UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS POSTGRADO CIRUGÍA ONCOLÓGICA



TESIS

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Cirugía Oncológica
Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
Enero 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS POSTGRADO CIRUGÍA ONCOLÓGICA



TESIS

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Cirugía Oncológica
Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
Enero 2018

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.455.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a):

Luisa María Torres Rosales

Registro Académico No.:

100019973

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica, el trabajo de TESIS TENDENCIAS EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES

Que fue asesorado:

Dr. Juan Carlos del Cid Cuyún MSc.

Y revisado por:

Dr. Joaquín Barnoya

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2018

Guatemala, 24 de noviembre de 2017

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 2 de Octubre 2017

Doctor

Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica

Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo Del Valle S.

Presente.

Respetable Dr.:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora *LUISA MARÍA TORRES ROSALES carné 100019973*, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica el cual se titula *"TENDENCIAS EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES"*.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. *Torres Rosales,* ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el *dictamen positivo* sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis

de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Juan Carlos del Cid Cuyún

Asesor de Tesis

Dr. Juan Carlos Del Cid Cuyun Cirulano Oncólogo Colegiado No. 10,349

Ciudad de Guatemala, 2 de Octubre 2017

Doctor

Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica

Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo Del Valle S.

Presente.

Respetable Dr.:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora *LUISA MARÍA TORRES ROSALES carné 100019973*, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica el cual se titula *"TENDENCIAS EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES"*.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. *Torres Rosales,* ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el *dictamen positivo* sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente.

...

a. Jaiquin Gamoya P. Médico y Cibul Anc

Dr. Joaquin Barnoya

Revisor de Tesis



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO





A: Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila, MSc.

Docente responsable

Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales

Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 2 de Octubre 2017

Fecha de dictamen: 4 de Octubre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

LUISA MARIA TORRES ROSALES

Titulo:

TENDENCIAS EN DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE CANCER DE TIROIDES

Sugerencias de la revisión:

Autorizar examen privado.

Dr. Myhor Wan Gudiel Morale

Unidad de Tesis Escuela de Estudios de

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	ÍNDICE DE TABLAS	i
	RESUMEN	ii
I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	OBJETIVOS	23
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	24
V.	RESULTADOS	30
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	41
	6.1 CONCLUSIONES	45
	6.2 RECOMENDACIONES	46
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
VIII.	ANEXOS	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	30
Tabla No. 2	31
Tabla No. 3	31
Tabla No. 4	32
Tabla No. 5	32
Tabla No. 6	33
Tabla No. 7	33
Tabla No. 8	34
Tabla No. 9	34
Tabla No. 10	35
Tabla No. 11	35
Tabla No. 12	36
Tabla No. 13	37
Tabla No. 14	37
Tabla No. 15	38
Tabla No. 16	38
Tabla No. 17	39
Tabla No. 18	40

RESUMEN

El cáncer de tiroides según el Globocan tuvo una incidencia del 3.5% y mortalidad de 0.8% a nivel mundial en mujeres en el 2012. En el Instituto de Cancerología de Guatemala (INCAN) en el año 2014 el cáncer de tiroides tuvo una incidencia del 2.3% en el sexo femenino y 0.5% en el sexo masculino, ocupando la 5ta causa de cáncer en mujeres. Respecto a la mortalidad el cáncer de tiroides fue reportado en el 0.8%. (32)

El objetivo de la investigación fue evaluar cómo ha cambiado el uso de los métodos diagnósticos y el tratamiento en cáncer de tiroides. Se realizó un estudio retrospectivo evaluando los estudios diagnósticos y el tratamiento quirúrgico de 289 pacientes que fueron tratados en el INCAN de los años 2000 a 2005 y del 2010 a 2014.

Se encontró que el cáncer diferenciado de tiroides es el más común y entre ellos el papilar con un 96.53%. El método diagnóstico al inicio más utilizado fue el centellograma tiroideo (22.49%) y posteriormente fue el ultrasonido tiroideo (33.91%) y tomografía axial computarizada de cuello (35.99%). Las biopsias con aspiración de aguja fina fueron más utilizadas en los últimos 5 años. Respecto al tratamiento quirúrgico la tiroidectomía ha continuado siendo el tratamiento quirúrgico principal. La sobrevida de los pacientes no fue posible establecerla debido a la pérdida de seguimiento que tuvo la mayoría de pacientes (75.78%).

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides según el Globocan tuvo una incidencia del 3.5% y mortalidad de 0.8% a nivel mundial en mujeres en el 2012. En el Instituto de Cancerología de Guatemala (INCAN) en el año 2014 el cáncer de tiroides tuvo una incidencia del 2.3% en el sexo femenino y 0.5% en el sexo masculino, ocupando la 5ta causa de cáncer en mujeres. Respecto a la mortalidad el cáncer de tiroides fue reportado en el 0.8%. La incidencia del cáncer de tiroides está aumentando en los últimos años, sin que la mortalidad a largo plazo haya variado. Con el advenimiento de mejores estudios de imagen como el ultrasonido, la tomografía axial computada y la resonancia magnética, las lesiones de tiroides se diagnostican cada vez más temprano. En el caso de carcinoma diferenciado la sobrevida sobrepasa el 95% a los 20 años.⁽¹⁾

La histología más frecuente del cáncer de tiroides es el tipo diferenciado que ocupa alrededor del 90% de los tumores malignos de tiroides. De éstos se pueden mencionar que existen factores de riesgo que toman características del tumor (tamaño, infiltración local, metástasis, tipo de resección) y del paciente (edad, sexo). (1)

En Guatemala no hay disponibles estudios que describan las tendencias y evolución del diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides. En base a lo mismo se determinará cuáles son las nuevas tendencias de manejo de cáncer de tiroides.

II. ANTECEDENTES

La glándula tiroides recibe su nombre de la palabra griega thyreoeides o escudo, debido a su forma bilobulada. La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto Adenographia, mientras que la tiroxina fue identificada en el siglo XIX. (2)

2.1 ANATOMÍA

La Glándula Tiroides, es un órgano impar, medio, situado en la cara anterior del cuello, tiene color gris rosado, mide 7 cm de ancho por 3 de alto y 18 mm de grueso, variando según los individuos, edad y el sexo. Su peso en el adulto, es de 25 a 30 gramos. ⁽⁴⁾

Es mantenida en su posición por la cápsula del tiroides que es una extensión de la aponeurosis cervical, posee tres ligamentos; uno medio, que se extiende de la laringe a la parte media del tiroides, y otros laterales, que van de los lóbulos laterales de la tráquea al cartílago cricoides. Los vasos tiroideos en conjunto con sus vainas también dan sostén de la vaina a la cápsula.

Está compuesta por el istmo y dos lóbulos. La porción caudal de la glándula corresponde al sexto anillo de la tráquea, a 2 centímetros por encima del esternón y el borde cefálico corresponde al borde inferior del cartílago tiroides.

La irrigación está dada por: (4,30)

- 2 arterias tiroideas superiores (ramas de la carótida externa) que proporcionan tres ramas al cuerpo tiroides: interna, externa y posterior.
- 2 arterias tiroideas inferiores (ramas de la subclavia) cada una de ellas proporciona tres ramas tiroideas: inferior, posterior y profunda.
- La arteria tiroidea media o tiroidea de Neubauer es inconstante (nace de la aorta o del tronco braquiocefálico).

El sistema venoso está dado alrededor de la glándula por el plexo tiroideo. Las venas que parten de éste se dividen en tres grupos: (4,30)

 Venas tiroideas superiores: corresponden a las arterias del mismo nombre y van a drenar directamente a la yugular interna drenando previamente al tronco tirolinguofacial.

- Venas tiroideas inferiores: nacen del borde inferior de la tiroides y van a las yugulares internas y al tronco braquiocefálico izquierdo.
- Venas tiroideas medias: drenan en la yugular interna.

Los linfáticos forman alrededor de la glándula un plexo peritiroideo. Los troncos que parten de él se dividen en:

- Linfáticos descendentes: drenan en ganglios situados delante de la tráquea y encima del timo.
- Linfáticos ascendentes: terminan en los ganglios prelaríngeos, y en parte (los laterales) en los ganglios laterales del cuello.

La inervación es de dos tipos:

- Simpática. Proceden de los plexos simpáticos. Rodean las arterias tiroideas superiores e inferiores (30)
- Parasimpática. Proviene de los nervios laríngeo superior y laríngeo recurrente, ambos procedentes del nervio vago (4)

Al examinar la glándula tiroides se debe palpar lisa y de consistencia firme. Se debe estimar el tamaño y buscar la presencia de nódulos. Cuando se encuentran nódulos se precisa su ubicación, tamaño, número y consistencia. Cuando la glándula está muy crecida, es posible que con la campana del estetoscopio se pueda escuchar un soplo suave debido al aumento de la vasculatura. (5)

2.2 CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

El cáncer tiroideo más común (90%) es el diferenciado que incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, los cuales presentan un excelente pronóstico. (2, 23, 24) El pronóstico del cáncer papilar es mejor que el de cáncer folicular sin embargo si se excluyen las variables de edad, extensión tumoral al momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia es comparable. (26)

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de tiroides según el Globocan tuvo una incidencia del 3.5% y mortalidad de 0.8% a nivel mundial en mujeres en el 2012. En el Instituto de Cancerología de Guatemala (INCAN) en el año 2014 el cáncer de tiroides tuvo una incidencia del 2.3% en el sexo femenino y 0.5% en el sexo masculino, ocupando la 5ta causa de cáncer en mujeres. Respecto a la mortalidad el cáncer de tiroides fue reportado en el 0.8%. (1, 32)

En el año 2002, en México se reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas y la relación entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año ocurrieron 460 muertes por cáncer tiroideo, para una tasa de mortalidad 0.4 por 100,000 habitantes. ⁽²⁾ En el año 2001 en México el cáncer diferenciado de tiroides ocupó el sexto lugar entre todas las neoplasias malignas en mujeres y el vigésimo tercer lugar en los hombres. ⁽²⁴⁾ En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 23,500 casos de cáncer diferenciado de tiroides. ⁽²³⁾

En Guatemala se realizó un estudio transversal cuya muestra eran 150 cadáveres admitidos a la morgue entre enero y marzo del 2000. Se les realizó tiroidectomía total encontrando que 17 glándulas mostraban características macroscópicas de la enfermedad, pero sólo 3 glándulas (1 femenino, 2 masculinos) mostraban evidencia microscópica de malignidad. Esto corresponde a una prevalencia del 2% (prevalencia en sexo femenino de 2.9% y masculino 1.7%). Se concluyó que la prevalencia de cáncer papilar de tiroides oculto es bajo comparado en los reportes de literatura. (28)

En México, el 85.6% de los casos de cáncer de tiroides ocurre en mujeres, para una relación de 5.9 a 1, mientras que la máxima frecuencia ocurre entre los 41 y 50 años y el 60% de los casos ocurren entre los 31 y 60 años. En cuanto a la histología el carcinoma papilar y sus variantes (Carcinoma papilar convencional, carcinoma papilar variante folicular y carcinoma papilar variantes de mal pronóstico) representan el 80.3%, mientras que el carcinoma folicular y sus variantes solo el 2.4%. (2)

2.4 DISEMINACIÓN NEOPLÁSICA

La agresividad local se manifiesta por extensión extratiroidea e infiltración de los tejidos adyacentes, entre los que se puede mencionar en orden decreciente de frecuencia, los músculos pre-tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, laringe, esófago y piel. Las

metástasis ganglionares son especialmente comunes en el cáncer papilar y particularmente entre los jóvenes. En la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México éstas son palpables al diagnóstico en 8.2% de los pacientes y ocurren con más frecuencia en los ganglios peritiroideos y luego en la cadena yugular profunda, en algunas ocasiones pueden afectarse los ganglios mediastinales. (2,26)

En el 70 a 80% de las disecciones radicales de cuello se encuentra metástasis ganglionares. Sin embargo este hallazgo tiene un impacto mínimo en la supervivencia, excepto cuando hay enfermedad ganglionar extensa bilateral o mediastínica. Las metástasis a distancia al momento de la presentación son raras pero presentan pronóstico menos favorable, se dan principalmente en pulmón, hueso, hígado y cerebro; en el carcinoma folicular rara vez hay metástasis ganglionares pero son más frecuentes las metástasis a distancia. En la experiencia del Instituto de Cancerología de México, el 7% de los pacientes con cáncer papilar se presentaron con metástasis a distancia. (2)

La multifocalidad no tiene influencia en el pronóstico de supervivencia. El pronóstico es más pobre tomando en cuenta el grado de diferenciación celular e invasión vascular. (26)

En cuanto a invasión histológica, cuando solo existe invasión capsular el 14% de los pacientes desarrolla metástasis a distancia, cuando solo los vasos están invadidos el 27% desarrolla metástasis, cuando hay invasión capsular y vascular, sube a 50%, y cuando los vasos capsulares, los vasos extratiroideos y los tejidos están invadidos, 75% desarrolla metástasis. El tamaño del tumor también tiene relación con el porcentaje de metástasis. En los tumores de menos de 2 cm, 17% desarrolla metástasis, en tumores de 2 a 4 cm, 32%; de 4 a 6 cm, 29% y en mayores de 6 cm, el 73% desarrolla metástasis. (2)

La recaída del cáncer diferenciado ocurre con más frecuencia en los cinco primeros años, aunque algunas recaídas ocurren aún después de 15 años. (2)

2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer diferenciado suele presentarse como un nódulo tiroideo asintomático. En raras ocasiones se presenta como adenopatías metastásicas cervicales, sin tumor primario evidente.

En el caso del crecimiento tiroideo (bocio), no es rara la presencia de múltiples nódulos, pero la presencia de un nódulo dominante, tomando en cuenta su tamaño y/o consistencia dura, sugiere malignidad asociada.

Los tumores localmente avanzados pueden cursar con disfonía, disfagia, disnea o esputo hemoptoico. La ausencia de disfonía no descarta afección del nervio laríngeo recurrente y la consecuente parálisis cordal. La lenta invasión y destrucción del nervio permite la compensación por la cuerda vocal contralateral, por lo que es necesario hacer laringoscopia en cualquier paciente con un tumor tiroideo.

Las manifestaciones secundarias a metástasis son raras. Las metástasis pulmonares radiográficamente suelen presentarse como infiltrado micro-nodular bilateral de predominio basal. En raras ocasiones hay dolor o deformidad ósea debido a metástasis óseas. (2)

2.6 EVALUACIÓN DE PACIENTE

Se define nódulo tiroideo a una lesión palpable y ultrasonográficamente distinta del tejido tiroideo adyacente. En algunas lesiones palpables pueden no existir anormalidades radiológicas, en dicho caso no se consideran nódulos tiroideos. (2,23) Los nódulos no palpables tienen el mismo riesgo de malignidad que aquellos palpables del mismo tamaño. Generalmente sólo los nódulos mayores de 1 cm deben de ser evaluados por el riesgo de malignidad, exceptuando los pacientes que cuentan con factores de riesgo. (23)

La laringoscopía debe ser practicada en todos los pacientes para evaluar movilidad cordal, ya que aunque haya parálisis cordal, no siempre hay disfonía.

Entre los factores de riesgo para cáncer de tiroides se pueden mencionar: antecedente de radiación en cabeza o cuello, historia familiar de cáncer tiroideo en parientes de primer grado, crecimiento rápido del nódulo y ronquera asociada. En la exploración física hay que buscar ganglios regionales aumentados de tamaño. (2,23)

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es el estudio por elección para la evaluación inicial del nódulo ya que es el más preciso y de menor costo. La sensibilidad, especificidad y seguridad diagnóstica de la BAAF rebasan el 90% (2,23)

El sistema BETHESDA se ha propuesto para clasificar los resultados de las BAAF; con este sistema se han disminuido los aspirados indeterminados a costa de un incremento de los aspirados benignos, sin incremento de los malignos, disminuyendo así el número de cirugías innecesarias. (33)

Sistema BETHESDA par	ra clasificarlas cito	ologías tiroideas (33)
CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	RIESGO DE	PROTOCOLO DE
	MALIGNIDAD	TRATAMIENTO
I. No diagnóstica o insatisfactoria	1 – 4 %	Repetir BAAF guiada por US
II. Benigna	0 – 3 %	Seguimiento clínico
III. Atipia de significado incierto o lesión	5 – 15 %	Repetir BAAF
folicular de significado indeterminado		
IV. Neoplasia folicular o sospechosa	15 – 30 %	Lobectomía
V. Sospechosa de malignidad	60 – 75 %	Lobectomía o tiroidectomía total
VI. Maligna	97 – 99 %	Tiroidectomía total

Se recomienda tratamiento quirúrgico en el caso de un quiste recurrente luego de haberse aspirado completamente, ya que el riesgo de malignidad subyacente se incrementa. Una lesión sólida que persiste luego de la aspiración de un quiste asociado también es sospechosa. Un aspirado indeterminado por la presencia de células foliculares o linfoides, puede significar adenoma o carcinoma folicular en el primer caso, y tiroiditis linfocítica o linfoma en el segundo.

(2) Si la BAAF reporta sospecha de carcinoma papilar o neoplasia de células de Hürtle se recomienda lobectomía o tiroidectomía total. (23)

El ultrasonido es muy útil en: 1) La evaluación de una glándula difícil de palpar debido a un cuello corto y grueso; 2) En la evaluación del cuello documentando adenopatías sospechosas (20 al 31% de los casos); 3) En guiar biopsias de lesiones primarias o ganglionares ⁽²⁾, adenopatía cervical (20% al 31% de los casos) ⁽²³⁾ y 4) Para medir lesiones que se someterán a observación o supresión hormonal (un crecimiento del 20% en su diámetro en 6 a 18 meses se considera sospechoso de malignidad).

Los datos ultrasonográficos de nódulo tiroideo que sugieren malignidad según la 26ª reunión anual de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) del 2005 son: nódulo hipoecoico/ heterogéneo, bordes irregulares, microcalcificaciones sin sombra posterior, mayor diámetro de altura que de ancho, un quiste con paredes gruesas e invasión a tejidos vecinos. (28)

Los ganglios sospechosos son mayores de 10 a 15 mm de diámetro, tienden a ser esféricos, hipoecoicos y carecen de hilio ecogénico. Las áreas quísticas o con microcalcificaciones son altamente sugestivas de malignidad.

La placa simple de tórax puede documentar lesiones metastásicas.

La tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear del cuello y el mediastino superior se indican cuando existen lesiones primarias grandes, cuando la lesión se introduce al estrecho superior del tórax, cuando existen adenopatías palpables voluminosas o sospecha de invasión local y para evaluar la resecabilidad de recaídas locales o regionales. La tomografía es más accesible y de menor costo en relación a la resonancia magnética. Si los datos clínicos o tomográficos sugieren invasión traqueal, se indica la broncoscopia.

Se ha propuesto realizar pruebas rutinarias de calcitonina en pacientes con nódulos tiroideos, especialmente si existe antecedente familiar de cáncer tiroideo o una citología sugestiva o compatible con cáncer medular. Esto se asocia a diagnóstico temprano de cáncer medular, cirugías completas y mayor supervivencia.

Las pruebas de función tiroidea son poco útiles en el diagnóstico de malignidad, sin embargo una TSH elevada sugiere benignidad. La tiroglobulina preoperatoria es inútil, ya que es insensible e inespecífica de malignidad.

2.7 FACTORES PRONÓSTICOS

La edad es el factor pronóstico más importante. El pronóstico del carcinoma diferenciado es mejor en pacientes menores de 40 años sin extensión extracapsular o invasión vascular. Después de 40 a 45 años se incrementa significativamente la agresividad local y la capacidad metastásica a distancia, implicando así mayor mortalidad. (2,6)

Entre otros factores pronósticos se puede mencionar el tipo histológico considerando que la supervivencia de los carcinomas papilares a los 10 años está entre el 80 y 95 %, en los foliculares entre el 65 y 85 %, en los carcinomas medulares y anaplásicos rara vez tienen supervivencias a mas de 2 años. El sexo no tiene mucha relevancia aunque la mortalidad global es levemente mayor en hombres. Otro factor a considerar es el estadio local ya que la mortalidad de los tumores menores de 2 cm es casi nula y aumenta progresivamente según la afectación de la cápsula ganglionar. (29)

En un estudio publicado por la Asociación Americana de Cirugía (ACS) en 1992, se investigaron los factores pronósticos y el manejo de 108 pacientes (68 mujeres, 40 hombres) con metástasis por cáncer de tiroides. El 28% (30 pacientes) tuvo recurrencia, asociada a invasión tumoral primaria (vascular, linfática, nerviosa o muscular), edad y sexo de paciente (menor período libre de enfermedad en pacientes masculinos > 45 años), así como la presencia de nódulos mediastínicos metastásicos. La tasa de supervivencia a los 5 y 10 años era de 76% y 72% respectivamente en un seguimiento de 86 meses. La comparación de recurrencia y tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides con nódulos metastásicos positivos o negativos durante el mismo período de 10 años no mostró diferencia estadísticamente significativa. A pesar de que la presencia de metástasis nodular no parece afectar el pronóstico, los subgrupos de alto riesgo se han beneficiado con terapéutica más agresiva. (7)

Otro estudio publicado por la AJS en 1992 de 931 pacientes (630 mujeres, 301 hombres) con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (731 con cáncer papilar y 200 cáncer folicular) concluyó que los factores pronósticos adversos fueron: edad mayor de 45 años, histología folicular, extensión extratiroidea, tamaño mayor de 4 cms y presencia de metástasis a distancia. (10)

2.7.1 Factores de riesgo y supervivencia

La concentración elevada de tiroglobulina sérica tiene una correlación alta con la recidiva del tumor cuando se encuentra en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado durante las evaluaciones postoperatorias. Los índices de tiroglobulina son más sensibles cuando los pacientes tienen hipotiroidismo y concentración sérica elevada de la hormona estimulante de la tiroides.

La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con cáncer papilar se relaciona con un alto porcentaje de recidiva local y metástasis a distancia. La expresión del gen de supresión tumoral p53, también se relaciona con un pronóstico adverso en los pacientes con cáncer de tiroides.

2.8 SISTEMAS PRONÓSTICOS

De acuerdo con el sistema de AMES los pacientes en el grupo de riesgo bajo tienen una mortalidad de 2%, mientras que el grupo de riesgo alto tiene una mortalidad de 46%. (2)

Clasificación pronóstica AMES

(Edad, metástasis, extensión, tamaño por sus siglas en inglés)

- Grupo de bajo riesgo

- a. Todos los pacientes hombres menores de 41 años y mujeres menores de 51 años, sin metástasis a distancia.
- b. Los pacientes mayores sin metástasis a distancia y:
 - 1. Cáncer intratiroideo papilar o invasión capsular menor por carcinoma folicular
 - 2. Tumor primario menor de 5 cm.

- Grupo de alto riesgo

- a. Todos los pacientes con metástasis a distancia.
- b. Los pacientes mayores con:
 - 1. Cáncer papilar extratiroideo o invasión capsular mayor por carcinoma papilar
- 2. Tumores primarios de 5 cm de diámetro o > sin importar la extensión de la enfermedad

Tomado de "Cáncer diferenciado de la tiroides: Aspectos generales Granados et al, Cancerología (2009); 4: 65-71" (2)

2.9 CLASIFICACIÓN CÁNCER DE TIROIDES

El sistema TNM ha tenido múltiples actualizaciones, la última en 2010. Los términos resecable e irresecable se reemplazaron por "moderadamente avanzado" y "muy avanzado".

2.9.1 Sistema de estadificación TNM del AJCC

TX	No se puede evaluar un tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	El tumor mide ≤2 cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.
T1a	El tumor mide ≤1 cm y se limita a la tiroides.
T1b	El tumor mide >1 cm, pero ≤2 cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.
T2	El tumor mide >2 cm, pero ≤4 cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.
Т3	El tumor mide >4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación
	mínima fuera de la tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo
	esternotiroideo o tejido blando peritiroideo).
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada.
	El tumor es de cualquier tamaño y se extiende fuera de la cápsula tiroidea hasta
	invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio
	laríngeo recurrente
T4b	Enfermedad muy avanzada
	El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos
	mediastinales
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis hasta Nivel IV (pretraqueal, paratraqueal, y prelaríngeo/ ganglio
	delfiano).
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales
	(niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos
	superiores (Nivel VII).
MO	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia
L	

Tomado de AJCC: Thyroid. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87–96

2.9.2 Estadíos TNM

ESTADÍO	Т	N	M
Papilar o folicular (di	ferenciado)		
< 45 AÑOS			
I	Cualquier T	Cualquier N	MO
11	Cualquier T	Cualquier N	M1
45 AÑOS O MÁS	-		
1	T1	N0	MO
II	T2	N0	MO
III	T3	N0	MO
	T1	N1a	MO
	T2	N1a	MO
	Т3	N1a	MO
IVa	T4a	N0	MO
	T4a	N1a	MO
	T1	N1b	MO
	T2	N1b	MO
	Т3	N1b	MO
	T4a	N1b	MO
IVb	T4b	Cualquier N	MO
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tomado de AJCC: Thyroid. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87–96

2.9.3 Supervivencia de Cáncer de Tiroides

	Cáncer papilar de tiroides
Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
I	Casi 100%
II	Casi 100%
Ш	93%
IV	51%
Cáncer folicula	ar de tiroides
Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
I	Casi 100%
II	Casi 100%
III	71%
IV	50%

Tomado de American Cancer Society 2013

2.10 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER TIROIDEO BIEN DIFERENCIADO

El tratamiento de las neoplasias malignas del tiroides es quirúrgico, pero muy controvertido en los carcinomas diferenciados de origen papilar y folicular debido a que la mayoría de los pacientes evolucionan muy bien, y viven décadas. ⁽³⁾ La meta de la cirugía incluye dar un diagnóstico después de obtener una BAAF no diagnóstica o indeterminada, remover cáncer tiroideo, estadiaje y preparación para ablación con yodo radioactivo. ⁽²³⁾

Las opciones quirúrgicas para cáncer de tiroides son: (2, 3, 23,26)

Lobectomía:

- 1. Carcinomas pequeños (<1 cm), bajo riesgo, aislados, carcinoma papilar intratiroideos
- 2. Ausencia de metástasis cervical ganglionar
- 3. Carcinoma folicular < 1 cm con mínima invasión capsular
- 4. Para pacientes con nódulo solitario indeterminado en que se prefiere procedimiento quirúrgico limitado.

- Tiroidectomía sub total o casi total: se reseca todo el tejido tiroideo macroscópicamente visible dejando únicamente 1 gramo de tejido adyacente a la inserción del nervio laríngeo recurrente en el músculo cricotiroideo
- Tiroidectomía total: se reseca todo el tejido tiroideo visible. Se recomienda en:
 - Pacientes con tumores grandes (mayor 4 cms) por un riesgo aumentado de malignidad
 - 2. Casos en que la biopsia reporta sospecha de carcinoma papilar
 - 3. Parientes de primer grado con carcinoma tiroideo
 - 4. Historia de exposición a radiación
 - 5. Pacientes con enfermedad nodular bilateral y que desean evitar reintervención
 - 6. Carcinoma primario es mayor de 1 a 1.5 cms
 - 7. Nódulos tiroideos contralaterales
 - 8. Metástasis regional o a distancia
 - Multifocalidad
 - 10. Extensión extratiroidea
 - 11. Carcinoma folicular con invasión vascular

Estos tumores diferenciados recurren hasta en un 35 %, de los cuales un tercio lo hace a los 10 años del tratamiento inicial, por lo que el seguimiento es de por vida esencialmente. (3) Los pacientes mayores de 45 años tienen mayor porcentaje de recurrencia. (23)

La extensión de la primera cirugía puede mejorar la supervivencia en pacientes de alto riesgo. La recurrencia es reducida por una casi total o tiroidectomía total incluso en pacientes con bajo riesgo. (23) La supervivencia en la tiroidectomía total y lobectomía puede ser similar; la diferencia entre ellas está en el porcentaje de complicaciones quirúrgicas y de recidivas locales. (3)

La tiroidectomía total en el carcinoma diferenciado se recomienda debido a la elevada incidencia de complicaciones multifocales de ambos lóbulos glandulares y ante la posibilidad que células residuales se diferencien a un cáncer anaplásico. (3) Se completa a tiroidectomía cuando se realiza diagnóstico de malignidad después de una lobectomía en una biopsia indeterminada o no diagnóstica. Algunos pacientes con malignidad pueden requerir completar tiroidectomía para proveer resección completa de una enfermedad multicéntrica y permitir terapia con yodo radioactivo. (23)

En un estudio retrospectivo realizado en la Universidad Católica de Chile en el 2005, en un período de 12 años, reportó que el microcarcinoma de tiroides fue unifocal en 80 casos (69%) y multifocal en 36 casos (31%). Dado el elevado porcentaje de multifocalidad y compromiso local o regional se justifica realizar una tiroidectomía total; y en los casos de multifocalidad, compromiso ganglionar, invasión capsular o vascular, asociar terapia ablativa con radioyodo (por el riesgo de dejar tejido tumoral en el lóbulo contralateral). Cuando se realiza únicamente lobectomía hay mayor recurrencia tumoral, aumenta el riesgo de crecimiento nodular benigno y se complica el seguimiento mediante el uso de tiroglobulina. (16)

Un estudio realizado en Estados Unidos de 1985 a 1995 con 53,856 pacientes con diagnóstico de carcinoma de tiroides reportó una supervivencia a 10 años de cáncer papilar, folicular, células Hürthle, medular y anaplásico del 93%, 85%, 76%, 75% y 14% respectivamente. El procedimiento mayormente realizado en pacientes con neoplasia papilar y folicular en este estudio fue una tiroidectomía total y el 38% de esos pacientes recibió terapia adyuvante con yodo 131. (11)

Annals of Surgery publicó un estudio en el 2007 de 52,173 pacientes del National Cancer Center Data Base (NCDB); de ellos, 43,227 (82.9%) se les realizó tiroidectomía total y 8,946 (17.1%) lobectomía. En el cáncer de tiroides papilar de 1 cm o más, la lobectomía tuvo mayor riesgo de recidiva y muerte (P = 0,04 y P = 0,009, respectivamente). En este estudio, la tiroidectomía total repercutió en una disminución de las tasas de recidiva y mejoría en la supervivencia de pacientes con cáncer de tiroides papilar de 1 cm o más en comparación con la lobectomía. (18)

La meta del yodo radioactivo es destruir tejido tiroideo residual, luego de la tiroidectomía total, a fin de disminuir el riesgo de recurrencia locorregional ⁽²³⁾, mejorar la especificidad de la tiroglobulina, que permite la detección de la enfermedad persistente pero ésta se ve afectada por tejido tiroideo residual normal. ⁽³⁾ Los pacientes que se benefician de este tratamiento son aquellos con tumores grandes (> o igual a 1.5 cms) o con enfermedad residual después de cirugía, los pacientes de riesgo bajo no evidencian beneficio. ⁽²³⁾

La lobectomía tiroidea por si sola puede ser un tratamiento adecuado para los carcinomas intratiroideos papilares pequeños (<1 cm), unifocales de riesgo bajo, en ausencia de radiación previa a la cabeza y el cuello o metástasis cervical o nodal con compromiso clínico. Esta cirugía se relaciona con una menor incidencia de complicaciones, pero aproximadamente entre 5 y

10% de los pacientes presentan recidiva en la tiroides después de la lobectomía. Cuando hay un lóbulo residual, se utiliza I131 como tratamiento ablativo. Durante el tratamiento quirúrgico se debe realizar biopsia de los ganglios linfáticos regionales anormales. El compromiso ganglionar evidente debe eliminarse durante la operación inicial, pero se puede realizar una extirpación selectiva de los ganglios, por lo general, sin necesidad de efectuar la disección radical del cuello. Esto resulta en una disminución de la tasa de recidiva, pero no ha logrado mostrar que mejore la supervivencia.

Después del procedimiento quirúrgico, si se hizo una tiroidectomía total o casi total, se debe iniciar triyodotironina (T3), la dosis normal del adulto es T3 20 mgs tds (total dissolved solids). Este medicamente debe detenerse dos semanas previas a yodoterapia por remanente tiroideo o scan de yodo. (26) Algunos estudios mostraron una reducción de la frecuencia de las recidivas cuando se suprime TSH. (23)

El calcio sérico se debe realizar 24 horas después de la cirugía, se debe solicitar tiroglobulina postoperatoria en no menos de 6 semanas. (26)

El yodo radioactivo se puede administrar con uno de los dos métodos de estimulación de la tirotropina: retiro de la hormona tiroidea o la tirotropina recombinante humana (rhTSH). La rhTSH mantiene la calidad de vida y reduce la dosis de radiación que se administra al cuerpo en comparación con el retiro de la hormona tiroidea. En pacientes con microcarcinoma de tiroides papilar (tumores <10 mm), son considerados de riesgo bajo, tienen un pronóstico excelente cuando reciben tratamiento quirúrgico y el tratamiento adicional con I131 no mejora este pronóstico.

No resulta clara la función del yodo radioactivo en pacientes de riesgo bajo ya que no se ha logrado mostrar los beneficios de la supervivencia sin enfermedad o la supervivencia general.

En un estudio del French Thyroid Cancer Registry donde se evaluaron a 1,298 pacientes con cáncer folicular o papilar de riesgo bajo, 911 pacientes recibieron yodo radioactivo después de la operación y 387 no. Se dio seguimiento por de 10,3 años sin encontrar diferencia en supervivencia sin enfermedad o supervivencia en general en cuanto al uso de yodo radioactivo.

En cuanto a la indicación de la linfadenectomía, se debe de tomar en cuenta la diferencia entre pacientes de alto y bajo riesgo. En estos últimos, la supervivencia no cambia con la realización de linfadenectomía profiláctica. En pacientes de alto riesgo (adenopatías metastásicas, tumor

primario que invade la cápsula y mayores de 60 años) la extensión de la linfadenectomía es un tema controvertido, algunos autores recomiendan un vaciamiento cervical radical modificado por haber demostrado un aumento de la supervivencia con esta técnica. (19)

Si transoperastoriamente se evidencia adenopatía palpable en el nivel VI, se debe realizar disección de dicho nivel. Cuando hay adenopatía clínicamente sospechosa preoperatoriamente o se encuentra transoperatoriamente en el cuello afectado y es confirmado por biopsia con aguja o biopsia por congelación, se realiza una disección selectiva de cuello preservando el nervio accesorio, músculo esternocleidomastoideo y vena yugular interna. (26)

El vaciamiento cervical radical modificado bilateral se puede realizar en casos con alto riesgo de metástasis ganglionares contralaterales como: tumor primario de gran tamaño o cercano al istmo tiroideo, extensión extracapsular, invasión de tejidos vecinos o presencia de linfadenopatías de gran tamaño. (19)

En el caso de microcarcinoma papilar con adenopatías patológicas clínicas o radiológicas en el momento del diagnóstico, se recomienda vaciamiento cervical radical modificado, ya que ha demostrado disminuir el número de recidivas a nivel cervical, y aún así después de dicho tratamiento se documentó un 16.7% de recidivas ganglionares. Esto sugiere que los pacientes con adenopatías palpables tienen un alto riesgo de recurrencia nodal independientemente del tamaño del carcinoma primario, por lo que el vaciamiento cervical debería guiarse por los mismos criterios. En los microcarcinomas papilares tiroideos sin adenopatías palpables no hay evidencia de disminución de recidivas al realizar linfadenectomía cervical profiláctica. (19)

2.11 COMPLICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El nervio laríngeo recurrente debe ser identificado y preservado, el daño permanente a este nervio debe ser menos del 5%, las lesiones bilaterales es extremadamente rara, el riesgo de lesión es mayor después de una reintervención. Cuando en los estudios preoperatorios las cuerdas vocales no revelan signos de invasión del nervio laríngeo recurrente, se debe disecar el tumor del nervio; sin embargo cuando sí está involucrado de forma unilateral con enfermedad extratiroidea extensa, el nervio se debe resecar para alcanzar un procedimiento curativo. Si no se puede remover el tumor entero sin dañar ambos nervios laríngeos recurrentes se puede dejar pequeña cantidad de tumor para proteger los nervios y

posteriormente ser tratado con yodo radioactivo y supresión de TSH con levotiroxina con o sin radioterapia. (26)

Se debe preservar la rama externa del nervio laríngeo superior al ligar los vasos tiroideos superiores en la cápsula de la glándula. Las glándulas paratiroides deben ser identificadas y preservadas. Si su irrigación es comprometida, la glándula/s debe extirparse y reimplantarse en el músculo. La disección de nódulos linfáticos del compartimento central (nivel VI) es asociada con aumento postoperatorio de hipoparatiroidismo. (26)

La complicación más frecuente tras la tiroidectomía total es la hipocalcemia, la transitoria ocurre en 6.9 a 46% y el hipoparatiroidismo definitivo en el 0.4 a 33% de las tiroidectomías totales. Entre otras complicaciones que se pueden mencionar se encuentran hematoma e infección de herida operatoria con una incidencia de 0.4 a 4.33% y 1 a 2% respectivamente. (31)

En un estudio de tesis comparativo realizado en el Instituto de Cancerología de Guatemala documentaron 11.66% casos de hipoparatiroidismo permanente que se asociaron a tumores grandes (todos mayores de 4 cm), disecciones ganglionares (57.1%) y mayor edad (85.7% > 45 años) y 36.66% presentaron hipocalcemia transitoria.⁽³¹⁾

2.12 RADIOTERAPIA CON YODO RADIACTIVO

La terapia con yodo radiactivo mejora la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer tiroideo papilar o folicular metastásico. ^(8,23) La terapia con yodo radiactivo no se puede usar para tratar los carcinomas tiroideos anaplásicos (indiferenciados) ni los medulares, ya que estos tipos de cáncer no absorben el yodo. ⁽⁸⁾

Radioterapia ablativa con yodo se ha utilizado para eliminar tejido tiroideo normal, puede facilitar monitoreo para carcinoma tiroideo persistente o recurrente. (25) Esta terapia está recomendada para pacientes con cáncer estadío III y IV, todos los pacientes en estadío II menores de 45 años y la mayoría mayores de 45 años, pacientes seleccionados en estadío I especialmente con enfermedad multifocal, metástasis ganglionar, invasión extratiroidea o vascular e histología más agresivos. (23, 25)

Para que la terapia con yodo radiactivo sea más eficaz, los pacientes tienen que tener niveles altos de hormona estimulante de tiroides (TSH o tirotropina) ya que ésta estimula el tejido de la tiroides (y las células cancerosas) para absorber el yodo radiactivo. Si se realizó

tiroidectomía, una manera de aumentar los niveles de TSH consiste en no tomar pastillas de hormona tiroidea por varias semanas. Esto provoca hipotiroidismo y aumento de TSH secundariamente. Otra manera de aumentar los niveles de TSH antes de la terapia con yodo radioactivo, consiste en administrar una forma inyectable de tirotropina (Thyrogen®), lo que puede hacer innecesario suspender el reemplazo de hormona tiroidea por un período de tiempo prolongado. Este medicamento se administra diariamente por 2 días, administrando yodo radioactivo al tercer día. (8)

Una ablación exitosa se define como ausencia o captación de yodo en un scan, actividades entre 30 y 100 mCi de yodo muestran niveles de éxito. (23)

2.12.1 Recomendaciones previo a terapia yodo radioactivo (26)

- Dieta baja en yodo 2 semanas previas, otras sustancias con exceso de yodo deben ser eliminadas (tomografía reciente con medio de contraste).
- Si se puede administrar yodo radioactivo de 3 a 4 semanas post tiroidectomía, no es necesario hormona tiroidea en ese período. Esto permite que la TSH se eleve >30 mIU/L al momento de la terapia. Si el período de inicio de la terapia es mayor de ese tiempo debe de iniciarse T3 20 mgs tds después de la cirugía y no administrarlo 2 semanas antes de la terapia.
- Si hay duda acerca de la completación de la cirugía, se puede realizar estudio pre ablación para evaluar el tamaño remanente de tejido tiroideo. Si el remanente es muy grande se debe considerar otra cirugía previo a yodoterapia.
- Debe descartarse embarazo
- Lactancia materna debe descontinuarse de 4 a 8 semanas posteriores a la terapia
- En pacientes masculinos que recibirán más de dos dosis altas de yodoterapia se puede considerar conservar muestra de esperma.

2.12.2 Complicaciones secundarias a terapia con yodo radioactivo (26)

- Boca seca y anormalidad en papilas gustativas
- Sialadenitis y disfunción de glándula lagrimal
- Incidencia de leukemia y neoplasias secundarias es baja, aproximadamente 0.5% de todos los pacientes. El riesgo de leucemia aumenta con dosis acumulativas (mayores de 18.5 GBq) y con el uso de radioterapia adicional.

- Pacientes con dosis acumulativas altas de yodo pueden desarrollar otras neoplasias (como vesicales, colorrectales, mama y glándulas salivales).
- Fibrosis por radiación puede ocurrir en pacientes con enfermedad metastásica pulmonar y que ha recibido dosis repetidas de yodo.
- Riesgo aumentado de aborto puede persistir incluso 1 año después de terapia ablativa con yodo.
- Infertilidad en hombres.

2.13 RADIOTERAPIA

Es raramente indicada en cáncer diferenciado de tiroides. Entre sus indicaciones podemos mencionar: (26)

2.13.1 Radioterapia adyuvante:

- Evidencia de invasión local del tumor, con sospecha de enfermedad micro o macroscópica residual significativa, particularmente si el tumor residual no puede concentrar cantidades suficientes de yodo.
- Pacientes con enfermedad T4 mayores de 60 años con extensión extranodular

2.13.2 Radioterapia como tratamiento primario:

- Tumores irresecables que no concentran yodo
- Tumores irresecables en conjunto con yodoterapia

2.14 INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

Este medicamento está compuesto por moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Cuando el receptor de membrana recibe la señal desde el exterior, experimenta un cambio en su parte o dominio intracelular que activa una reacción enzimática. En muchos casos la reacción enzimática asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo llamado tirosina quinasa que permite la interacción entre proteínas y hace que una proteína active o inactive a otra haciéndola pasar de un estado de reposo a otro de actividad o viceversa. Los fármacos dirigidos a impedir esta reacción tirosina quinasa, con actividad en algunos tumores que son

particularmente dependientes de este proceso enzimático, son los llamados inhibidores de la tirosina quinasa. (21)

Estos medicamentos pueden ayudar a tratar las células cancerosas de la tiroides con mutaciones en ciertos genes, tal como BRAF y RET/PTC. Actualmente se están estudiando medicamentos que atacan a las células con los cambios en el gen BRAF, tal como vemurafenib , dabrafenib, y selumetinib, en cánceres de tiroides con este cambio genético. (20)

En un estudio comprobaron que al administrar selumetinib a los pacientes con cánceres de tiroides que dejaron de responder al tratamiento con yodo radiactivo (RAI) ayudó a que los tumores de algunos pacientes respondieran nuevamente al tratamiento con RAI, en pacientes con mutaciones BRAF y NRAS. Otros inhibidores de tirosina quinasa incluyen sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®), pazopanib (Votrient®), cabozantinib (Cometriq), motesanib (AMG 706), axitinib (Inlyta®) y vandetanib (Caprelsa®). (20)

Para el cáncer papilar y folicular se está utilizando el sorafenib y lenvatinib y para el cáncer medular el vandetanib (primer fármaco aprobado para el tratamiento de cáncer medular de tiroides agresivo no operable), cabozantinib y sunitinib. (22)

El vandetanib puede bloquear la activación de los receptores de membrana presentes tanto en la célula tumoral (RET) como en los vasos sanguíneos irrigan al tumor (VEGFR y PDGFR). El cabozantinib actúa bloqueando factores de crecimiento endotelial (VEGFR y PDGFR), el RET y un receptor muy relacionado con los procesos oncológicos y receptor del factor de crecimiento hepatocítico, denominado c-MET. El sunitinib inhibe la la actividad tirosina cinasa de tres tipos de receptores de membrana, especialmente del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR). (22)

La mayoría de estos medicamentos se encuentran en estudios fase III por lo que aún no se cuentan con resultados a largo plazo.

2.15. CÁNCER DE TIROIDES RECIDIVANTE

Aproximadamente entre 10 y 30% de los pacientes presentarán recidiva o metástasis después del tratamiento inicial. El sitio más común de metástasis a distancia es el pulmón y hueso ⁽²⁶⁾. En una serie de 289 pacientes que tuvieron una recaída después de la cirugía inicial, 16% murió de cáncer en una mediana de 5 años después de la recidiva. ⁽¹⁵⁾

El pronóstico de los pacientes con recidivas clínicamente detectables suele ser precario, sin importar el tipo de célula. Sin embargo, aquellos pacientes cuyo cáncer recurre en forma de tumor local o regional que se detecta solamente mediante exploración por I131 tienen mejor pronóstico. La selección de tratamiento adicional depende de factores como el tipo de célula, la absorción del I131, tratamientos previos, ubicación de la recidiva y consideraciones individuales del paciente. La cirugía, acompañada de ablación con I131 o sin ella, puede resultar útil en el control de recidivas locales, metástasis de ganglios regionales o en ocasiones, metástasis localizadas en otros sitios. (15,26) Aproximadamente 50% de los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico por tumores recidivantes pueden sobrevivir sin enfermedad con una segunda operación. Las recidivas locales y regionales que se detectan mediante exploración por I131 y que no se manifiestan clínicamente, pueden tratarse con ablación valiéndose de I131 y tienen un pronóstico excelente. (15)

Es posible que hasta un 25% de las recidivas y metástasis de cáncer bien diferenciado de tiroides no muestren absorción de I131. Cuando la enfermedad recidivante no concentra el I131, la radioterapia de haz externo o intraoperatoria puede ser útil para controlar los síntomas relacionados con las recidivas locales de tumor (15,26). La quimioterapia sistémica puede ser una opción terapéutica sin embargo produce respuestas objetivas ocasionales y generalmente de corta duración.

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

3.1.1 Evaluar las tendencias en el manejo de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado tratados en INCAN.

3.2 ESPECÍFICOS

- **3.2.1** Establecer el cambio de los principales estudios diagnósticos solicitados a los pacientes del período 2000 a 2005 y compararlo con el período 2010 a 2014.
- 3.2.2 Indicar si existe algún cambio en el manejo de los pacientes tratados del período 2000 a 2005 a los tratados en 2010 a 2014.
- **3.2.3** Evaluar tendencias en supervivencias y periodos libres de enfermedad a un mínimo de 3 años de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado tratados en INCAN.
- **3.2.4** Identificar las características demográficas de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado tratados en INCAN.
- **3.2.5** Determinar las características del tumor (histología, crecimiento extracapsular, tamaño, metástasis) asociadas con el pronóstico del cáncer de tiroides.
- **3.2.6** Describir las complicaciones presentadas en relación al tratamiento médico quirúrgico.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Investigación descriptiva transversal retroprospectiva

4.2 POBLACIÓN

- 4.2.1 Población: Pacientes con cáncer de tiroides tratados en el Instituto de Cancerología.
- **4.2.2 Muestra:** Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides **bien diferenciado** tratados en el Instituto de Cancerología del 2000 a 2005 y 2010 a 2014.

4.3 UNIDAD DE ANÁLISIS

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

4.4.1 Criterios de inclusión:

4.4.1.1 Criterios de inclusión de expedientes clínicos

• Expedientes clínicos que se encuentren completos: Ingreso, patología, nota operatoria

4.4.1.2 Criterios de inclusión de pacientes

• Paciente con cáncer de tiroides bien diferenciado tratado en Instituto de Cancerología

4.4.2 Criterios de exclusión:

4.4.2.1 Criterios de exclusión de expedientes clínicos

- Expedientes clínicos extraviados
- Pacientes con carcinoma desdiferenciados o anaplásicos

4.5 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

ualUs # I			• Todotelabla	aumenta la posibilidad de	
recolección			✓ Quimioterapia	ninistra después o	ADYUVANTE/
Boleta	Nominal	Cualitativa	✓ Radioterapia	Terapia adyuvante es la que	* TERAPIA
			✓ Antecedente familiar	otro problema de salud.	
			radiación	una enfermedad o cualquier	
datos # 1			✓ Antecedente de	de una persona de contraer	
recolección			√ Género	aumenta las probabilidades	RIESGO
Boleta	Nominal	Cualitativa	✓ Edad	Circunstancia o situación que	* FACTOR DE
datos # 1				hombre de una mujer.	
recolección			Femenino	sexuales que distinguen a un	
Boleta	Nominal	Cualitativa	Masculino	Conjunto de características	SEXO
				determinado.	
datos # 1				hasta un momento	
recolección	Discreta			persona desde su nacimiento	
Boleta	Razón	Cuantitativa	Años y meses	Tiempo que ha vivido una	EDAD
			- Carcinoma folicular		
datos #1			- Carcinoma papilar	características histológicas	DIFERENCIADO
recolección			diferenciado	clasificado según	TIROIDES BIEN
Boleta	Nominal	Cualitativa	✓ Carcinoma	Tumor tiroideo maligno	* CÁNCER DE
		VARIABLE	OPERACIONAL		
INSTRUMENTO	ESCALA	TIPO DE	DEFINICION	DEFINICION CONCEPTUAL	VARIABLE

	supervivencia prolongada sin					
	recurrencia.					
	Terapia neoadyuvante es la					
	que se administra antes de la					
	terapia principal.					
❖ SOBREVIDA	Tiempo después del	✓ A 5 años	Cuantitativa	Razón	Boleta	qe
	tratamiento en el que una			discreta	recolección	de
	persona con cáncer vive,				datos # 1	
	excluyendo todas las otras					
	causas de muerte, que no					
	sean cáncer.					
* RECURRENCIA	Cáncer que regresa después		Cuantitativa	Razón	Boleta	de
	de un periodo de tiempo en el			discreta	recolección	de
	cual no se detectaba.				datos # 1	
	Recurrencia Local significa					
	que el cáncer ha regresado al					
	mismo lugar de donde se					
	originó. Recurrencia Regional					
	se refiere al cáncer que ha					
	regresado después del					
	tratamiento, a los ganglios					
	linfáticos cerca del sitio de					
	origen del cáncer.					
	Recurrencia a distancia es					

				linfovascular		
				✓ Permeación		
	datos # 1			✓ Infiltración capsular	pieza quirúrgica	
de	recolección			✓ Estado ganglionar	del tejido estudiado de la	
de	Boleta	Nominal	Cualitativa	✓ Subtipo histológico	Estructura y características	HISTOLOGÍA
					misma.	
					hasta la recurrencia de la	
					y analítica de la enfermedad	
	datos # 1				evidencia clínica, radiológica	
de	recolección				desde la desaparición de la	DE ENFERMEDAD
de	Boleta	Razón	Cuantitativa	•	Valora el tiempo transcurrido	❖ PERÍODO LIBRE
					otras partes del cuerpo	
					después del tratamiento a	
					cuando el cáncer se disemina	

4.6 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE INFORMACION

4.6.1 Técnica

Se revisarán los libros de registro del departamento de Patología donde se extraerán los nombres y registros de los pacientes con carcinoma de tiroides bien diferenciado.

4.6.2 Procedimiento

Al obtener el expediente clínico de los pacientes de la muestra a estudio, se llenará la boleta de recolección de datos con las variables a estudiar.

4.6.3 Instrumento:

Boleta de recolección de datos que cual reúne la información seleccionada de acuerdo a los objetivos planteados al inicio de la investigación.

4.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.7.1 Procesamiento:

La información obtenida por medio de la hoja de recolección de datos será tabulada por medio de Epi Info donde se creó la base de datos y se obtuvieron las tablas para su análisis subsiguiente.

4.7.2 Análisis de datos:

Las variables nominales fueron descritas con porcentajes y serán analizadas por chi cuadrado.

4.8 ALCANCES Y LIMITACIONES

4.8.1 Alcances:

- La información generada en este estudio permitirá conocer las tendencias en el manejo (estudios diagnósticos y tratamiento quirúrgico) de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto de Cancerología.
- Este estudio puede continuarse realizando por mayor límite de tiempo para evaluar supervivencias más prolongadas y elaborar guías propias en base a los datos recabados.

4.8.2 Limitaciones:

 Debido al pobre seguimiento clínico de los pacientes no se pudo determinar la sobrevida global de toda la muestra.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Cada persona que se incluyó fue anónima (únicamente se utilizó número de afiliación).
 Por tanto este tipo de estudio se clasifica en Categoría I (sin riesgo), ya que no se tuvo contacto con el paciente.
- Además ésta investigación siguió los principios éticos de respeto por las personas, beneficencia y justicia para salvaguardar la integridad de la persona, sin poner en riesgo su integridad física.

V. RESULTADOS

Se encontraron un total de 289 casos de los cuales 263 (91%) corresponden al género femenino y 26 (9%) al género masculino. Del primer período de tiempo (2000 a 2005) se recabaron 97 casos y del segundo tiempo (2010 a 2014) 192 casos. No existe mucha diferencia entre ambos períodos en cuanto a la distribución etárea. Sin embargo, llama la atención que el porcentaje de hombres aumento de 6.2% a 10.4%; y entre los hombres, el porcentaje de pacientes menores de 45 años subió de 16.7% a 40% entre ambos períodos.

TABLA No. 1

Género y edad de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en ambos períodos de tiempo estudiados

Edad	Femenino	n (%)	Masculino n (%)		Total
	2000 – 2005	2010 – 2014	2000 – 2005	2010 – 2014	
	6	17		1	24
< 25 años	(6.59%)	(9.88%)	0	(5%)	(8.30%)
26 a 45	31	53	1	7	92
años	(34.06%)	(30.81%)	(16.67%)	(35%)	(31.83%)
46 a 65	38	82	4	10	134
años	(41.75%)	(47.68%)	(66.67%)	(50%)	(46.37%)
	16	20	1	2	39
> 65 años	(17.58%)	(11.62%)	(16.67%)	(10%)	(13.49%)
Total	91	172	6	20	289

TABLA No. 2
Presentación inicial de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

	2000 – 2005	2010 – 2014	Total
	(n = 97)	(n = 192)	
Nódulo tiroideo	43 (44.33%)	84 (43.75%)	127 (43.94%)
Nódulo tiroideo +	21 (21.65%)	44 (22.92%)	65 (22.49%)
adenopatía cervical			
Operado	32 (32.99%)	51 (26.56%)	83 (28.72%)
extrainstitucionalmente			
Irresecable	5 (5.15%)	9 (4.69%)	14 (4.84%)
Metástasis inicial a	3 (3.09%)	11 (5.72%)	14 (4.84%)
distancia			

Algunos pacientes presentaban nódulo tiroideo con metástasis a distancia por lo que el total de casos en cada columna no equivale al total de la muestra. Las metástasis iniciales a distancia fueron: 8 pacientes con metástasis pulmonar, 4 con metástasis ósea y 2 con metástasis cerebral.

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 3
Estudios diagnósticos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

2000 – 2005	2010 – 2014	Total
(n = 97)	(n = 192)	
49 (50.52%)	16 (8.33%)	65 (22.49%)
22 (22.68%)	82 (42.71%)	104 (35.99%)
21 (2.65%)	77 (40.10%)	98 (33.91%)
	(n = 97) 49 (50.52%) 22 (22.68%)	(n = 97) (n = 192) 49 (50.52%) 16 (8.33%) 22 (22.68%) 82 (42.71%)

TABLA No. 4

Características ultrasonográficas sugestivas de malignidad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

n = 98	n (%)
Hipoecoico	23 (24.46%)
Hiperecoico	4 (4.04%)
Microcalcificaciones	44 (44.89%)
Aumento vasculatura	25 (25.51%)
Bordes irregulares	18 (18.36%)
No datos relevantes	33 (33.67%)

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 5

Porcentaje de pacientes a quienes se les realizó BAAF preoperatoriamente en INCAN

	2000 – 2005 n = 64		2010 – 2014 n = 128	
	Sí n (%)	No n (%)	Sí n (%)	No n (%)
BAAF	54 (84.38%)	10 (15.62%)	99 (77.34%)	25 (19.53%)

Se excluyeron pacientes manipulados fuera del INCAN que ya tenían diagnóstico.

TABLA No. 6

Clasificación de BETHESDA en BAAF de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

BETHESDA (n = 153)	2000 – 2005	2010 – 2014	Total
BETTIESDA (II = 155)	n (%)	n (%)	
I	4 (7.41%)	6 (6.06%)	10 (6.54%)
II	23 (42.59%)	18 (18.18%)	41 (26.80%)
III	1 (1.85%)	1(1.01%)	2 (1.31%)
IV	2 (3.70%)	35 (35.35%)	37 (24.18%)
V	5 (9.26%)	10 (10.10%)	15 (9.80%)
VI	19 (35.19%)	29 (29.29%)	48 (31.37%)
Total	54	99	153

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No.7

Subtipo histológico de adenocarcinoma papilar en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Subtipo histológico	2000 – 2005	2010 – 2014	Total
(n = 279)*	n (%)	n (%)	
Papilar clásico	80 (84.21%)	147 (79.89%)	227 (81.36%)
Variante folicular	11 (11.58%)	7 (3.80%)	18 (6.45%)
Células columnares	2 (2.11%)	27 (14.67%)	29 (10.39%)
Esclerosis difusa	2 (2.10%)	2 (1.09%)	4 (1.43%)
Células altas	0	1 (0.54%)	1 (0.36%)
Total	95	184	279

^{*} En esta tabla no se tomaron en cuenta los 10 casos de carcinoma folicular

TABLA No.8

Tamaño de nódulo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Tamaño	2000 – 2005	2010 – 2014	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
≤ 1 cm	8 (9.41%)	27 (14.84%)	35 (13.11%)
> 1 - ≤ 2 cm	15 (17.65%)	39 (21.43%)	54 (20.22%)
> 2 o ≤ 4 cm	30 (35.29%)	61 (33.52%)	91 (34.08%)
> 4 cm	32 (37.65%)	55 (30.22%)	87 (32.58%)
Total	85	182	267

Se excluyeron 22 pacientes (12 del primer grupo y 10 del segundo grupo) por no tener tamaño de nódulo reportado en papeleta, la mayoría de ellos eran pacientes operados extrainstitucionalmente.

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 9
Factores patológicos adversos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Factor patológico	2000 – 2005	2010 – 2014	Total
	(n= 97)	(n= 192)	
Infiltración capsular	37 (28.14%)	86 (44.79%)	123 (42.56%)
Infiltración linfovascular	18 (18.56%)	26 (13.54%)	44 (15.22%)
Infiltración perineural	13 (13.40%)	18 (9.38%)	31 (10.72%)
Multicentricidad	10 (10.31%)	37 (19.27%)	47(16.26%)
Multifocalidad	15 (15.46%)	6 (3.13%)	21 (7.26%)

TABLA No. 10

Tipo histológico y edad de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Histología (n =	Edad < 45	años n (%)	Edad ≥ 45 años n (%)		Total
289)					
	2000-2005	2010-2014	2000-2005	2010-2014	
Papilar clásico	33	64	47	83	227
	(86.84%)	(82.05%)	(79.66%)	(72.81%)	(78.55%)
Variante	4	4	8	3	19
folicular	(10.53%)	(5.13%)	(13.56%)	(2.63%)	(6.57%)
Variedades de	1	8	2	22	33
mal pronóstico*	(2.63%)	(10.25%)	(3.39%)	(19.30%)	(11.42%)
Folicular	0	2	2	6	10
		(2.56%)	(3.39%)	(5.26%)	(3.46%)
Total	38	78	59	114	289

^{*} Variedades de mal pronóstico: células altas, células columnares, esclerosis difusa Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 11
Estadio de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

n = 264	l y II		III y IV		Total
11 – 204	n (%)		n (%)		
	2000-2005	2010-2014	2000-2005	2010-2014	
Papilar clásico	40	91	30	52	213
Papilar clásico	(81.63%)	(83.49%)	(88.24%)	(72.22%)	(80.68%)
Variante folicular	7	5	1	1	14
variante folicular	(14.29%)	(4.59%)	(2.94%)	(1.39%)	(5.3%)
Variedades mal	2	11	1	14	28
pronóstico *	(4.08%)	(10.09%)	(2.94%)	(19.44%)	(10.61%)
Carcinoma	0	2	2	5	9
folicular	U	(1.83%)	(5.88%)	(6.94%)	(3.41%)
Total	49	109	34	72	264

Se excluyeron 25 pacientes de esta tabla porque no se pudieron estadificar al no tener los datos suficientes para el mismo.

* Variedades de mal pronóstico: células altas, células columnares, esclerosis difusa Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 12

Procedimiento quirúrgico realizado en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

	2000 – 2005		2010 - 2014		TOTAL
Procedimiento quirúrgico	FINC	INCAN	FINC	INCAN	
	15	2	25	3	45
Biopsia incisional	(39.47%)	(2.27%)	(30.49%)	(1.76%)	(11.90%)
		1		12	13
Disección radical de cuello	0	(1.14%)	0	(7.06%)	(3.44%)
	21	9	26	13	69
Hemitiroidectomía	(55.26%)	(10.23%)	(31.71%)	(7.65%)	(18.25%)
		38	26	73	139
Tiroidectomía total	2 (5.26%)	(43.18%)	(31.71%)	(42.94%)	(36.77%)
Tiroidectomía total + DR		21	5	41	67
cuello	0	(23.86%)	(6.10%)	(24.12%)	(17.72%)
Completación a		17		28	45
tiroidectomía total	0	(19.32%)	0	(16.47%)	(11.90%)
Total	38	88	82	170	378

FINC: fuera de INCAN

TABLA No. 13

Tratamiento quirúrgico definitivo del tumor primario en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Procedimiento	2000 – 2005	2010 – 2014	Total
	(n= 97)	(n= 192)	(n = 289)
Tiroidectomía total	85 (87.63%)	171 (89.06%)	256 (88.58%)
Hemitiroidectomía	11 (11.34%)	8 (4.17%)	19 (6.57%)
Biopsia incisional	5 (5.15%)	9 (4.69%)	14 (4.84%)

Los procedimientos de la tabla No. 12 se subdividen en dos tablas: manejo de tumor primario (tabla No. 13) y manejo de cuello (tabla No. 14). En la tabla 13 se incluyeron entre la tiroidectomía total, aquellos pacientes que se les realizó hemitiroidectomía y luego completación a tiroidectomía total. Las hemitiroidectomias fueron por: 3 casos por carcinoma micropapilar (1 cm) y 16 casos corresponden a pacientes que ya no asistieron a la cirugía de completación de tiroidectomía, la mayoría operados fuera del INCAN. A los pacientes que se consideraron irresecables desde el inicio, únicamente se les realizó biopsia incisional (14 casos), 8 tomadas fuera del INCAN

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 14

Manejo del cuello en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Procedimiento	2000 – 2005 (n= 24)	2010 – 2014 (n= 57)	Total (n = 81)
DRC de inicio	22 (91.67%)	44 (77.19%)	66 (81.48%)
DRC por completación	0	6 (10.53%)	6 (7.41%)
DRC por recidiva	2 (8.33%)	7 (12.28%)	9 (11.11%)

Se efectuaron un total de 81 DRC en 80 pacientes. En 66 pacientes se les realizó disección de cuello en conjunto con tiroidectomía por presentar adenopatía cervical asociado al nódulo tiroideo. A 6 pacientes se les hizo disección de cuello por completación debido a que

inicialmente se les había realizado tiroidectomía total extrainstitucional y al consultar a INCAN en su postoperatorio se les decidió realizar disección de cuello por presentar adenopatía cervical. De los pacientes que presentaron recurrencia y se les realizó DRC, a 8 pacientes se les había realizado tiroidectomía total en un inicio y a un paciente tiroidectomía con disección de cuello por lo que se le realizó disección de cuello contralateral.

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No.15
Estudios transoperatorios realizados en pacientes operados en INCAN

Resultado	2000 – 2005 n (%)	2010 – 2014 n (%)	TOTAL n (%)
Verdadero positivo	27 (81.82%)	60 (83.33%)	87 (82.86%)
Falso negativo	6 (18.18%)	7 (9.72%)	13 (12.38%)
Diferido para estudio definitivo	0	5 (6.94%)	5 (4.76%)
TOTAL	33	72	105

TABLA No. 16

Complicaciones de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides operados en INCAN

Complicación	n = 253 (%)
Lesión NLR	4 (1.58%)
Hematoma	5 (1.98%)
Traqueostomía urgencia *	5 (1.98%)
Infección HOP	4 (1.58%)
Hipoparatiroidismo *	4 (1.58%)
Fístula traqueoesofágica *	2 (0.79%)
Seroma	2 (0.79%)
Otras	3 (1.19%)

Para esta tabla se tomaron en cuenta únicamente los pacientes que se operaron en INCAN excluyendo a los que sólo se les realizó biopsia incisional.

* Las complicaciones mayores fueron reportadas en cirugías extensas que incluían disecciones de cuello y tumores voluminosos.

Fuente: Boleta de recolección de datos 1

TABLA No. 17

Comparación de factores de riesgo en pacientes que no recurrieron vrs recurrencia

	No Recurrentes (%)	Recurrentes (%)	р
Infiltración capsular	112 (44.09%)	11 (31.43%)	
Tumor > 4cm	73(28.74%)	14 (40.00%)	0.15
Infiltración linfovascular	7 (2.76%)	11 (31.43%)	0.0
Infiltración perineural	13 (5.12%)	1 (2.86%)	
Variedad de mal pronóstico	29 (11.42%)	4 (11.43%)	
Género masculino	23 (9.06%)	3 (8.57%)	
Etapa IV	54 (21.26%)	9 (25.71%)	
Adenopatía	73 (28.74%)	10 (28.57%)	
Total	254	35	

TABLA No. 18 Último contacto de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

Último contacto (n =289)	% (n)
Muerto por causa	2 (0.69%)
desconocida	
Muerto por enfermedad	5 (1.73%)
Perdido en seguimiento *	219 (75.78%)
Vivo con enfermedad	5 (1.73%)
Vivo sin enfermedad	58 (20.07%)

^{*} Paciente perdido en seguimiento: paciente que tenía cita programada y ya no asistió Fuente: Boleta de recolección de datos 1

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El cáncer de tiroides es la neoplasia endócrina más frecuente y el 85.6% de los casos ocurre en el sexo femenino, con una relación 5.9 a 1 con una máxima frecuencia entre 41 y 50 años y el 60% de los casos entre los 31 y 60 años ⁽²⁾. En este estudio se encontró que el 91% de la muestra correspondía al género femenino (263 casos) y el 9% al género masculino; lo cual equivale a una relación de 10:1. En el primer período de tiempo estudiado su relación fue de 8.6:1 y en el segundo período 15.1:1. (Tabla No. 1)

El mayor pico de incidencia osciló en mayores de 45 años con un 59.86% (173 casos de la totalidad de la muestra); dicho grupo etáreo fue el predominante en ambos períodos de tiempo (60.82% y 65.89% respectivamente). No existe mucha diferencia entre ambos períodos en cuanto a la distribución etárea. Sin embargo, llama la atención que el porcentaje de hombres aumento de 6.2% a 10.4%; y entre los hombres, el porcentaje de pacientes menores de 45 años subió de 16.7% a 40% entre ambos períodos. Hubo un aumento de pacientes en el segundo período probablemente a que la incidencia de cáncer de tiroides ha ido en aumento ya que al solicitarse estudios por alguna otra razón médica se encuentran incidentalmente nódulos tiroideos.

Los estudios diagnósticos solicitados han variado drásticamente, mencionando que en el período de 2000 a 2005, el estudio radiológico más frecuente fue el centellograma tiroideo 48.51% (49 casos) vrs 8.5% (16 casos) en el segundo período de tiempo. La tomografía y el USG tiroideo reemplazaron al centellograma tiroideo en los años 2010 a 2014, ya que éstos fueron solicitados en el 43.62 % y 40.96% de la muestra respectivamente y el centellograma únicamente en el 8.5% (Tabla No. 3). De los pacientes que se presentaron con nódulo tiroideo se les realizó BAAF en el primer grupo a 54 pacientes (84.38%) y a 99 pacientes en el segundo grupo (77.34%); del resultado de las mismas hubo más falsos negativos (categoría II) en el primer grupo que en el segundo (42.59% vrs 18.18%; Tabla No. 5 y 6).

Aunque según las guías de tratamiento los pacientes con resultado de BAAF BETHESDA II no ameritan tratamiento quirúrgico, en este estudio se decidió operar a los pacientes de esta categoría por diversas razones: al 80.49% (33 casos) por tener nódulo tiroideo mayor de 4 cm, 7.32% (3 casos) por no responder a tratamiento supresivo con levotiroxina, 4.87% (2 casos) por presentar adenopatía cervical concomitante, 4.87% (2 casos) por características

sugestivas de malignidad en ultrasonido y 2.44% (1 caso) no estaba reportado en la historia clínica la razón de la decisión quirúrgica.

Varios estudios realizados en los Estados Unidos ⁽⁹⁾ reportaron que la histología más frecuente es el adenocarcinoma papilar con un 60 a 85% seguida de carcinoma folicular con un 15 a 17%, lo cual se relaciona con los hallazgos descritos en este estudio ya que se encontró que el 96.54% correspondía a histología papilar y el 3.46% a folicular (Tabla No.7). En el primer período el adenocarcinoma folicular únicamente tuvo una incidencia del 0.69% y en el segundo período 2.77%. Dentro de las variedades histológicas de adenocarcinoma papilar hubo predominio de papilar clásico en ambos períodos (84.21% y 79.89%) y en el segundo período hubo un aumento de variedades de mal pronóstico (células columnares, células altas y esclerosis difusa) del 4.21% a 16.30% en el segundo período. Según informan patólogos de nuestra institución, podría deberse a que anteriormente no reportaban con regularidad la infiltración capsular ni el subtipo histológico.

Dentro de los factores de mal pronóstico se pueden mencionar pacientes mayores de 45 años, metástasis a distancia, tumores gran tamaño, invasión linfovascular, extratiroidea, y tumor pobremente diferenciado ⁽²⁹⁾. Respecto a estos factores se encontró que el 42.56% presentaba infiltración capsular, 15.22% infiltración linfovascular, 10.72% infiltración perineural, y 30.10% tumor > 4 cm. Hubo un aumento entre ambos períodos en cuanto a la infiltración capsular y multicentricidad (28.14 a 44.79% y 10.31% a 19.27% respectivamente) que pudiera deberse también a que no lo reportaban con regularidad anteriormente según indican los patólogos. (Tabla No. 9)

La American Thyroid Association indica que el tratamiento primario para el cáncer de tiroides es la cirugía, dependiendo la misma del tamaño del tumor y si está limitado o no a la tiroides. La mayoría de pacientes se les realizó tiroidectomia total (88.58%) ya sea al inicio del tratamiento o fueron completados luego de hemitiroidectomía. Sin embargo, 16 pacientes a quienes se les indicó completación, ya no se presentaron a su cita de ingreso. No hubo diferencias significativas entre los períodos. La mayoría de biopsias incisionales se hicieron en pacientes con tumores irresecables. (Tabla No. 12)

Se realizaron 105 estudios trans-operatorios. El porcentaje de falsos negativos bajó a la mitad en el segundo período de tiempo en comparación al primero (18.18% vrs 9.72%; Tabla No.

15). En un estudio realizado en Francia documentaron un porcentaje de falsos negativos del 8%, por lo que en el segundo período a estudio se va acercando a lo esperado. (35) En un estudio realizado en nuestra Institución en el año 2009, describen una sensibilidad del 100% y especificidad del 95.23% de los estudios transoperatorios y documentó únicamente 1 caso (2.44%) falso negativo de 41 estudios transoperatorios realizados. (36)

Los ganglios cervicales son el sitio de metástasis más frecuente en el carcinoma diferenciado de tiroides, y pueden ocurrir entre un 30 y un 80% de los pacientes. En un estudio realizado en Argentina sobre 600 pacientes el 22.7% presentaban metástasis ganglionar cervical ⁽³⁴⁾. En este estudio el 28% (81 casos) del total de pacientes se les realizó disección radical de cuello; de éstas el 88.89% (72 casos) se realizaron en el primer acto quirúrgico en conjunto con tiroidectomía total, y 11.11% (9 casos) por recurrencia regional (Tabla No. 14). De lo anterior se puede indicar que las cifras de disección de cuello no han variado significativamente en las dos líneas de tiempo estudiadas (Tabla 2).

La complicación más temida en cirugía de tiroides es la lesión del nervio laríngeo recurrente cuya incidencia fluctúa entre 0 y 14%; la complicación más frecuente tras la tiroidectomía total es la hipocalcemia, la transitoria ocurre en 6.9 a 46% y el hipoparatiroidismo definitivo en el 0.4 a 33% de las tiroidectomías totales. Entre otras complicaciones que se pueden mencionar se encuentran hematoma e infección de herida operatoria con una incidencia de 0.4 a 4.33% y 1 a 2% respectivamente (31). En este trabajo se documentó que el 14.87% (43 casos) de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico sufrieron complicaciones postoperatorias, siendo las más frecuentes la lesión de nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo que se presentaron en 1.58% (4 pacientes cada complicación) (31). Las complicaciones mayores (traqueostomías de urgencia, hipoparatiroidismo, fístulas traqueoesofágicas, necrosis de piel de colgajos) fueron reportadas en cirugías extensas que incluían disecciones extensas y tumores voluminosos (Tabla No. 16). Cabe mencionar que los porcentajes de las complicaciones postoperatorias encontradas en este estudio no exceden el valor de lo reportado como aceptable en la literatura, éstos probablementes los porcentajes son muy bajos debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio.

En un estudio de tesis realizado en esta Institución del 2012 a 2013 documentaron 11.66% (7 casos de 60) casos de hipoparatiroidismo permanente y 36.66% (11 casos de 60) de

hipocalcemia transitoria. Estos porcentajes fueron mayores comparándolos con el 1.58% encontrado en esta investigación debido al número de pacientes recabados. (37)

La indicación de terapia adyuvante también ha cambiado a lo largo del tiempo, ya que anteriormente en el primer período a estudio al 38.14% se le indicó yodo radioactivo y al 48.45% radioterapia y en el segundo período 72.40% y 53.65% respectivamente. Sin embargo menos de la mitad de pacientes a quienes se les indicó yodoterapia en la primera mitad del estudio la cumplió (40.54%) y en la segunda mitad hubo un leve aumento en el cumplimiento de dicho tratamiento a 55.39% por lo que no se puede estimar el impacto del tratamiento adyuvante. En radioterapia hubo disminución de su indicación del primer al segundo período de tiempo (72.34% vrs 43.68%). Lo anterior podría deberse a que las indicaciones de la misma han variado debido a que previamente eran criterios para recibir radioterapia la invasión capsular, infiltración linfovascular e invasión a tejidos peritiroideos.

En esta casuística podemos afirmar que del total de las recurrencias (35 casos) el 31.43% (11 casos) presentaba infiltración capsular (p = 0.0), 40% tumor > 4 cm (p = 0.15), 8.57% género masculino, 74.29% histología papilar clásico, 25.71% estadio IV y 31.43% reportaba infiltración linfovascular. Probablemente fue un valor p no significativo en cuanto al tamaño y a infiltración linfovascular debido al bajo número de casos. De los pacientes que recurrieron 14.29% (5 casos) habían recibido orden de adyuvancia con yodo radioactivo y no la cumplió. Asimismo del total de pacientes que recurrieron, 6 casos (17.14%) no recibieron la radioterapia adyuvante prescrita (Tabla No. 17).

Las metástasis a distancia se desarrollan en 5 a 23% de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides principalmente en hueso y pulmón ⁽³³⁾. En esta muestra se documentaron metástasis pulmonares y ósea iniciales de 2.77% y 1.38% respectivamente.

Muchos pacientes ya no siguieron las citas indicadas con estudios radiológicos control a la consulta externa, a esto se le etiquetó como "perdido en seguimiento". Los pacientes en la institución tienen pobre seguimiento ya que se encontró que la mayoría no se presentaron a sus citas programadas (75.78%, 219 casos) y únicamente 21.80% de la totalidad (63 casos) siguen su control hasta la fecha. Por lo anterior, no se pudo determinar la sobrevida de los pacientes estudiados.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 No se encontró diferencia de distribución de género y edad en ambos grupos de tiempo. En ambos predominó el género femenino y edad > 45 años.
- 6.1.2 La histología más frecuente en ambos grupos de tiempo fue el carcinoma papilar. Hubo incremento en el porcentaje de células columnares en el segundo período de tiempo debido a que los patólogos han detallado más los informes.
- 6.1.3 Los estudios diagnósticos cambiaron en ambas líneas de tiempo: de centellografía a tomografía de cuello y ultrasonografía de tiroides. La BAAF sigue siendo utilizada de la misma manera.
- 6.1.4 Los falsos negativos citológicos (categoría II BETHESDA) disminuyeron a la mitad entre ambos grupos así como los falsos negativos histológicos en biopsia por congelación.
- 6.1.5 La tiroidectomía total continúa siendo el principal tratamiento quirúrgico en ambos grupos de pacientes.
- 6.1.6 El 14.87% de los pacientes que tuvieron tratamiento quirúrgico sufrieron complicaciones postoperatorias, la más frecuente fue la lesión de nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo (1.58%). Las complicaciones mayores (traqueostomías de urgencia, hipoparatiroidismo, fístulas traqueoesofágicas, necrosis de piel de colgajos) fueron reportadas en cirugías extensas que incluían disecciones extensas y tumores voluminosos.
- 6.1.6 La indicación de adyuvancia con yodo radioactivo aumentó en el segundo período de tiempo. Sin embargo de los pacientes que tuvieron indicación de adyuvancia con yodoterapia y radioterapia, únicamente la mitad lo recibieron.
- 6.1.8 No se pudo determinar la sobrevida de los pacientes estudiados debido a que gran parte de los pacientes ha tenido abandono en su seguimiento.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Informar al paciente desde el momento del diagnóstico de cáncer de tiroides su patología así como concientizarlo sobre el tratamiento que debe recibir y sobre todo la importancia del seguimiento a largo plazo que debe de seguir.
- 6.2.2 Facilitar la ayuda socio económica o establecer un protocolo con el Ministerio de Salud Pública para que el paciente pueda completar la adyuvancia que se le indique (yodoterapia / radioterapia).
- 6.2.3 Insistir que el reporte patológico incluya las características histológicas que son necesarias para establecer el pronóstico del paciente: subhistología, tamaño del nódulo, infiltración capsular, grado de diferenciación, infiltración a otras estructuras adyacentes (músculo, vasos sanguíneos, nervios, etc) y existencia o no de multifocalidad/ multicentricidad.
- 6.2.4 Seguir el protocolo de manejo de cáncer de tiroides que se tiene establecido en el Instituto de Cancerología, cumpliendo los estudios de seguimiento que se tienen detallados (rastreo tiroideo, radiografía de tórax, etc) así como implementar al mismo el solicitar niveles de tiroglobulina en el caso de los tipos diferenciados para detectar su recurrencia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- González-Botas, JH, et al. "Grupos de riesgo en carcinomas diferenciados de tiroides"
 Acta Otorrinolaringológica Española, 2011, 62(1); 14-19.
- 2. Granados García M, Estrada Lobato E, Apodaca Cruz A. "Cáncer diferenciado de la tiroides: Aspectos Generales" Cancerología, 2009, 4; 65-71
- Cassola Santana JR, "Tratamiento del cáncer tiroideo bien diferenciado" Revista Cubana de Endocrinología, 2004; 15(1)
- 4. Rouviére H. et al. "Anatomía<u>http://www.anatomia.tripod.com/tiroides.htm</u> Humana descriptive, topográfica y functional" MASSON 10^a edición, Barcelona, 2002, 456 458
- 5. Herrera Gómez, Á. et al. "Manual de Oncología procedimientos médico quirúrgicos" McGrawHill 5ª edición, México, 2013, 379 390
- 6. "Cáncer de Tiroides" American Cancer Society

http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002324-pdf.pdf

- 7. Coburn MC, Wanebo HJ: "Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer" American Journal of Surgery, 1992, 164 (6); 671-676.
- 8. "Tratamiento del cáncer de tiroides según el tipo y etapa" American Cancer Society http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guiadetallada/cancer-de-tiroides-treating-by-stage

- 9. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000331.htm
- 10. Shah JP, et al. "Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland" American Journal of Surgery, 1992, 164 (6); 658-661.
- 11. Hundahl SA. "A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995" Cancer 1998, 83 (12); 2638-2648.
- 12. Grant CS, et al. "Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important?" Surgery 1988, 104 (6); 954-962.
- 13. "Cáncer de tiroides: Tratamiento (PDQ ®)" Instituto Nacional de Cáncer, 2014. http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/tiroides/HealthProfessional/page1/AllPage <u>s</u>
- 14. Fardella, C, et al. "Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides. Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años" Revista Médica de Chile, 2005, 133; 1305-1310
- 15. Pitoia, "Qué significa el riesgo de recurrencia en cáncer de tiroides?" 2013. https://es-es.facebook.com/notes/gl%C3%A1ndula-tiroides/que-significa-el-riesgo-de-recurrencia-en-c%C3%A1ncer-de-tiroides-dr-pitoia/526889640691123
- 16. Bilimoria KY, et al. "Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer" Annals of Surgery, 2007, 246 (3); 375-381.
- 17. "¿Cuál es su diagnóstico?" Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2006, 28(4); 237 245.
 - http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582006000400005
- 18. "¿Qué avances hay en la investigación y el tratamiento del cáncer de tiroides?" American Cancer Society.
 - http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guiadetallada/cancer-de-tiroides-whats-new-new-research

- 19. Urruticoechea, A. "Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan" Sociedad Española de Oncología Médica. 2013.
 http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan?start=3
- 20. Capdevilla, J. "El cáncer de tiroides" Asociación Española de Cáncer de Tiroides. 2012. http://www.aecat.net/el-cancer-de-tiroides/otros-tratamientos/medicamentos-por-tipo-de-tumor/
- 21. Cooper, DS, et al. "Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer" The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. 2006, 16(2); 109 172.
- 22. Flores-Ortega, A, et al. Cáncer de tiroides: "Revisión de casos del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» Revista de Endocrinología y Nutrición. 2010, 18(1); 11 17.
- 23. Sacks, W, et al. "The Effectiveness of Radioactive Iodine for Treatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Systematic Analysis of the Peer-Reviewed Literature from 1966 to April 2008" THYROID, 2010, 20(11); 1235 1248.
- 24. Perros, P, et al. "Guidelines for de management of thyroid cancer". British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Segunda edición, Londres, 2007.
- 25. Iglesias, G, et al. "Incidencia del cáncer de tiroides en la consulta central de tiroides, últimos nueve años en Pinar del Río" Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2008, 12(1); 163 171. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci arttext&pid=S1561-31942008000100013

- 26. Zerpa, Y, et al. "Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo" Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. 2013, 11(2); 95 101.
- 27. Ballesteros, A. "**Cáncer de tiroides**" Sociedad Española de Oncología Médica. 2013. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-40262009000200006&script=sci_abstract
- 28. Solares CA, Peñalonzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in *post mortem* species: prevalence at autopsy. Am J Otolaryngol 2005;26(2):87-90
- 29. Thyroid2009:19:1167-1214
- 30. McLeod, Donald, et al. "Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum TSH and Thyroglobulin antibody status at time of diagnosis". doi: 10.1089/thy.2013.0062
- 31. Pérez, Juan, et al. "Complicaciones de la cirugía tiroidea". Cuad. Cir. 2007; 21: 84-91.
- 32. Registro del Cáncer del INCAN de Guatemala. 2014.
- 33. Granados García, M. "Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos" Gaceta Médica de México. 2014; 150: 65 77
- 34. Falco J. et al. "Factores predictores de metástasis ganglionar en el carcinoma diferenciado de tiroides" Rev. argent. cir. vol.102 no.2 Cap. Fed. jul./dic. 2012
- 35. Prades JM, Querat C, Dumollard JM, Richard C, Gavid M, Timoshenko AA, et al. "Thyroid nodule surgery: Predictive diagnostic value of fine-needle aspiration cytology and frozen section" Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013;130:195-9

- 36. Castillo Celis, V. "Comparación de la sensibilidad y especificidad de la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia por congelación en cirugía de los tumores del tiroides".
- 37. Estrada Méndez, P. "Prevención de la hipocalcemia postoperatoria con uso rutinario de calcio y vitamina D oral en pacientes sometidos a tiroidectomía total".

VIII. ANEXOS

8.1 ANEXO No. 1: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Médicas Posgrado de Cirugía Oncológica Instituto de Cancerología

"TENDENCIAS EN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES" Estudio descriptivo transversal retrospectivo en Instituto de Cancerología del 2000 al 2005 y 2010 a 2014

DATOS GENERALES Nombre:	Edad:
	☐ Femenino☐ Masculino
DATOS ULTRASONOGRÁFICOS:	
Ecogenicidad: □ hipoecoico/□ hiperecoico □ Microcalcificaciones □ Invasión de tejidos vecinos	Bordes: ☐ regulares/ ☐ irregulares ☐ Mayor altura que ancho Tamaño nódulo: cm.
OTROS ESTUDIOS: ☐ TAC cuello ☐ Gammag ☐ Rastreo corporal	grafía □ Rastreo tiroideo
DATOS PATOLÓGICOS:	
Biopsia por aspiración aguja fina preoperatorio: □	Sí □ No Bethesda:
	Biopsia incisional ☐ Sí ☐ No
Tamaño masacm.	
Subhistología:	
Estadío ganglionar:	
Infiltración capsular: ☐ Sí ☐ No ☐ No reporta	
Tumor invade: □ Tráquea □ Esófago □ NLR □ □ Arteria carótida	ICSC 🗆 Musculos pretiroideos / ECM
□ Arteria carolida T N M ESTADÍO:	
IIN IVI ESTADIO	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	
	•
	•——————————————————————————————————————

Complicaciones post	□ Se □ Hi □ In □ He □ Of	Lesión nervio laríngeo recurrente Seroma Hipoparatiroidismo / hipocalcemia nfección herida operatoria Hematoma Otras:
TRATAMIENTO ADY	'UVANTE:	
□ Yodoterapia	Fecha de tratamien ☐ Dosis:	do: lo
□ Radioterapia	Fecha de tratamien	
□ Quimioterapia	Fecha de tratamien ☐ No pudo recibirlo ☐ No pudo comple	
RECURRENCIA	□ Sí □ No Tiempo transcurrido □ Local	
PERSISTENCIA	□ Sí □ No	
Metástasis (de inicio)	: □ No	☐ Sí: ☐ Ganglionar ☐ Pulmonar ☐ Cerebral ☐ Óseas

Último contacto:	Fecha/
	Fecha fin de tratamiento inicial://
	Estado: ☐ Vivo con enfermedad
	□ Vivo sin enfermedad
	☐ Muerto por enfermedad
	☐ Muerto por otra causa
	☐ Muerto por causas desconocidas
	☐ Perdido en seguimiento

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Tendencias en diagnóstico y tratamiento de cáncer de tiroides" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.