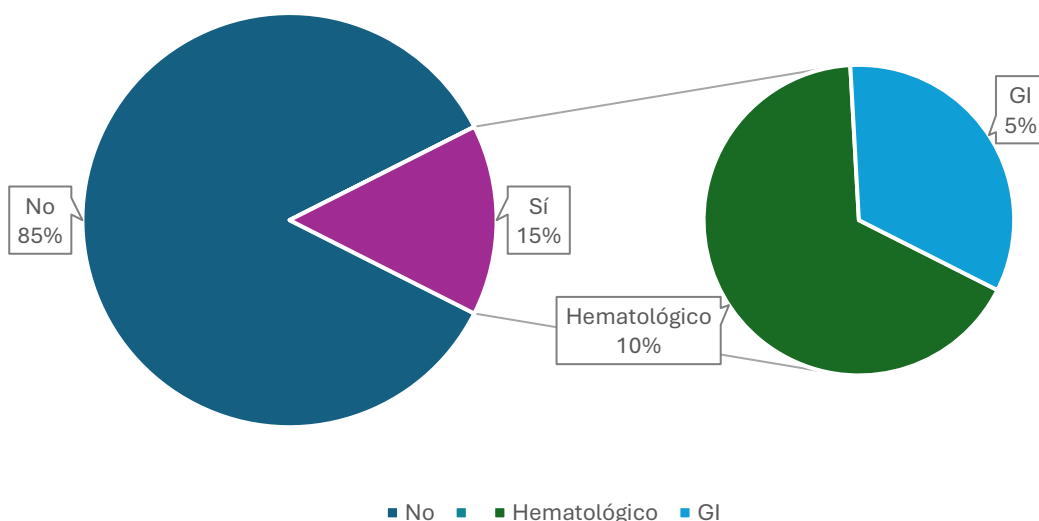
En cuanto a la presencia de metástasis, se identificaron múltiples patrones de diseminación. Un 25% de los pacientes no presentaron metástasis, mientras que los focos más comunes de diseminación fueron la cápsula tiroidea (24.1%) y ganglios cervicales (22.7%). Por el contrario, los pacientes sin metástasis predominaron en el grupo de bajo riesgo.

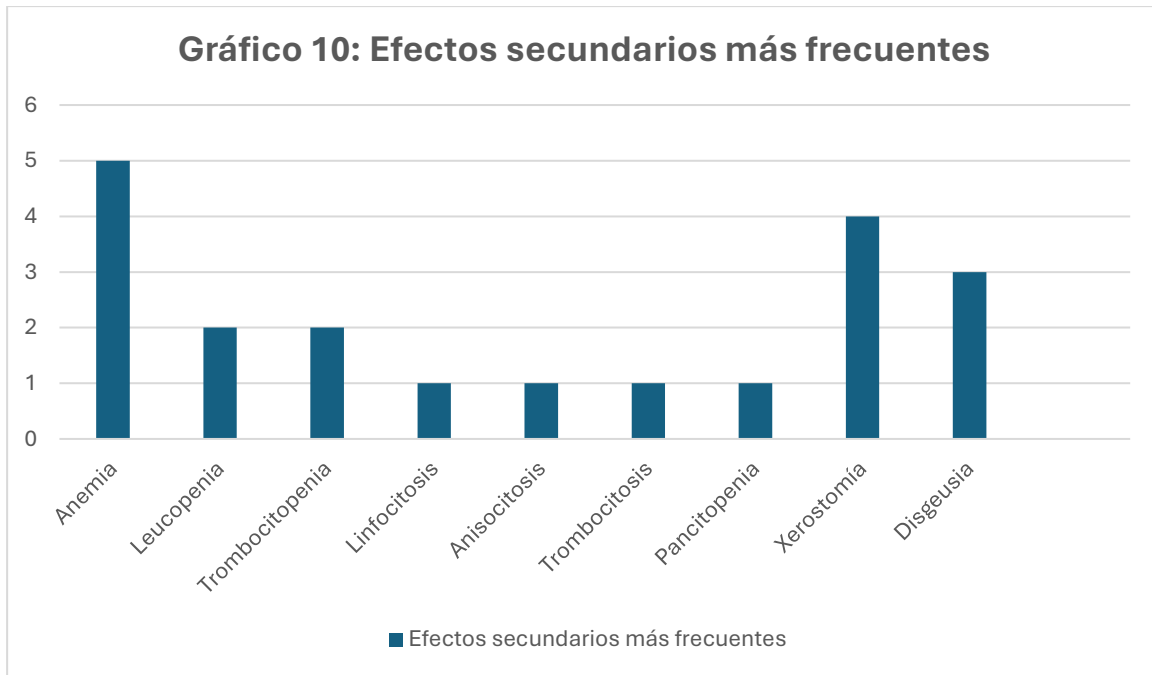
**Gráfico 8: Tamaño tumoral**



El análisis del tamaño tumoral en nuestra cohorte (n = 141) mostró una mediana de 1.3 cm (rango: 0.2 – 7.5 cm), con un 75% de los tumores con medidas  $\leq 2$  cm. Al categorizar por grupos de tamaño, se observó que el grupo más frecuente correspondió a tumores  $\leq 1$  cm, seguido del grupo entre 1 y 2 cm.

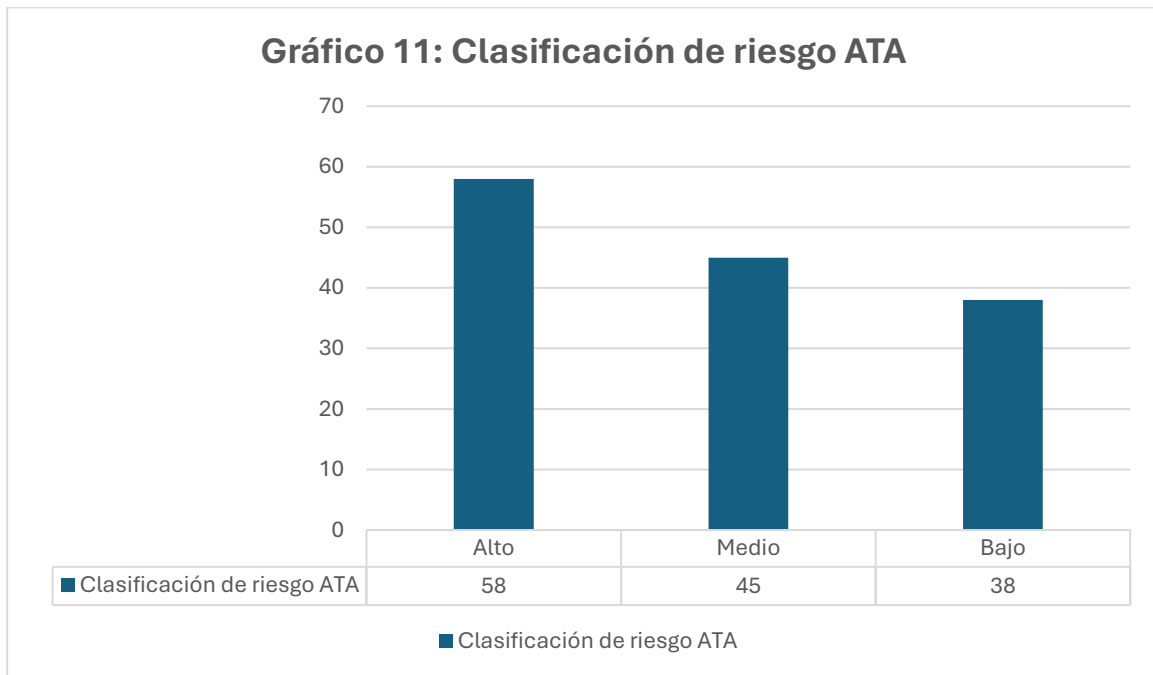
**Gráfico 9: Efectos secundarios de terapia con  $^{131}\text{I}$**





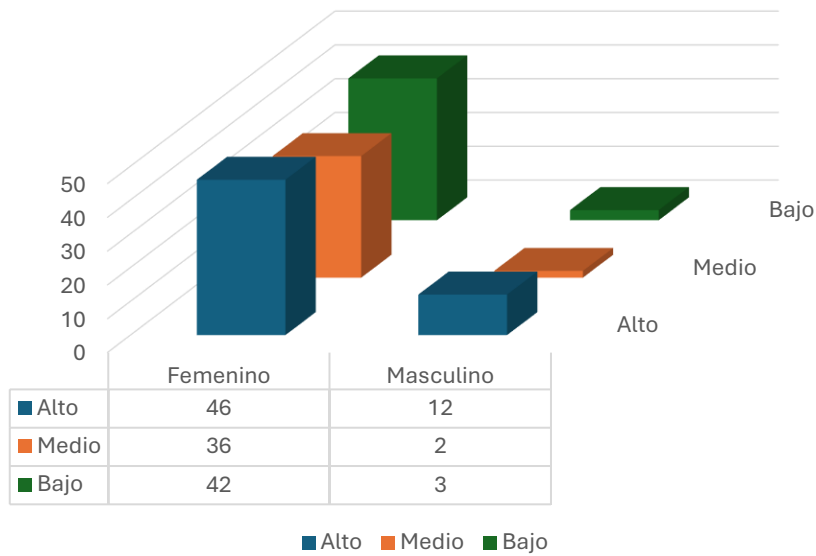
La presente cohorte evidencia que la mayoría de pacientes no presenta efectos secundarios a la terapia con  $^{131}\text{I}$  en un 85%. Sin embargo, en el 15% de pacientes con algún efecto secundario, tuvieron hallazgos leves (G1) que fueron transitorios y resolvieron espontáneamente. Los hallazgos más frecuentes fueron de tipo hematológico y de glándulas salivales.

**Gráfico 11: Clasificación de riesgo ATA**



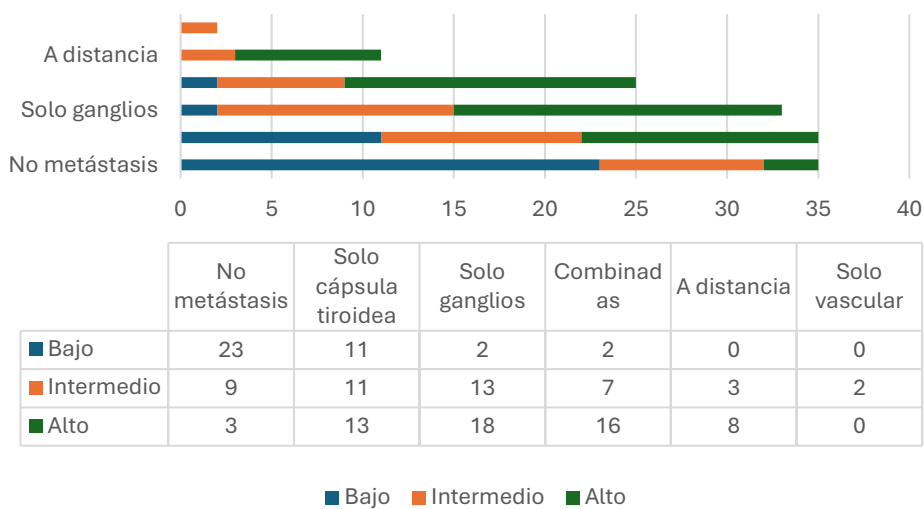
En nuestra muestra, se observa una distribución en la que predominan los pacientes con riesgo bajo e intermedio, mientras que el grupo de alto riesgo es menor. Estos resultados pueden sugerir que la mayoría de los casos detectados en nuestro hospital se presentan en estadios menos agresivos, lo cual es positivo desde el punto de vista pronóstico.

**Gráfico 12: Relación entre sexo y riesgo ATA**

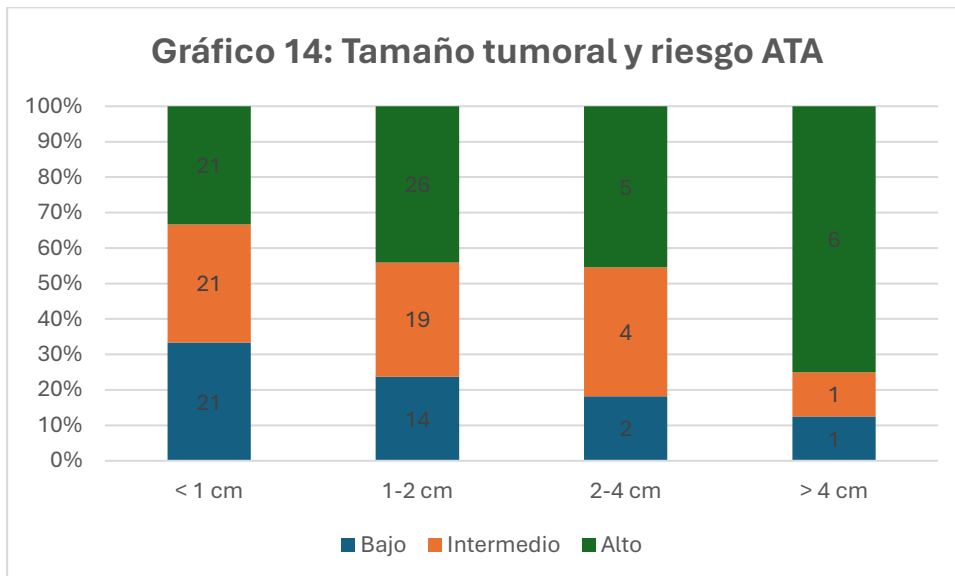


Las mujeres presentan una mayor proporción de casos en todas las categorías de riesgo ATA; en cuanto a distribución de hombres, parece haber mayor proporción en el riesgo alto.

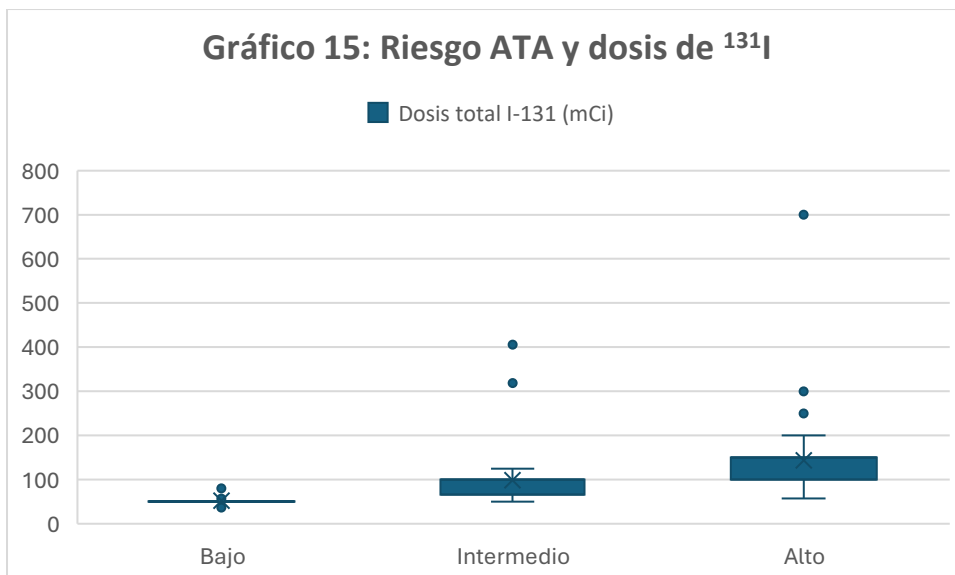
**Gráfico 13: Metástasis y Riesgo ATA**



Al relacionar los hallazgos de los patrones metastáticos con la clasificación ATA, se evidenció una mayor frecuencia de metástasis complejas (ganglios + cápsula, ganglios + pulmón, etc.) en pacientes de alto riesgo. En pacientes clasificados como en bajo riesgo, predomina la ausencia de metástasis o solo a la cápsula tiroidea.



La distribución por clasificación ATA mostró que los pacientes con riesgo bajo predominaban en tumores  $\leq 1$  cm, mientras que los de riesgo alto presentaban más frecuentemente tumores  $> 2$  cm, con una media tumoral mayor (1.91 cm vs 1.37 cm en riesgo bajo).



En nuestra muestra, los pacientes con mayor riesgo ATA recibieron dosis más altas de  $^{131}\text{I}$ . Los pacientes de bajo riesgo recibieron menor dosis, en concordancia con las recomendaciones internacionales.

# DISCUSIÓN

El presente estudio analiza las características sociodemográficas, histopatológicas, los efectos secundarios de la yodoterapia y la respuesta al tratamiento en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital Nacional Rosales. Los hallazgos obtenidos permiten contextualizar estos resultados en relación con la literatura médica y pueden aportar información relevante para optimizar el manejo clínico en esta población.

## Características Sociodemográficas

### Sexo y edad

En este estudio, se observó una mayor prevalencia de CDT en mujeres, lo cual es consistente con múltiples estudios epidemiológicos que muestran que esta neoplasia es de 3 a 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres, posiblemente debido a factores hormonales y diferencias en la expresión de receptores de estrógeno en el tejido tiroideo (1, 8, 13). La edad media al diagnóstico fue de 44.2 años, que coincidió con lo reportado en estudios previos, donde la mayoría de los casos se presentan entre la tercera y quinta década de vida (8, 13). Factores ambientales, como la exposición a radiación ionizante o deficiencia de yodo en la dieta, han sido propuestos como elementos contribuyentes a la aparición de esta neoplasia en distintas poblaciones (3, 4, 13).

Es importante destacar que el rango de edades es amplio y va de 16 a 75 años, tales hallazgos evidencian la presentación típica en adultos jóvenes, pero también hay casos en los extremos de la vida. La identificación de pacientes con edades superiores a los 70 años, podría indicar un patrón de progresión más lento en algunos subgrupos de la población o una probabilidad de diagnóstico incidental en chequeos médicos tardíos. O incluso como en el caso particular de una paciente con 17 años de edad, puede indicar que ciertas variantes histológicas pueden ser muy agresivas y necesitar un tratamiento y seguimiento más exhaustivo y estrecho. Estos hallazgos refuerzan la heterogeneidad biológica de la enfermedad y la importancia de una estratificación con su respectivo seguimiento continuo para cada grupo etario, asegurando un manejo óptimo de la enfermedad.

### Distribución geográfica

La identificación de mayor cantidad de casos de pacientes con CDT fue con un alto predominio en la zona urbana, en especial en San Salvador y La Libertad. Esto puede estar relacionado con múltiples factores como el mayor acceso a centros médicos y servicios diagnósticos especializados. Además, los departamentos con menos casos reportados pueden no reflejar una menor incidencia real, sino más bien la presencia de barreras de acceso al diagnóstico, como limitaciones económicas o falta de centros especializados en regiones alejadas. Otro hallazgo importante es la incidencia en algunos municipios que podrían estar relacionados con factores ambientales, como exposición a contaminantes, antecedentes de exposición a radiación en ciertas regiones, patrones dietéticos (como deficiencia de yodo) o incluso predisposición genética en ciertas comunidades. Estos hallazgos resaltan la necesidad de fortalecer los programas de detección temprana y acceso a diagnóstico en todo el país, así como fortalecer los sistemas de referencia y contrarreferencia.

### Características clínicas

El tipo histológico predominante en nuestra cohorte fue el carcinoma papilar, lo que concuerda con estudios internacionales que describen esta variante como la más frecuente del carcinoma diferenciado de tiroides, representando aproximadamente el 80-85% de los casos (8, 13, 17). El predominio del carcinoma papilar se ha asociado con una mayor detección temprana gracias al uso generalizado de ecografía y biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). Dentro de las variantes histológicas, algunas han sido asociadas con un comportamiento clínico más agresivo, como por ejemplo la variante oncocítica y la variante de células altas, entre otras (8, 17). El análisis estadístico reveló una asociación significativa entre el tipo histológico y el grado de diferenciación (Chi cuadrado,  $p = 0.0187$ ). Esto indica que ciertas variantes histológicas presentan una mayor probabilidad de estar bien diferenciadas. Este hallazgo concuerda con estudios que sugieren que la variante clásica del carcinoma papilar tiende a tener un mejor pronóstico, mientras que variantes como la columnar o de células altas pueden tener un comportamiento más agresivo.

Por otro lado, el carcinoma folicular se presenta con menor frecuencia y predominantemente en el sexo masculino. Además, ha sido descrito como más agresivo, especialmente cuando se asocia con invasión vascular y metástasis a distancia. Este tipo histológico requiere un enfoque terapéutico más intensivo y un seguimiento más estrecho por su alto riesgo de recidiva (8, 17, 29).

### Distribución por Variante Histológica

Dentro del carcinoma papilar, existen diferentes variantes histológicas, algunas con un mejor pronóstico y otras con mayor agresividad. En nuestra muestra, se identificaron múltiples variantes, entre ellas:

Clásica: La más frecuente y con un comportamiento clínico generalmente favorable.

Variante oncocítica y de células altas: Estas variantes han sido descritas como más agresivas y con mayor riesgo de recurrencia.

Otras variantes raras: Se requiere un seguimiento más estrecho en estos casos, ya que su comportamiento clínico puede diferir del carcinoma papilar convencional pero tendencialmente tienen un pronóstico menos favorable.

El análisis detallado de estas variantes es crucial para individualizar la estrategia terapéutica y ajustar la dosificación de I-131 en función del comportamiento esperado del tumor.

### Distribución por Grado de Diferenciación

El grado de diferenciación tumoral es un predictor clave de respuesta al tratamiento y pronóstico. En nuestra cohorte la mayoría de los tumores fueron bien diferenciados, lo que sugiere una buena respuesta a la terapia con radioyodo y baja tasa de recurrencia. Sin embargo, los casos con diferenciación moderada podrían estar asociados con una evolución más variable y requerir un seguimiento más prolongado. Estos hallazgos refuerzan la importancia de un manejo individualizado, donde la estratificación del riesgo no solo debe considerar la clasificación ATA, sino también factores histopatológicos.

### Tamaño tumoral y extensión

La evaluación de la muestra permitió identificar patrones relevantes en la distribución

de la enfermedad, tanto en extensión como en tamaño tumoral. Al analizar los datos globales, se evidenció que la mayoría de los pacientes presentaron tumores  $\leq 2$  cm (86.5%), distribuidos principalmente entre los rangos de  $\leq 1$  cm (44.7%) y 1–2 cm (41.8%). Lo que se puede traducir a un diagnóstico predominantemente en etapas tempranas y al uso de estudios imagenológicos de alta sensibilidad [9, 14]. Solo un grupo minoritario mostró tumores superiores a 2 cm, hallazgo que refleja una tasa más elevada de recurrencia y necesidad de tratamientos más invasivos (13, 19).

Al momento de analizar el patrón de metástasis, se observó que la distribución es compleja; ya que 24.8% de los pacientes no presentaba metástasis, otro 24.8% tuvo una afectación localizada a nivel de la cápsula tiroidea y un 23.4% presentaba metástasis en nivel ganglionar aislado. Un 17.7% mostraba un patrón de metástasis combinado, reflejando un cuadro más agresivo. Un hallazgo notable fue la identificación de once pacientes con una distribución metastásica a distancia o en localizaciones inusuales. Algunos pacientes concretos, evidenciaron metástasis a pulmón, tráquea, calota craneana y muscular. Estos casos representan el 7.8% de la muestra, pero deja claro que se debe mantener una actitud activa en cuanto al seguimiento de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo o con una elevada Tg de manera persistente (11, 18, 24).

#### Efectos Secundarios de la Yodoterapia

El análisis de los efectos secundarios y/o adversos en pacientes sometidos a tratamiento con  $^{131}\text{I}$  documenta que la mayoría de pacientes no presentó ni manifestó ningún efecto adverso (85%). Solo un pequeño porcentaje del 15% evidenció efectos adversos de grado 1, según los criterios CTCAE v5.0 (29). Dentro de los cuales se reportan trastornos hematológicos leves ( $n=12$ ); xerostomía ( $n=5$ ) y disgeusia ( $n=4$ ); todos transitorios y resueltos espontáneamente y sin necesidad de visitas médicas adicionales, hospitalización ni suspender tratamientos. Las citopenias G1 documentadas, pueden estar relacionadas a un efecto supresor y transitorio del  $^{131}\text{I}$  a nivel de la médula ósea. Cabe destacar que en algunos pacientes con alteraciones a nivel hematológico, ya presentaban algún antecedente como una nefropatía crónica o alguna patología ginecológica benigna asociada a una precedente anemia. Otro caso particular de nuestra cohorte fue la de una paciente que recibió cuatro dosis acumulativas de  $^{131}\text{I}$  sin una clara evidencia de toxicidad progresiva, lo que se respalda con datos previos que demuestran un perfil de seguridad bastante aceptable para tratamientos repetidos; siempre y cuando no haya presencia de otros factores de riesgo o contraindicaciones y enfatizando en evaluar el potencial benéfico de la terapia frente al estado clínico/funcional del paciente y la enfermedad misma (6, 11, 13, 16, 18).

En nuestra muestra, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la dosis de  $^{131}\text{I}$  entre pacientes con y sin complicaciones (Mann-Whitney U,  $p = 0.398$ ). Esto sugiere que la aparición de efectos adversos podría depender principalmente de otros factores individuales, como la edad, comorbilidades o la función renal, más que de la dosis en sí misma (6, 7, 16).

#### Estratificación de riesgo y respuesta al tratamiento

##### Clasificación de riesgo de recurrencia ATA

La estratificación de riesgo mediante el sistema ATA del 2015, permitió clasificar a nuestros pacientes en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto (10, 13, 14). En nuestro estudio, se encontró la relación estadísticamente significativa entre esta clasificación y el sexo de los pacientes (Chi cuadrado=6.96, gdl=2, p=0.0307). La distribución de riesgo ATA en hombres tiende a distribuirse en niveles de riesgo alto e intermedio de recurrencia, mientras que en las pacientes femeninas presentan una proporción uniforme de casos en todas las categorías de riesgo ATA. En la literatura, se ha descrito que los hombres con CDT tienden a tener formas más agresivas, lo que podría explicar una mayor proporción de casos en riesgo intermedio y alto en nuestra cohorte. Las mujeres con enfermedad de bajo riesgo pueden beneficiarse de estrategias de seguimiento menos intensivas. Los hombres podrían requerir un monitoreo más agresivo, ya que algunos estudios sugieren una peor evolución en comparación con las mujeres.

Los pacientes de riesgo alto tendieron a presentar tumores más grandes, metástasis múltiples o combinadas y variantes histológicas de comportamiento más agresivo, como la oncocítica y la de células altas (8, 17). Por el contrario, las variantes clásicas fueron más frecuentes en el grupo de riesgo bajo, reforzando el valor pronóstico del subtipo histológico como complemento a la clasificación clínica.

En nuestro estudio, se encontró una relación significativa entre el nivel de riesgo ATA y la dosis administrada de  $^{131}\text{I}$  (Kruskal-Wallis,  $X^2=95.51$ , gdl=2,  $p< 0.0001$ ) evidenciando una tendencia creciente en la dosis conforme incrementaba el riesgo (mediana de dosis 50 mCi para riesgo bajo, 100 mCi en riesgo intermedio y 150 mCi para riesgo alto). Esto confirma la práctica clínica de individualizar la terapia con base en el riesgo de cada paciente (13, 15, 16). Además, el análisis por grupos reveló que los pacientes con riesgo intermedio y alto según ATA requerían un tiempo de seguimiento más prolongado en comparación con los pacientes de riesgo bajo. Esta estadística fue significativa (Kruskal-Wallis,  $X^2=10.20$ , gdl=2,  $p=0.061$ ), lo que refuerza la importancia de una estratificación de riesgo inicial de todos los pacientes que son sometidos a tratamiento y pone énfasis en la necesidad de una vigilancia más activa y estrecha en los grupos de mayor riesgo de recurrencia.

Este hallazgo respalda la práctica clínica de personalizar la terapia con  $^{131}\text{I}$  según el riesgo de recurrencia, permitiendo minimizar la toxicidad en pacientes con bajo riesgo y optimizar el control tumoral en aquellos con riesgo intermedio y alto.

#### Limitaciones del estudio

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, por lo que impide establecer relaciones de tipo causales. Además, no se realizaron análisis multivariado, por lo que las variables como función renal, edad, entre otras podrían haber influido al momento de interpretar los resultados observados. Se excluyeron pacientes con seguimiento incompleto y no se incluyó marcadores moleculares, limitando la evaluación de recurrencia y pronóstico.

## CONCLUSIONES

El presente estudio permitió caracterizar a los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo en el Hospital Nacional Rosales entre 2018 y 2022, proporcionando información relevante sobre sus características clínicas, la respuesta a la terapia y la frecuencia de efectos adversos asociados al tratamiento.

### Características sociodemográficas

El CDT se evidenció claramente predominante en el sexo femenino, reportando una relación mujer:hombre 3:1 o mayor; coincidiendo con la mayoría de datos e investigaciones epidemiológicas. Esto puede asociarse a diversos factores tanto hormonales, como a diferencias del sistema inmunológico de ambos sexos. La edad media al momento del diagnóstico fue de 44.2 años; rango de 16-75 años, una distribución acorde a la bibliografía, pero revelando casos en los extremos de la vida, evidenciando una biología heterogénea de esta neoplasia endocrina y por lo tanto necesita de una adaptación del enfoque diagnóstico y terapéutico dependiendo del grupo etario.

La gran mayoría de casos se concentró en zonas urbanas. Patrón que se podría explicar por acceso más amplio y temprano a los servicios de salud; pero también a una mayor limitante en el acceso de dichos servicios y un subregistro de casos en la población que habita en áreas rurales. La identificación de casos en municipios específicos podría también relacionarse a factores ambientales o dietéticos y que más adelante podrían investigarse a profundidad.

### Características clínicas

En este estudio se evidenció que el 85% de pacientes tenían diagnóstico de PTC, concordando con la literatura. Dentro del PTC, se documentaron múltiples variantes; la más frecuente fue la variante clásica y cuyo comportamiento clínico es muy favorable para el paciente. Sin embargo, se debe mencionar que hubo registro de ciertas variantes con comportamientos más agresivos o con mayor riesgo de metástasis y recurrencia, como la variante oncocítica y células altas.

En cuanto al FTP, fue menos frecuente pero su predominio era claramente en hombres y con una evolución menos favorable que la variante papilar.

La mayoría de pacientes presentaba lesiones tumorales de un tamaño menor a 2 cm (86.5%), reflejando una tendencia hacia un diagnóstico temprano y un control más rutinario. No obstante, los pacientes con lesiones tumorales mayores a 2 cm, se presentaban con cuadros clínicos más agresivos y necesidad de tratamientos más invasivos y un pronóstico más reservado.

La extensión de la enfermedad en nuestra cohorte fue muy heterogénea en cuanto a las metástasis, ya que alrededor del 25% de pacientes no presentaba alguna; otro 50% presentaba metástasis ya sea a nivel capsular tiroideo o a nivel ganglionar cervical; un 18% presentaba patrones de metástasis complejos y un 8% presentaba una diseminación a distancia relativamente particular, incluyendo sitios como la calota craneana, tráquea y músculo estriado. Lo cual refuerza la necesidad de mantenerse siempre vigilantes en el seguimiento y en intervenir de manera oportuna en caso de recurrencia.

### Efectos secundarios de la yodoterapia

En este estudio se logró evidenciar que el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  en pacientes con CDT es bastante seguro y con una buena tolerancia en la mayoría de pacientes al tener escasos efectos secundarios y/o adversos. Solo en un pequeño grupo de pacientes (15%) presentó alteraciones leves G1; dentro de las cuales fueron citopenias leves, xerostomía y disgeusia. Dichos eventos fueron autolimitados y sin necesidad de intervención médica adicional.

Tales hallazgos no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la dosis administrada de  $^{131}\text{I}$ ; por lo que se puede inferir que los efectos de toxicidad están relacionados a factores individuales como patologías previas, más que de la cantidad del radiofármaco administrado. Esto se ve reflejado en casos particulares donde las alteraciones hematológicas de algunos pacientes ya presentaban comorbilidades como nefropatía crónica o patología ginecológica benigna.

Si bien, los resultados muestran un favorable uso del  $^{131}\text{I}$  como terapia; ésta se debe adaptar al riesgo individual, teniendo en cuenta no solo la patología oncológica si no la presencia de otras comorbilidades y mantener un monitoreo clínico durante y posterior al tratamiento.

### Estratificación de riesgo y respuesta al tratamiento

Con este estudio se logró categorizar a los pacientes bajo la clasificación de riesgo de recurrencia propuesta por la ATA 2015 en tres categorías: bajo, intermedio y alto.

Los pacientes con una clasificación de riesgo bajo presentaron una enfermedad de menor tamaño, variantes menos agresivas y mínima o ausencia de metástasis con lo cuál fueron tratados con una dosis de  $^{131}\text{I}$  menor y un seguimiento no tan intensivo. Con los pacientes clasificados en riesgo intermedio o alto, presentaron características tumorales y clínicas más agresivas y con patrones de metástasis más complejos; y siendo necesario el uso de dosis más altas de  $^{131}\text{I}$  junto con otras estrategias y seguimientos más estrechos.

Estos hallazgos ponen en evidencia la necesidad de incorporar de manera sistemática la clasificación de la ATA para el abordaje inicial de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides; y así poder tener una mejor estrategia terapéutica y de seguimiento.

## RECOMENDACIONES

Los resultados de este estudio destacan la necesidad de optimizar el manejo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, en base a una adecuada estratificación de riesgo y un monitoreo integral de la respuesta al tratamiento. En función de los hallazgos obtenidos, se sugieren las siguientes estrategias:

Fortalecer los programas de diagnóstico temprano y acceso a tratamiento en zonas rurales.

Promover campañas de concienciación sobre la importancia del tamizaje en poblaciones de riesgo.

Optimización de la dosificación de  $^{131}\text{I}$  aún más en pacientes con variantes histológicas más agresivas, o con comorbilidades preexistentes.

Implementar un seguimiento más activo que incluya una vigilancia clínica, bioquímica y de imágenes mejor estructurado y de mayor intensidad y duración específicos para cada grupo, con énfasis en los riesgo intermedio y alto, particularmente en aquellos con metástasis a distancia, independientemente el tamaño tumoral inicial.

Actualizar los protocolos de abordaje diagnóstico y terapéutico con nuevos fármacos como Liotironina (LT3) y Tireotropina alfa (rhTSH) para el pretratamiento con radioyodo en pacientes con alto riesgo de síntomas o complicaciones de hipotiroidismo por suspensión de la terapia hormonal sustitutiva con levotiroxina (LT4).

Equipar al sistema de salud con métodos más sofisticados y personalizados (p.ej. análisis de secuencia genética tipo BRAF, RAF, etc. en biopsia por punción con aguja fina) para el diagnóstico oportuno de nódulos tiroideos con riesgo de malignidad.

Promover la coordinación y el trabajo multidisciplinario para el abordaje de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y lograr optimizar recursos y acortar los tiempos para una terapia oportuna.

Capacitar al personal de salud de los distintos niveles de atención en salud para el diagnóstico y manejo oportuno del carcinoma diferenciado de tiroides; así como también capacitar sobre el uso adecuado de referencias y contrarreferencias.

A largo plazo, considerar estudios adicionales como la dosimetría interna para evaluar la respuesta a dosis más bajas en pacientes de bajo riesgo y minimizar efectos adversos.

Incentivar a la continuación de investigaciones nacionales afines al carcinoma diferenciado de tiroides en las diferentes áreas de la medicina, con el fin de obtener datos más reales de nuestra población.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Enero-febrero 2023	Marzo-mayo 2023	Junio-agosto 2023	Septiembre-octubre 2023	Octubre-diciembre 2023	Enero-junio 2024	Julio-septiembre 2024	Octubre-enero 2025	Febrero-agosto 2025	Agosto-septiembre 2025
Reunión General para establecer periodo de investigación										
Elección de tema a investigar										
Elaboración del perfil de investigación										
Revisión y entrega del perfil de investigación										
Elaboración del protocolo de investigación										
Revisión del protocolo de investigación por comité de ética										
Ejecución de la investigación										
Tabulación, análisis e interpretación de los datos										
Redacción del informe final										
Entrega del informe final y Exposición de los resultados										

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tala H, Díaz RE, Domínguez Ruiz-Tagle JM, Sapunar Zenteno J, Pineda P, Arroyo Albala P, Barberán M, Cabané P, Cruz Olivos F, Gac PE, Glasinovic Pizarro A, Gonzáles HE, Grob F, Hidalgo Valle MS, Jaimovich R, Lanás A, Liberman C, Lobo Guiñez M, Madrid A, Moreno Seguel M, Mosso L, Munizaga FC, Ortiz Parada E, Osorio Gonnet F, Slater Morales J, Solar A, Stehr C, Vásquez Rodríguez F, Véliz J, Villaseca Najarian R, Wohlk N, Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED. Rev Medica Chile [Internet]. Agosto de 2017 [consultado el 9 de junio de 2023];145(8):1028-37. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000801028> ]
2. Høilund-Carlsen PF. De gode stråler. Om stråler: de gode, de onde og... [The good rays. About rays: the good, the evil and...]. Ugeskr Laeger. 2003 Oct 6;165(41):3917-20. Danish. PMID: 14579552.
3. Driessens N, Versteyhe S, Ghaddhab C, Burniat A, De Deken X, Van Sande J, Dumont JE, Miot F, Corvilain B. Hydrogen peroxide induces DNA single- and double-strand breaks in thyroid cells and is therefore a potential mutagen for this organ. Endocr Relat Cancer. 2009 Sep;16(3):845-56. doi: 10.1677/ERC-09-0020. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19509065.
4. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, Carosella ED. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity Part I: cell signalling in radiation response. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Feb;32(2):229-46. doi: 10.1007/s00259-004-1730-7. PMID: 15657757.
5. Molinaro E, Leboeuf R, Shue B, Martorella AJ, Fleisher M, Larson S, Tuttle RM. Mild decreases in white blood cell and platelet counts are present one year after radioactive iodine remnant ablation. Thyroid. 2009 Oct;19(10):1035-41. doi: 10.1089/thy.2008.0430. PMID: 19772430.
6. Dardano A, Ballardín M, Ferdeghini M, Lazzeri E, Traino C, Caraccio N, Mariani G, Barale R, Monzani F. Anticlastogenic effect of Ginkgo biloba extract in Graves' disease patients receiving radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4286-9. doi: 10.1210/jc.2007-0597. Epub 2007 Aug 21. PMID: 17711926.
7. Monteiro Gil O, Oliveira NG, Rodrigues AS, Laires A, Ferreira TC, Limbert E, et al. Possible transient adaptive response to mitomycin C in peripheral lymphocytes from thyroid cancer patients after iodine-131 therapy. Int J Cancer. 2002; 102(6):556-61. doi: 10.1002/ijc.10768. PMID: 12447995.
8. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type. Thyroid. 2011;

21(2):125-34. doi: 10.1089/thy.2010.0021. Epub 2010 Dec 27. PMID: 21186939; PMCID: PMC3025182.

9. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994; 97(5):418-28. doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2. Erratum in: *Am J Med* 1995 Feb;98(2):215. PMID: 7977430.
10. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of (131)I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2019; 29(4):461-70 doi: 10.1089/thy.2018.0597. PMID: 30900516.
11. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(1):110-3 doi: 10.1001/archotol.130.1.110. PMID: 14732779.
12. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2):93-9 doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1):1-133 doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
14. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010; 20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034228; PMCID: PMC4845674.
15. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(10):1941-59 doi: 10.1007/s00259-008-0883-1. PMID: 18670773.
16. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1529–36 doi: 10.1210/jc.2014-4332. Epub 2015 Feb 2. PMID:

25642591; PMCID: PMC4399282.

17. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006; 16(12):1229-42 doi: 10.1089/thy.2006.16.1229. PMID: 17199433.
18. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JDI. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *J Surg Oncol*. 2007; 96(1):3-7 doi: 10.1002/jso.20656. PMID: 17567872.
19. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao X-H, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest*. 2011; 121(12):4700-11 doi: 10.1172/JCI46382. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22105174; PMCID: PMC3225989.
20. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh E-Y, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010; 20(2):173-9 doi: 10.1089/thy.2009.0187. PMID: 20151824.
21. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663-73 doi: 10.1056/NEJMoa1108586. PMID: 22551127.
22. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(18):1674-85 doi: 10.1056/NEJMoa1109589. PMID: 22551128.
23. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010; 20(10):1129-38 doi: 10.1089/thy.2010.0055. PMID: 20860420; PMCID: PMC2956383.
24. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(8):618-26 doi: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X. Epub 2018 May 26. PMID: 29807824.
25. Sánchez Urresta C, Palacios Cortes C, Jaramillo Calvas O. METÁSTASIS CUTÁNEA DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. A PROPÓSITO DE UN CASO. *Rev Medica Vozandes [Internet]*. 6 de enero de 2021 [consultado el 8 de junio de 2023];31(2):84-9. Disponible en: <https://doi.org/10.48018/rmv.v31.i2.11>
26. De Carcinoma P, Adulto D. PROTOCOLO CLÍNICO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES [Internet]. Soched.cl. [citado el 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://soched.cl/guias/PROTOCOLO-CLINICO->

CANCER-DIFERENCIADO-TIROIDE S.pdf

27. Díez JJ, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T, Galofré JC, en representación del Grupo de Trabajo de Carcinoma de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2018 [citado el 23 de octubre de 2022];62(6):e57-72. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-el-manejo-pacientes-S1575092215000765>
28. Yu G-P, Li JC-L, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid* [Internet]. 2010;20(5):465–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0281>
29. Sastre Marcos J, Aznar S, Álvarez V, Torres B, Delgado M, González J, et al. Follow-up and results in patients with differentiated thyroid carcinoma in Castilla-La Mancha (2001–2018). The CADIT-CAM study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl )* [Internet]. 2019;66(3):164–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2018.10.010>
30. Ferrer García JC, Merino Torres JF, Ponce Marco JL, Piñón Sellés F. Metástasis poco habituales del carcinoma diferenciado de tiroides. *An Medicina Interna* [Internet]. Noviembre de 2002 [consultado el 8 de junio de 2023];19(11). Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s0212-71992002001100007>
31. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2017. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.html](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html)



