

Guayaquil, 7 de noviembre del 2018

**Doctora**  
**Esthela Tinoco Moreno**  
**Coordinadora de Posgrado**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Universidad de Guayaquil**  
**Ciudad**

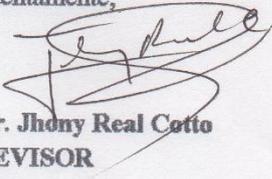
De mi consideración:

Informo a usted sobre el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN** presentado por la **MD. VERÓNICA BELÉN CABRERA GÓMEZ** del posgrado de Endocrinología cuyo tema es: **"CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, NIVELES DE TIROGLOBULINA PREABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPEUTICA"**, el mismo que se ha procedido a la revisión pertinente y cumple con los parámetros establecidos en las normas vigentes por la Universidad.

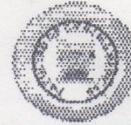
Por tal motivo el tema de investigación antes mencionado está debidamente aprobado, para que pueda continuar el proceso respectivo.

Particular que comunico a usted para los fines consiguientes.

Atentamente,

  
**Dr. Jhony Real Cotto**  
**REVISOR**





Of. CPFCMUG-189-ANTEP

Octubre 22 del 2018

*Médico*

**Verónica Belén Cabrera Gómez**

**RESIDENTE ESPECIALIDAD ENDOCRINOLOGÍA  
HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO IESS**

**Ciudad**

Por medio del presente oficio comunico a usted, que aplicando lo que consta en la Unidad Curricular de Titulación vigente en esta Escuela su Anteproyecto de Investigación con el tema:

**"CORRELACIÓN DE NIVELES DE TIROGLOBULINA PRE-ABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPEÚTICA A CORTO PLAZO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES"**.

Ha sido modificado de la siguiente manera:

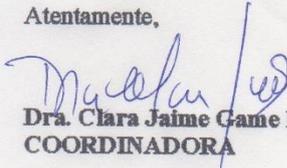
**"CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, NIVELES DE TIROGLOBULINA PREABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPEUTICA"**.

**Tutor asignado: Dr. José Camilo López Estrella**

Ha sido revisado y aprobado por la Coordinación de Posgrado el día 04 de octubre del 2018, por lo tanto, puede continuar con la ejecución del Proyecto final de titulación.

**Revisor: Dr. Jhony Real Cotto**

Atentamente,

  
**Dra. Clara Jaime Game MSc.**  
**COORDINADORA**

C. archivo

Revisado/Aprobado	Dra. Gerakine Gue
Revisado	Nidia Gue



UNIDAD CURRICULAR DE TITULACIÓN  
FORMULARIO DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FECHA: Día: 30 Mes: ENERO Año: 2018

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN  
ENDOCRINOLOGÍA

UNIDAD ASISTENCIAL DOCENTE (UAD)  
HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO

Fecha Inicio Programa:  
Día: 29 Mes: 09 Año: 2015

Fecha Culminación Programa:  
Día: 29 Mes: 09 Año: 2018

**DATOS DEL  
POSGRADISTA**

NOMBRES:	VERONICA BELEN	APELLIDOS:	CABRERA GOMEZ
Cédula No:	1308094984	Dirección:	CIUDAD CELESTE
E-mail Institucional:	vcabrera@htmc.gob.ec	E-mail personal:	vebeca4@hotmail.com
Teléfono convencional:		Teléfono móvil:	0981005234

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

TÍTULO: CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, NIVELES DE TIROGLOBULINA PREABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPÉUTICA.

**MODALIDAD/OPCIÓN DE TITULACIÓN:**

1. TRABAJO DE INVESTIGACION ( X )    2. EXAMEN COMPLEXIVO ( )    3. ARTICULO CIENTIFICO ( )

**LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.**

<b>UNIDAD DE POSGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO – UG.</b>	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	SALUD HUMANA, ANIMAL Y DEL AMBIENTE
SUBLÍNEA:	METODOLOGIAS DIAGNOSTICAS Y TERAPEUTICAS, BIOLOGICAS, BIOQUIMICAS Y MOLECULARES
<b>MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.</b>	
ÁREA/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	NEOPLASIAS ENDOCRINO
<b>LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL</b>	
SUBLÍNEA	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

**PALABRAS CLAVE:** NEOPLASIAS DE LA TIROIDES, CARCINOMA PAPILAR, TIROGLOBULINA

**TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:**

UN ESTUDIO ANALITICO, OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO, TRANVERSAL: CORRELACIONAL

<b>TUTOR:</b>	DR. JOSÉ CAMILO LOPEZ ESTRELLA
<b>REVISOR METODOLÓGICO:</b>	
<b>COORDINADOR DEL PROGRAMA:</b>	DR. WAGNER PATRICIO SALAZAR LOPEZ

No. DE REGISTRO:    No. CLASIFICACIÓN:

**VALIDACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN. DIRECTOR / COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.**

F)	F)	F)
----	----	----

Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2018-0285-FDQ  
Guayaquil, 31 de octubre de 2018

**PARA:** Dra. Clara Jaime Game  
Coordinadora de Posgrado  
Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Yo, Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas, con cedula de identidad Nro. 0701503047, médico tratante de la Unidad Técnica de Cirugía, en mi calidad de Coordinador General de Investigación del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, certifico que he **revisado y aprobado** el borrador de tesis realizado por la Md. Verónica Belén Cabrera Gómez, Posgradista de Endocrinología de la Universidad de Guayaquil, sobre el tema: "**CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: NIVELES DE TIROGLOBULINA PRE ABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPÉUTICA**".

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas  
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- Solicitud

em



Guayaquil, 23 de octubre del 2018

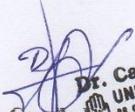
**Dra.**  
**Clara Jaime Game MSc.**  
**Coordinadora de Postgrado (E)**  
**Facultad de Ciencias Médicas**

De mis consideraciones:

Yo, **Dr. José Camilo López Estrella** con **C.I.: 0913605994** asignado como Tutor del trabajo de investigación, **he revisado y aprobado** el borrador final de tesis realizado por: **Md. Verónica Belén Cabrera Gómez** con el título: **CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: NIVELES TIROGLOBULINA PRE ABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPÉUTICA.**

Agradeciendo por la atención brindada le reitero mis sentimientos de consideración y estima.

Atentamente.

  
**Dr. Camilo López Estrella**  
**UNIDAD DE ENDOCRINOLOGIA**  
**LIBRO 6 FOLIO 1627 No. 4698**  
**Endocrinólogo SENESCET No. 1006-09-696646**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.**  
**C.I. No.: 0913605994**

Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2018-0238-FDQ  
Guayaquil, 02 de octubre de 2018

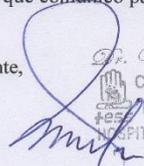
**PARA:** Dra. Clara Jaime Game  
**Coordinadora de Posgrado**  
**Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de Guayaquil**

De mi consideración:

Yo, Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas, con cedula de identidad Nro. 0701503047, médico tratante de la Unidad Técnica de Cirugía, en mi calidad de Coordinador General de Investigación del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, certifico que la MD. Verónica Cabrera Gómez, Posgradista de Endocrinología de la Universidad de Guayaquil, ha realizado el trabajo de titulación con el tema: "**CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: NIVELES DE TIROGLOBULINA PRE ABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPÉUTICA**", usando la base de datos CIE 10 (C73) de pacientes atendidos en este Centro Hospitalario.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,



*Dr. Wilson Benites Illescas*  
COORDINADOR GENERAL  
DE INVESTIGACIÓN (E)  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C

Espc. Wilson Stalin Benites Illescas  
**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:

- Solicitud

em



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
COORDINACIÓN DE POSGRADO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO  
REQUISITO PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**TEMA:**

**CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: NIVELES DE  
TIROGLOBULINA PRE ABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y  
RESPUESTA TERAPÉUTICA**

**AUTOR:**

**DR. VERÓNICA BELÉN CABRERA GÓMEZ**

**TUTOR:**

**DR. JOSÉ CAMILO LÓPEZ ESTRELLA**

**AÑO:**

**2018**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**COORDINACIÓN DE POSGRADO**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, Verónica Belén Cabrera Gómez

**DECLARO QUE:**

El Trabajo Proyecto de Tesis “CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: NIVELES TIROGLOBULINA PRE ABLACIÓN CON YODO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPÉUTICA” como parte de requisito, previa a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollada en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Anteproyecto de Tesis mencionado.

Verónica Belén Cabrera Gómez

## **DEDICATORIA**

Los hijos son el motor de nuestras vidas, no habrá nada en el mundo que nos motive más, para seguir adelante, que su presencia.

Mathías, en este trabajo se consolidan tres años de esfuerzo, horas ausentes y muchos te extraño mami, te lo dedico de todo corazón por haber sido mi soporte, mi fuerza, mi inspiración para poder llegar a ésta meta.

Deseo que aproveches cada oportunidad que te da la vida, para triunfar, no te quedes mirando la cima, empieza a escalar la montaña, con paciencia, esfuerzo, constancia, perseverancia y valentía; superando cada obstáculo y sobre todo, hazlo con amor.

Verónica

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por guiarme a lo largo de esta carrera, por darme las fuerzas en momentos de dificultad y de debilidad.

A mi familia, por caminar junto a mí, por el amor y la confianza brindada.

A mis padres, quienes me han apoyado incondicionalmente, y me motivan para cumplir mis objetivos.

A mis hermanos y sobrinos, por ser parte importante de mi vida, y representar la unidad familiar.

A mis compañeros cómplices y amigos, por sus oportunos consejos y los buenos momentos compartidos.

A los docentes de la universidad de Guayaquil que fueron parte de mi formación profesional.

A la unidad técnica de endocrinología del hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, quienes aportaron con su experiencia y conocimiento durante ésta etapa formativa.

A todas las personas que han formado parte de mi formación académica, a las que quisiera agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en todo momento.

# CONTENIDO

Dedicatoria .....	i
Agradecimiento .....	ii
Resumen .....	vii
Summary.....	viii
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Determinación del problema .....	3
1.2 Preguntas de Investigación .....	4
1.3 Justificación.....	4
1.4 Viabilidad de la investigación .....	5
1.5 Objeto de estudio.....	5
1.6 Campo de acción .....	6
1.7 Objetivo general .....	6
1.8 Objetivos específicos.....	6
1.9 Hipótesis .....	7
1.10 Variables.....	7
<b>CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 TEORÍA GENERAL .....	8
2.1.1 Epidemiología.....	9

2.1.2 Bases moleculares .....	9
2.1.3 Riesgo de recurrencia.....	10
2.1.4 Enfermedad persistente/recurrente.....	11
2.1.5 Patrones de diseminación.....	13
2.2 TEORÍA SUSTANTIVA.....	14
2.2.1 Enfoque inicial del tratamiento.....	14
2.2.1.1 Cirugía.....	14
2.2.1.2 Ablación con radioyodo .....	15
2.2.2 Respuesta al tratamiento .....	17
2.2.3 Seguimiento.....	17
2.2.3.1 Determinación de tiroglobulina sérica .....	18
2.3 REFERENTES EMPÍRICOS .....	19
<b>CAPÍTULO III - MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
3.1 Materiales.....	22
3.1.1 Lugar de la investigación .....	22
3.1.2 Período de la investigación .....	22
3.1.3 Recursos empleados.....	22
3.1.4 Universo .....	23
3.1.5 Muestra.....	23
3.1.6 Criterios de inclusión.....	24
3.1.7 Criterios de exclusión.....	24

3.1.8 Operacionalización de variables.....	25
3.2 Métodos .....	26
3.2.1 Tipo y diseño de investigación.....	26
3.2.2 Procedimiento de la investigación.....	26
3.2.4 Metodología para el análisis de los resultados .....	26
3.2.7 Aspecto éticos y legales.....	27

## **CAPÍTULO IV- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

4.1 RESULTADOS .....	28
4.2 DISCUSIÓN.....	34
<b>CONCLUSIONES</b> .....	37
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	38
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	40
<b>ANEXOS.</b> .....	46

## ABREVIATURAS

**AJCC/UICC:** American Joint Committee on Cancer/Internacional Unión against Cáncer

**ATA:** American Thyroid Association

**Ac. aTg:** Anticuerpos antitiroglobulina

**CDC:** Centros de Control y Prevención de Enfermedades

**CDT:** Cáncer diferenciado de tiroides

**IACR:** Asociación Internacional de Registros de Cáncer

**I131:** Yodo radiactivo

**IMA:** Ensayos inmunométricos

**L-T4:** Levotiroxina

**RAI:** Radio-inmuno análisis

**RR:** Riesgo de recurrencia

**RCT:** Rastreo corporal total

**rhTSH:** Tirotropina recombinante humana

**SEER:** Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales

**SLAT:** Asociación Latinoamericana de Tiroides

**Tg:** Tiroglobulina

**TSH:** Hormona estimulante de la tiroides

## RESUMEN

**Introducción:** La tiroglobulina es un excelente marcador de persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides, su rol como valor pronóstico no está plenamente determinado.

**Objetivo:** correlacionar el nivel de tiroglobulina pre-ablación con yodo radiactivo y la respuesta terapéutica a corto plazo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, período 2016-2017. **Metodología:** Es de diseño observacional, analítico, de cohorte. **Resultados:** A Los 6 meses el 29.3% de los casos presentaron persistencia bioquímica; de los cuales el 68% tenían tiroglobulina pre-ablación >10 ng/dL. Hacia los 12 meses post-ablación, el 30.7% presentaron persistencia bioquímica; de los cuales 63% con tiroglobulina pre-ablación >10 ng/dL. El 2% presentó recidiva, entre 6 a 12 meses post-ablación. Se estimó un valor de corte óptimo de tiroglobulina pre-ablación >14.4 ng/dL, para el diagnóstico de persistencia bioquímica tanto a 6 como a 12 meses post-ablación, el valor de tiroglobulina ya sea a 10 ng/mL o 14 ng/mL tenía similar suficiencia diagnóstica de persistencia a 6 meses post-ablación. La mediana de tiroglobulina disminuyó desde un nivel pre-ablación de 5.6 ng/dL hacia 0.28 ng/dL a los 6 meses ( $p < 0.001$ ) y 0.3 ng/dL a los 12 meses ( $p < 0.001$ ). **Conclusión:** La determinación de la tiroglobulina pre-ablación es útil, como marcador pronóstico de la recidiva o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides a corto plazo.

**Palabras clave:** cáncer, tiroides, tiroglobulina, ablación, yodo radioactivo, pronóstico.

## SUMMARY

**Introduction:** Thyroglobulin is an excellent marker of persistence or recurrence of differentiated thyroid cancer, its role as a progn

ostic value is not fully determined. **Objective:** to correlate the level of thyroglobulin pre-ablation with radioactive iodine and the short-term therapeutic response in patients with differentiated thyroid cancer at “Teodoro Maldonado Carbo” hospital, 2016-2017 period.

**Methodology:** It is an observational, analytical, cohort design. **Results:** At 6 months, 29.3% of the cases presented biochemical persistence; of which 68% had thyroglobulin pre-ablation > 10 ng / dL. By 12 months post-ablation, 30.7% had biochemical persistence; of which 63% with pre-ablation thyroglobulin > 10 ng / dL. 2% had recurrence, between 6 to 12 months post-ablation. An optimal cut-off value of thyroglobulin pre-ablation > 14.4 ng / dL was estimated, for the diagnosis of biochemical persistence both at 6 and 12 months post-ablation, the value of thyroglobulin either at 10 ng / mL or 14 ng / mL had similar diagnostic sufficiency of persistence at 6 months post-ablation. The median thyroglobulin decreased from a pre-ablation level of 5.6 ng / dL to 0.28 ng / dL at 6 months ( $p < 0.001$ ) and 0.3 ng / dL at 12 months ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The determination of pre-ablation thyroglobulin is useful as a prognostic marker of recurrence or persistence of differentiated thyroid cancer in the short term.

**Key words:** cancer, thyroid, thyroglobulin, ablation, radioactive iodine, prognosis.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente; sin embargo, su aparición varía entre 0,5 y 9/100.000 habitantes por año, es dos veces más frecuente en mujeres y se presenta generalmente después de los 40 años. Su incidencia está aumentando a nivel mundial, con una elevada tasa de supervivencia a 10 años; es de buen pronóstico, sin embargo, existe el sistema de estratificación, para identificar a tiempo los pacientes de mal pronóstico.

En la práctica médica existe variaciones en el tratamiento, la mitad de los carcinomas corresponden a microcarcinomas. La tiroidectomía total, es la piedra angular en el tratamiento de estos tumores, a pesar que la hemitiroidectomía es otra opción que evitaría las complicaciones postquirúrgicas como hipoparatiroidismo o lesión del nervio laríngeo recurrente. El tratamiento complementario ablativo con yodo radioactivo y terapia supresiva con levotiroxina, es eficaz, a pesar que en las formas agresivas no ha demostrado ser beneficioso.

La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína sintetizada exclusivamente en las células foliculares tiroideas, su determinación sérica tiene una alta sensibilidad y especificidad en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), utilizada como marcador de recidiva o persistencia tumoral.

Según la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR), se diagnosticaron 22.462 (2.8%) casos nuevos de cáncer de tiroides en Suramérica en el 2012 y en Ecuador 1131 casos (4.8%); y el 82 % de ellos fue en mujeres, datos obtenidos del Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. (Bray, 2017)

El riesgo de recurrencia debe modificarse continuamente, durante el seguimiento, el cual, puede cambiar con el tiempo, de acuerdo, al curso clínico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, además basado en estudios similares, plantean la medición de Tg pre-ablación, tomando como punto de corte 10 ng/mL, y consideran este parámetro como predictor del riesgo de recurrencia/persistencia de la enfermedad. Otro estudio realizado en Colombia por Mejía López et al, establecieron como punto de corte 2.7 ng/mL y concluyó que pacientes con niveles más bajos de tiroglobulina tenían menos recurrencia.(Mejía, Tovar, & Gutiérrez, 2014)

Es un estudio investigativo de diseño observacional, de tipo analítico, de cohorte. Su finalidad fue determinar el nivel de tiroglobulina pre-ablación con yodo radioactivo (I131) en relación con el grado de respuesta terapéutica a corto plazo, en pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que fueron sometidos a tiroidectomía total y posterior ablación con I131, durante el primer año de seguimiento, siendo éste el periodo crítico de incremento de recurrencia de la enfermedad.

# CAPÍTULO I

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

La incidencia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), ha ido en aumento en los últimos años a nivel mundial, con incremento en la frecuencia, de estirpe histológico papilar, a pesar, que su mortalidad se mantiene estable, es de etiología no determinada y se ha atribuido varios factores como: tamizaje ecográficos, insulino-resistencia, exposición a radiaciones, carcinógenos ambientales, dieta rica en yodo; sin embargo, no existen evidencias epidemiológicas, biológicas o clínicas que expliquen la causa de su aumento.

En Sudamérica son pocos los registros de cáncer basados en la población, en países como Chile, Brasil, Colombia se encuentran sub-registros de la frecuencia del cáncer de tiroides, justificada por las dificultades en el acceso a los sistemas de salud y a la calidad de datos en los registros existentes de cáncer.

A pesar, de ser la neoplasia endocrina que alcanza en 90% de frecuencia (Martín, 2016), con una baja tasa de mortalidad, el tratamiento de elección es la tiroidectomía total, la ablación con yodo radioactivo, y posterior supresión de la tirotropina (TSH) como terapia adyuvante. La determinación de tiroglobulina mediante TSH estimulada y no estimulada, y los controles ecográficos son parámetros utilizados durante el seguimiento para determinar la repuesta terapéutica.

Existen sistemas de estratificación iniciales sobre el riesgo de recurrencia y mortalidad que sirven de guías para el tratamiento terapéutico, sin embargo se necesita un esquema de estratificación de riesgo dinámico que proporcione un enfoque individualizado.

No se conoce el valor de corte de la Tg postoperatoria o el tiempo en que se mide (bajo terapia de supresión con levotiroxina o sin ella), para tomar decisiones respecto a la ablación. El valor predictivo de Tg postoperatoria se verá influenciado por una serie de factores como: tejido residual, nivel de TSH, sensibilidad funcional del ensayo de Tg, metástasis locorregional o distancia, tiempo desde la tiroidectomía total, pero múltiples estudios consideran que la Tg postoperatoria se encuentra como un predictor independiente de persistencia o recurrencia y el riesgo del mismo sube a medida que aumenta la Tg postoperatoria.

En el hospital “Teodoro Maldonado Carbo” de Guayaquil, desde el 2016 hasta 2017 se diagnosticaron 179 casos nuevos de cáncer diferenciado de tiroides, cuya conducta terapéutica complementaria ha dependido de la estratificación de riesgo de recurrencia.

## **1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿El nivel de tiroglobulina pre-ablación con yodo radioactivo se relaciona con la respuesta terapéutica a corto plazo en el cáncer diferenciado de tiroides?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN**

El pronóstico del CDT, para la mayoría de las personas es favorable, con una tasa de recurrencia o persistencia del 30%, realizar este estudio fue conveniente para el equipo médico de la institución, ya que predecir el riesgo de recurrencia o persistencia mediante la

determinación de Tg pre-ablación, permite proponer un tratamiento y seguimiento individualizado de manera oportuna.

Tiene relevancia social ya que, no se ha realizado una investigación con este objeto de estudio, y brinda utilidad pronóstico en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, además, se podrá implementar este parámetro, como parte del protocolo de atención y seguimiento.

#### **1.4 VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN**

Este estudio fue viable realizarlo en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, donde existe un equipo multidisciplinario (cirujano oncólogo, endocrinólogo, medico nuclear, imagenólogo, patólogo clínico), de gran importancia para seguimiento de los pacientes con CDT, además, la institución cuenta con un laboratorio clínico, que mide la tiroglobulina mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, calibrados según el estándar internacional de referencia certificado para tiroglobulina humana (CRM-457), así como la autorización de la jefatura de endocrinología y coordinación de docencia.

#### **1.5 OBJETO DE ESTUDIO**

El objeto de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides atendido en la consulta externa de Unidad Técnica de endocrinología del hospital “Teodoro Maldonado Carbo” de Guayaquil.

## **1.6 CAMPO DE ACCIÓN**

El campo de estudio fueron los pacientes con CDT, sometidos a tiroidectomía total y posterior tratamiento ablativo con yodo radioactivo, durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a diciembre 2017, atendidos en la Unidad Técnica de endocrinología del hospital “Teodoro Maldonado Carbo” de Guayaquil.

## **1.7 OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar el nivel de tiroglobulina pre-ablación con yodo radioactivo, y la respuesta terapéutica a corto plazo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, atendidos en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, período 2016-2017.

## **1.8 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer el nivel de tiroglobulina pre-ablación con I131, en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.
- Correlacionar la tiroglobulina a los seis y doce meses pos-ablación con yodo radioactivo y valorar la respuesta terapéutica a corto plazo.
- Determinar el nivel de tiroglobulina pre-ablación como indicador de persistencia/recurrencia de la enfermedad.

## **1.9 HIPÓTESIS**

- El nivel de tiroglobulina pre-ablación, es un parámetro pronóstico de la respuesta terapéutica a corto plazo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

## **1.10 VARIABLES**

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

Cáncer diferenciado de tiroides

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

- Niveles de tiroglobulina postquirúrgica
- Respuesta terapéutica

### **VARIABLES INTERVINIENTES**

- Edad
- Sexo

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 TEORÍA GENERAL

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), cuyas variedades histológicas son papilar (80.3%) y folicular (2.4%), (Haugen, Alexander, et al., 2016), es el tumor endócrino más prevalente, con un incremento en su incidencia atribuida al uso rutinario de ecografía de la región cervical, vinculado a un mayor acceso a la salud y al nivel socioeconómico del paciente.(Pitoia, Califano, et al., 2014)

Además la presencia de factores asociados como exposición a tóxicos (nitratos), radiación ionizante a dosis bajas de los cuales solo del 1.8-10% de los pacientes desarrollaron CDT y el aumento en la prevalencia de obesidad, probablemente por la estimulación de vías proliferativas activadas por la insulina, que también se asociaron al incremento de la incidencia.(García, Takahashi, Guerrero, & Aslan, 2014) La relación mujer: hombre es de 4.4:1, sin embargo ciertos autores citan el 85.6% de los casos en mujeres, con una relación 5.9:1, entre los 41 y los 50 años, y el 60% de los casos entre los 31 y los 60 años. (García et al., 2014).

Actualmente el enfoque terapéutico y seguimiento de los pacientes con CDT se proyecta a ser individualizado, según el riesgo de recurrencia (RR) de cada paciente, ésta tendencia implica disminuir la terapia ablativa en los casos de bajo riesgo.(Abelleira, & Bueno, F, 2017)

En Latinoamérica, se administraba radiounmunoensayo (RAI) de forma frecuente en todos los pacientes sin considerar el RR, y en el año 2009, con la publicación de las guías regionales, se disminuyó la rutina de RAI en pacientes con microcarcinomas unifocales.(Abelleira, & Bueno, F, 2017)

### **2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

En la actualidad el CDT ocupa el quinto lugar en incidencia anual en las mujeres de Estados Unidos, y el décimo quinto lugar en los hombres.(Pitoia, 2014b) Según el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) el número de casos nuevos de cáncer de tiroides fue de 14.5 por 100,000 hombres y mujeres por año. El número de muertes fue de 0.5 por cada 100,000 hombres y mujeres por año, éstas tasas están ajustadas por edad y se basan en los casos y muertes de 2011-2015.(Noone, s. f.)

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) estimó que durante el año 2012 en Ecuador se produjeron 1131 casos, de los cuales 904 fue en mujeres, con una tasa 7.8% de todos los cánceres de tiroides a nivel mundial.(Bray, 2017). Aproximadamente el 1,2% de los hombres y las mujeres recibirán un diagnóstico de cáncer de tiroides en algún momento de su vida, según los datos de 2013-2015 con un porcentaje de sobrevida en 5 años del 98.1%.(Ferlay, 2012)

### **2.1.2 BASES MOLECULARES**

La expresión de los marcadores moleculares tiroideos puede analizarse en fragmentos de biopsia de tejido tiroideo, por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa.

Existen varias alteraciones en las neoplasias tiroideas como mutaciones y/o re-arreglos genéticos, las anormalidades genéticas más comunes en el carcinoma papilar son las mutaciones en los genes BRAF, RAS y re-arreglos en RET/CPT, mientras que en el carcinoma folicular se encuentran fusiones genéticas PAX8/PPARg, pérdida de heterocigocis de los loci 3p y 7q, y mutaciones en RAS. (Chiganer, Ghersevich, Sánchez, & Novelli, 2011)

El carcinoma diferenciado de tiroides hace referencia a los tumores malignos de la glándula tiroidea originados en las células foliculares y se clasifica según su estirpe histológica en: carcinoma papilar: a) carcinoma papilar clásico, b) carcinoma papilar mixto: (carcinoma papilar variante folicular, carcinoma papilar variante células altas, carcinoma papilar variante oxífila, carcinoma papilar variante sólida, carcinoma papilar variante esclerosante difusa, carcinoma papilar variante células columnares); carcinoma folicular: carcinoma folicular con mínima invasión capsula, carcinoma folicular con amplia invasión capsular, carcinoma de células de Hürthle. (Romero & Melo, 2014)

### **2.1.3 RIESGO DE RECURRENCIA**

El CDT tiene un buen pronóstico, con tasas de supervivencia que superan el 90%; no obstante, la recurrencia genera un 30% de dificultad.(Tran et al., 2018)

La clasificación según el riesgo de recurrencia (RR) es primordial para establecer, la remisión o persistencia de enfermedad estructural, durante el seguimiento. Algunos estudios no aleatorizados consideran que la ablación con yodo radiactivo (I131) reduce las tasas de la misma. No obstante, existe dilema sobre la cantidad de I131 requerido para la ablación efectiva.(Mallick, Harmer, et al., 2012).

La American Thyroid Association (ATA) estableció un sistema, que clasifica la probabilidad de recurrencia como bajo, intermedio y alto, establecidos con el sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer/Internacional Unión against Cáncer (AJCC/UICC) 8ª ed. (Estadios TNM I, II, III, IV), que sirve para guiar la forma y frecuencia con que se evaluará a los pacientes.(Haugen, Alexander, et al., 2016)

Bajo riesgo: ausencia de metástasis locales o distantes; resección de todo el tumor macroscópico, ausencia de invasión tumoral a tejidos o estructuras locorreregionales, tumor sin histología agresiva (células altas, variantes de clavos, carcinoma de células columnares), ausencia de invasión vascular, ausencia de captación de I131 fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento.

Riesgo intermedio: invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos, metástasis en ganglios linfáticos cervicales o captación de I131 fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento realizado luego de la ablación del remanente tiroideo, tumor de histología agresiva (células altas, insular, columnar, de células de Hürthle, folicular o invasión vascular).(Haugen, Alexander, et al., 2016)

Riesgo Alto: invasión tumoral macroscópica, resección tumoral incompleta con gran enfermedad residual, metástasis a distancia.

#### **2.1.4 ENFERMEDAD PERSISTENTE/RECURRENTE**

En la definición de la enfermedad persistente/recurrente se considera uno de los siguientes criterios; niveles detectables de tiroglobulina sérica con terapia supresiva con levotiroxina o después de la estimulación con TSH; evidencia de ganglios linfáticos sospechosos durante el rastreo ecográfico y posterior confirmación por biopsia con aguja fina,

con Tg medida en el lavado del aspirado; rastreo corporal completo positivo postoperatorio.(Pellegriti, et al., 2013)

Ante la persistente/recurrente de la enfermedad, se deben realizar otros estudios de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones) en búsqueda de localización tumoral. (Pellegriti, et al., 2013). El principal objetivo del seguimiento es la estricta vigilancia para identificación temprana de recurrencias. Independiente del riesgo inicial varios estudios ha expuesto, que pacientes sin evidencia de enfermedad a 1-2 años, tiene un riesgo de recurrencia de 3.4 a 4%.(Castagna, Maino, Cipri, & Belardini, 2011)

La Asociación Latinoamericana de Tiroides (SLAT) y la ATA establecieron una forma de evaluar el riesgo de recurrencia, considerando algunas características clínicas y patológicas quirúrgicas. Sin evidencia de enfermedad bioquímica ni estructural: no debe conceptualizarse como curación de la enfermedad, si bien la probabilidad de recurrencia es baja, del 2-4% puede desarrollarse años después del tratamiento inicial. En pacientes considerados en remisión inicialmente, el 75 % de las recurrencias aparecen dentro de los primeros 5 años de seguimiento y el 100 % antes de los 8 años.(Durante et al., 2010a)

Por este motivo, controles anuales posterior al tratamiento inicial (tiroidectomía total y ablación remanente con yodo radiactivo) se realiza con la clínica (examen físico), bioquímica (medición de Tg sérica estimulada por TSH) y por imagen (ecografía de cuello); durante los primeros 3-5 años de acuerdo al riesgo de recurrencia inicial. Y se podrán espaciar según evolucione el paciente.(Durante, Costante, & Filetti, 2013b)

Durante la última etapa del seguimiento puede realizarse con determinaciones habituales de Tg y disminuir la frecuencia de vigilancias ecográficas cuando estos fueron negativos

durante los primeros 5 años. Estas observaciones no aplican a pacientes con aTg positivos.(Pitoia, Califano, et al., 2014)

Persistencia/ Recurrencia bioquímica: si la Tg bajo supresión con levotiroxina (L-T4) persiste elevada en rangos bajos pero estables, se estima un control anual de Tg y ecografía, y se considera la enfermedad estable, y si los valores de Tg bajo supresión aumentan indican enfermedad activa. Independiente que la ecografía de cuello sea negativa, se aconseja completar con otros estudios d imagen para localizar enfermedad residual.(Pitoia, Califano, et al., 2014)

Persistencia/Recurrencia estructural locorregional o a distancia: los pacientes con CDT presentan recurrencias en un 30% de los cuales se determinan en los primeros 10 años.(Brose, Smit, et al., 2012)

Cunado presentan enfermedad estructural se debe valorar la velocidad de progresión de y localización de la enfermedad y realizar un rastreo completo con estudios de imagen, sí, se plantea un tratamiento debe valorarse secuelas de anteriores terapéuticas, edad, comorbilidades y la capacidad de captar yodo o 18FDG.(Pitoia, Califano, et al., 2014)

### **2.1.5 PATRONES DE DISEMINACIÓN**

En el CDT la agresividad local implica, extensión extratiroidea, infiltración de los tejidos adyacentes (músculos pretiroideos, nervio laríngeo recurrente, tráquea, laringe, hipofaringe, esófago e incluso la piel) y capacidad metastásica ganglionares que es más común en el cáncer papilar. (Fuentes Valdés & Fuentes Bosquet, 2016)

Las metástasis a distancia son raras, aproximadamente un 7%, se localizan en pulmón, hueso, hígado y cerebro, siendo de pronóstico poco favorable, especialmente en pacientes de edad avanzada. La multicentricidad tiene un origen policlonal; sucede en el 20-88% de los casos en los papilares, y en la variante folicular es rara su presentación, y se asocia a metástasis ganglionares, y a distancia.(García et al., 2014)

Las probabilidades para desarrollar metástasis a distancia se atribuye el 14% a la invasión capsular; el 27% cuando solo hay invasión vascular; 50% con invasión capsular y vascular, y hasta un 75% cuando están invadidos los vasos capsulares, los extratiroideos y los tejidos peritiroideos.(García et al., 2014)

El tamaño tumoral también tiene relación con el desarrollo de metástasis a distancia, tumores menores de 2 cm, un 17%; de 2 a 4 cm, un 32%; de 4 a 6 cm, un 29%, y mayores de 6 cm, un 73%.(Tuttle et al., 2010)

## **2.2 TEORÍA SUSTANTIVA**

### **2.2.1 ENFOQUE INICIAL DEL TRATAMIENTO**

#### **2.2.1.1 Cirugía**

En pacientes con diagnóstico pre-quirúrgico de CDT se recomienda la tiroidectomía total, sin embargo se plantea una conducta conservadora en pacientes con microcarcinomas papilares únicos e incidentales.(Pitoia et al., 2009) Puesto que, un gran porcentaje de pacientes con carcinomas papilares, suelen presentar enfermedad multicéntrica y bilateral, la hemitiroidectomía no permitiría el seguimiento con la medición de los niveles de tiroglobulina, por este motivo se recomienda la tiroidectomía total.(Cooper et al., 2009)

Los pacientes con diagnóstico citológico de categoría IV de Bethesda, sin un diagnóstico previo molecular de malignidad, la cirugía es diagnóstica en un 20-30% de casos y además terapéutica, cuando por anatomía patológica se confirma la presencia de un CDT.(Cooper et al., 2009).

### **2.2.1.2 Ablación con radioyodo**

En el tratamiento ablativo con yodo radioactivo (I131) posquirúrgico, plantea tres enfoques; eliminar focos tumorales residual posquirúrgico, ablación del tejido tiroideo normal residual del lecho tiroideo que evitaría la producción de tiroglobulina, y, visualizar captación del radiofármaco en localización extra-tiroidea no diagnosticada, en presencia de una elevada actividad de yodo radioactivo en el rastreo corporal total (RCT) post-dosis.(González, Turcio, & Velasco, 2012)

En la actualidad los pacientes con lesiones de muy bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad, la ablación con radioyodo no adiciona beneficios a su tratamiento. Se puede decidir no ablacionar, considerando los siguiente criterios: ausencia de historia familiar de CDT, no antecedentes de radioterapia externa, no invasión capsular, vascular o histología agresiva.(Durante et al., 2010a)

Los pacientes con microcarcinomas unifocales poseen un riesgo de recurrencia de enfermedad estructural entre 1 y 2 %, incrementándose al 4-6 % en microcarcinomas multifocales, y de 5-6 % en pacientes con tumores 2 y 4 cm. En los pacientes con un bajo riesgo de recurrencia, la ablación, es ésta categoría no es definitiva, sin embargo, la ventaja más significativa es determinar la remisión de la enfermedad, con una evaluación posterior de los niveles de Tg estimulada.(Pitoia, Califano, et al., 2014)

La garantía para conseguir una ablación exitosa se considera semejante con dosis de 30 y 100 mCi de I131, independiente de la metodología de preparación utilizada sea con tirotropina recombinante humana (rhTSH) o suspensión de la terapia supresiva con levotiroxina.(Mallick, Harmer, et al., 2012). Cuando se decida ablación, en este grupo de pacientes se recomienda el empleo de dosis bajas (30 mCi 131I).(Pitoia, Califano, et al., 2014), ya que, existe una reducción en el porcentaje de disfunción de glándulas salivales, náuseas y dolor cervical al utilizar una menor dosis de radioyodo. (Valachis & Nearchou, 2013)

En la categoría de riesgo intermedio, se recomienda una dosis de 100 mCi 131I, pero existe el riesgo de recurrencia de aproximadamente del 30% en aquellos casos con histología agresiva, invasión vascular, ganglios mayores a 3 cm, en quienes se considerarse una dosis de 150 mCi 131I.(Pitoia, Califano, et al., 2014)

En situaciones de alto riesgo de recurrencias, la ablación siempre es conveniente, por la probabilidad de enfermedad residual, se propone dosis iguales o superiores a 150 mCi 131I y en casos de metástasis a distancia conocida se recomienda administrar 200 mCi 131I, considerando el criterio clínico; en pacientes con edad avanzada, alteración de función renal se propone realización de dosimetría (Pitoia, Califano, et al., 2014).

Se recomienda realizar centellograma previo a la administración del 131I en aquellos pacientes con extensión extratiroidea, considerando la posibilidad de existir importante remanente posquirúrgico. (Pitoia, Califano, et al., 2014)

### **2.2.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

En pacientes con diagnóstico de CDT la clasificación según el riesgo de recurrencia, al momento del diagnóstico, permite guiar las conductas terapéuticas, sin embargo, ésta puede ser modificada de acuerdo al riesgo dinámico durante el seguimiento.(Haugen, Alexander, et al., 2016)

En el año 2014, Momesso y Tuttle, propusieron por primera vez las definiciones para evaluación de la respuesta inicial al tratamiento. (Momesso & Tuttle, 2014) y clasificaron la respuesta terapéutica en excelente, indeterminada, bioquímica incompleta y estructural incompleta, mediante la determinación sérica de tiroglobulina (suprimida y estimulada), anticuerpos antitiroglobulina (positivos y negativos) y métodos de imagen (con y sin hallazgos).(Tuttle et al., 2010) (Ver anexo 1)

### **2.2.3 SEGUIMIENTO**

El primer año de seguimiento es trascendente en un paciente con CDT, es el período donde se podrán descubrir la persistencia o recurrencia de la enfermedad, y realizar el tratamiento oportuno.

La tiroglobulina es una glucoproteína producida específicamente por los tirocitos, es de alto peso molecular (660 kD), sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso y glucosilada en el aparato de Golgi de las células foliculares de la tiroides, se coloca en la interfase célula-coloide estimulando la yodación y, luego, la organificación y el acoplamiento de las yodotironinas para la síntesis de hormonas tiroideas, y, por medio de la exocitosis se deposita en el coloide. (Melmed, 2016)

Cada gramo de tiroides normales residual, libera 1 ng/ml de Tg cuando la TSH es normal, mientras que 0.5 ng/ml de Tg se libera cuando la TSH es suprimido y por debajo de 0.1 mU/l.(Mejía, Tovar, et al., 2014)

### **2.2.3.1 Determinación de tiroglobulina sérica**

La principal prueba bioquímica con una sensibilidad del 100% y especificidad de 92.9% en el seguimiento del CDT, es la determinación de la tiroglobulina sérica mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, calibrados según el estándar internacional de referencia certificado para tiroglobulina humana (CRM-457). (Teres, Astarita, et al., 2017)

La técnica de medición de Tg utilizada en los 70 era el radioinmunoanálisis (RIA), actualmente el método de elección son: los ensayos inmunométricos (IMA) de 1ª y 2ª generación, que logran detectar concentraciones 0,1 ng/mL (2ª G) y de 1 ng/mL (1ª G), considerando las interferencias en su medición (Ac. aTg, Ac heterófilos y factor reumatoideo) dado que pueden neutralizar o elevar los resultados, interfiriendo en su determinación. (Teres, Astarita, et al., 2017),

Después de la tiroidectomía total y ablación del tejido tiroideo, los niveles de Tg deben ser indetectables, la detección posquirúrgica de valores elevados indica la persistencia tumoral o metástasis. (Schmidt, Cross, & Pitoia, 2017). El valor de Tg estimulada sea por suspensión de la terapia con levotiroxina o el uso de hormona recombinante humana, incrementa la sensibilidad para identificar tejido tumoral residual o recidivante.(Schlumberger & Leboulleux, 2015)

En pacientes con metástasis a distancia, sin interferencias de anticuerpos y con tratamiento de supresión, que presentan valores indetectable de Tg, debe considerarse la

presencia de micronódulos pulmonares o variantes histológicas pobremente diferenciada. (Schmidt, Cross, et al., 2017)

La terminación de Tg sérica pre-ablación es un instrumento de bajo costo, con la capacidad de pronosticar la presencia de enfermedad persistente y recurrente durante seguimiento. Se recomienda efectuar una determinación de Tg en todos los pacientes que reciban una dosis ablativa de I131, posterior a la suspensión hormonal. Los pacientes con bajo riesgo de presentar recurrencia de enfermedad (4-20 %), tienen niveles inferiores a 10 ng/ml de Tg pre ablación, con alto valor predictivo negativo.(Webb, Howard, et al., 2012)

A pesar de su utilidad como factor predictor del estado de la enfermedad, no existe evidencia suficiente para cambiar la indicación de realizar o no la ablación con I131, únicamente con los niveles de Tg pre ablación.(Pitoia, Bueno, et al., 2013a)

### **2.3 REFERENTES EMPÍRICOS**

Mikac G, Stanković S, en una publicación realizada en julio 2016, analizaron los valores de tiroglobulina en el suero de 58 pacientes, formando dos grupos; los niveles normales de tiroglobulina fueron de 2 ng / ml a 65 ng / ml; determinando en tres ocasiones los niveles de Tg (pre-ablación, 6-8 meses y al año).

El primer grupo consistió en 14 pacientes con metástasis histológicamente probadas en los ganglios linfáticos del cuello, mientras que el segundo grupo consistió en 44 pacientes sin metástasis evidentes. El valor promedio de tiroglobulina pre ablación en los pacientes del primer grupo fue de 43,25 ng / ml, mientras que en el segundo fue de 7,57 ng / ml. Concluyendo que el valor promedio de tiroglobulina fue significativamente mayor en pacientes con metástasis ganglionares en el cuello. Y la determinación de la tiroglobulina, a pesar de las

variaciones individuales, puede servir como un buen indicador para ayudar en la monitorización de pacientes tratados quirúrgicamente por cáncer diferenciado de tiroides.(Mikač & Stanković, 2016)

Papageorgiou MS et al, del departamento de Cirugía, Hospital General Universitario de Alexandroupolis, Grecia, en el 2011, analizaron 80 pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer de tiroides, los dividieron en dos grupos con un valor promedio de Tg de 1.3 ng/mL, El mejor valor predictivo de corte para la recurrencia fue de 1,3 ng/ml, que tenía una sensibilidad del 77% y una especificidad del 57%, concluyeron que un nivel de Tg de corte de 1.3 ng / ml representa una indicación para rastreo posterior de haber completado el tratamiento del cáncer de tiroides.(Papageorgiou, Liratzopoulos, Minopoulos, & Manolas, 2011)

Webb RC et al, en el 2012, se basaron en quince estudios con 3947 pacientes con CDT, de los cuales el 60% de los pacientes tenían valores de Tg pre ablación más bajos que el valor umbral que se estaba examinando, utilizaron un valor de Tg pre ablación inferior a 10 ng / ml, concluyendo que una Tg baja pre ablación debería considerarse un factor de riesgo favorable en pacientes con DTC. Se requieren más estudios para determinar si se puede usar una Tg de baja pre ablación para seleccionar pacientes para los cuales se puede evitar la ablación con remanente de yodo radiactivo.(Webb, Howard, et al., 2012)

Xue Yang et al, del departamento de Medicina Nuclear (XY, TZ, YL), Academia China de Ciencias Médicas y Hospital de la Universidad de Medicina de Pekín, Beijing, China, publicado en marzo 2016; analizaron 452 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, se les realizó seguimiento durante 38 meses y se dividieron en tres grupos según nivel de tiroglobulina estimulada pre ablativamente (ps-Tg): grupo 1, menos de 1 ng/ml; grupo 2, 1-10

ng/ml; y grupo 3, menos de 10 ng/ml. los resultados clínicos se evaluaron en función de la respuesta al sistema de re-estadificación de la terapia, dividiendo las respuestas en excelentes, indeterminadas, biomédicas incompletas y estructurales incompletas (SIR).

La respuesta terapéutica podrían obviamente distinguirse por diferentes estratos ps-Tg. SIR fue identificado en ninguno del grupo 1, 1.73% del grupo 2 y 42.74% del grupo 3, respectivamente concluyendo que ps-Tg tiene un gran rendimiento en la predicción de respuesta terapéutica y proporciona un valor incremental para la toma de decisiones de la terapia de yodo radiactivo, especialmente para pacientes con alto nivel de ps-Tg.(Yang, Liang, Zhao, & Lin, 2016)

Syed Zubair Hussain et al, sección de Endocrinología, Hospital Universitario Aga Khan, Stadium, Pakistán, en el 2014, revisaron retrospectivamente los registros de 75 pacientes con DTC, que se sometieron a tiroidectomía total seguida por la ablación con I131y supresión de TSH. El valor de corte para tiroglobulina estimulada (sTg) para predecir la ablación exitosa y sin éxito fue de 18 ng/ml con 76.7% de sensibilidad y 79.1% de especificidad, mientras que para sTg/TSH el corte fue 0.35 con 81.4% de sensibilidad y 81.5% de especificidad, Conclusiones La relación sTg/TSH pre ablación se puede considerar como un mejor predictor del resultado de la ablación que la sTg, el tamaño del tumor y la invasión capsular.(Zurbai, Zaman, et al., 2014)

## **CAPÍTULO III**

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 MATERIALES**

##### **3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

El hospital “Teodoro Maldonado Carbo” ubicado al sur de la ciudad de Guayaquil, es una unidad médico asistencial del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, entidad que otorga servicios de salud y posee autonomía administrativa y financiera, integrada a la Red Pública de Salud apoyada por el Sistema de Referencia y Contra-referencia institucional; cuenta con la Unidad técnica de endocrinología, servicio que brinda atención a los afiliados.

##### **3.1.2 PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN**

Desde enero 2016 a diciembre 2017

##### **3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS**

a) Recursos humanos:

- Investigador
  
- Tutor

b) Recursos físicos:

- Computadora e impresora
- Programas estadísticos
- Sistema informático de datos (AS400)
- Internet
- Pendrive
- Bolígrafo y papel bond

### **3.1.4 Universo**

El universo de estudio son 179 pacientes diagnosticados con cáncer diferenciado de tiroides, en la consulta externa de endocrinología del hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, de enero 2016 a diciembre 2017.

### **3.1.5 Muestra**

La muestra establecida fue de 140 pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que recibieron tratamiento ablativo con I-131, y cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.1.6 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, sometidos a tiroidectomía total y posterior ablación con yodo radioactivo.
- Pacientes con mediciones de tiroglobulina sérica en el laboratorio de la institución, en tres tiempos (pre-ablación, 6 y 12 meses post-ablación).
- Paciente que realizaron el seguimiento médico, durante el primer año pos terapia ablativa.

### **3.1.7 Criterios de exclusión**

- Pacientes cuyos controles bioquímicos son realizados en otra dependencia institucional o en laboratorios privados.
- Paciente que realizan el seguimiento médico fuera de la institución.
- Pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina positivos.

### 3.1.8 Operacionalización de variables

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	ESCALA	INDICADOR	INSTRUMENTO
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>					
Niveles de tiroglobulina postquirúrgica	Marcador tumoral para el seguimiento del CDT	Valores detectables e indetectables	Cuantitativa continua	Porcentaje de mediciones de Tg sérica	Exámenes de laboratorio
Respuesta terapéutica	Persistencia o recurrencia de la enfermedad	Sin evidencia bioquímica, persistencia/recurrencia bioquímica	Cualitativa nominal	Porcentaje de mediciones de Tg sérica	Exámenes de laboratorio
<b>VARIABLE INTERVINIENTE</b>					
Edad	Cantidad de años, meses y días cumplidos a la fecha de aplicación del estudio	Grupo etario	Cuantitativa continua	Porcentaje de cálculo a partir de fecha de nacimiento en su cédula de identidad.	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica que distingue hombres y mujeres	Masculino y femenino	Cualitativa nominal	Porcentaje de personas según el sexo	Historia clínica

## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 Tipo y diseño de investigación**

Es un estudio investigativo de diseño observacional, de tipo analítico, de cohorte.

### **3.2.2 Procedimiento de la investigación**

Se seleccionó pacientes con cáncer diferenciados de tiroides (CIE10: C73), diagnosticados de enero 2016 a diciembre 2017, la información se obtuvo de las historias clínicas, del sistema informático AS400, se solicitó la autorización de la unidad técnica de endocrinología y departamento de investigación y docencia del hospital “Teodoro Maldonado Carbo”; en la selección de la muestra, se aplicó los criterios de inclusión y exclusión y posteriormente el seguimiento bioquímico, con la medición de tiroglobulina sérica, pre-ablación con yodo radioactivo, a los 6 y 12 meses pos-ablación (anexo 2). Los datos se recopilaron en una plantilla diseñada por el autor (anexo 3), y se procesaron los datos en programa estadístico Rv. 3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria).

### **3.2.4 Metodología para el análisis de los resultados**

Las variables cuantitativas fueron descritas en mediana (rango mínimo – máximo), según corresponda su distribución estadística (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Las variables cualitativas fueron descritas en frecuencia (%).

El contraste de hipótesis entre los niveles de tiroglobulina en cada momento del estudio (pre-ablación, 6 y 12 meses post-ablación) fue realizado mediante la prueba de Friedman,

mientras que el contraste entre los niveles de tiroglobulina según la respuesta terapéutica (con o sin persistencia bioquímica), mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Para la estimación de la suficiencia diagnóstica de tiroglobulina pre-ablación para con la respuesta terapéutica post-ablación, se tomó en cuenta como valor de corte, tanto aquel mencionado por la literatura ( $>10$  ng/dL), como uno estimado a partir del presente estudio mediante índice de Youden.

Se consideró como patrón oro el nivel de tiroglobulina a 6 y 12 meses post-ablación. Se estimó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), coeficiente de verosimilitud positivo (CVP), coeficiente de verosimilitud negativo (CVN), coincidencia observada (%) y concordancia (Cohen Kappa; k).

La base de datos fue tabulada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para Mac versión 16, y procesada empleando las librerías “readxl”, “nortest”, “gmodels”, “epiR” e “irr” del programa estadístico R v. 3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria).

### **3.2.7 Aspecto éticos y legales**

En este estudio se aplicó los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, considerando las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos, al ser un estudio no experimental, que no afecta la integridad, ni seguridad de los pacientes; además se obtuvo la aprobación del departamento de docencia e investigación del hospital “Teodoro Maldonado Carbo” (anexo 4).

## CAPÍTULO IV

### 4. ANÁLISIS DE RESULTADO

#### 4.1 RESULTADOS

Esta investigación ha sido planteada con el objetivo de determinar la correlación entre el nivel de tiroglobulina pre-ablación con yodo radiactivo, y la respuesta terapéutica a corto plazo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, atendidos en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, período 2016-2017, información obtenida de las historias clínicas.

Se procedió a la consolidación, categorización y tabulación de la base de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para Mac versión 16, cuya información fue procesada mediante gráficos, obteniendo así, los resultados del estudio de campo. Para la estimación de la suficiencia diagnóstica de tiroglobulina pre-ablación, con la respuesta terapéutica post-ablación, se tomó en cuenta como valor de corte, el mencionado por la literatura ( $>10$  ng/dL), y el estimado a partir de esta investigación ( $>14$  ng/dL).

Se realiza contraste de hipótesis entre los niveles de tiroglobulina pre-ablación, 6 y 12 meses post-ablación. Se estimó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), coeficiente de verosimilitud positivo (CVP), coeficiente de verosimilitud negativo (CVN), coincidencia observada (%) y concordancia (Cohen Kappa; k).

**Tabla 1.**

**Demografía de la población con cáncer diferenciado de tiroides.**

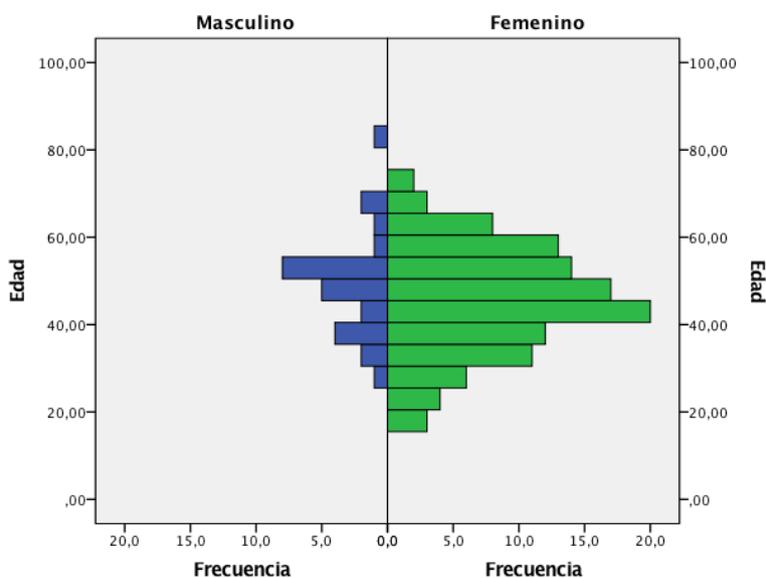
Edad (años) (n=140)	Nº	%
Jovenes adultos ( $\geq 18$ años)	41	(29.3)
Adultos (40 – 64 años)	91	(65.0)
Adultos mayores ( $\geq 65$ años)	8	(5.7)

mediana (rango mínimo – máximo) (18-83) 47 años

Sexo	Nº	%
Femenino	113	80.7
Masculino	27	19.3

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez



**Figura 1. Pirámide poblacional de los pacientes con cáncer Diferenciado de tiroides.**

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

**Interpretación:** De los 140 pacientes, el promedio de edad fue de 47 años, siendo el rango etario más frecuente entre 40 – 64 años con el 65%. El 80.7% corresponde al sexo femenino, que representó el grupo poblacional más afectado

**Tabla 2.**

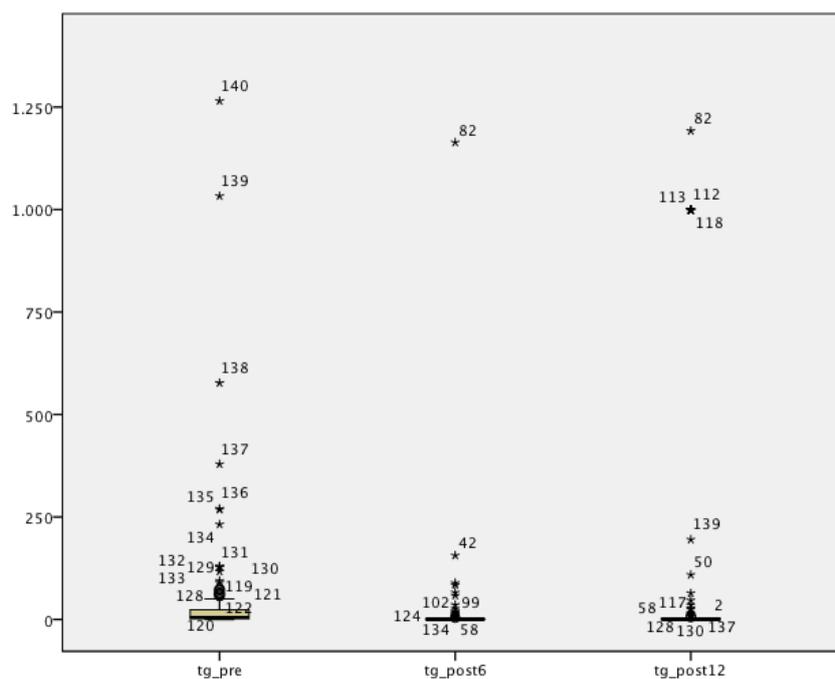
**Niveles de tiroglobulina pre-ablación, 6 y 12 meses**

<b>Tiroglobulina (ng/dL), mediana (rango mínimo – máximo)</b>	<b>valor-p<sup>a</sup></b>
pre-ablación	5.6 (0.04 – 1265.0)
6 meses post-ablación	0.28 (0.004 – 1164.0)
12 meses post-ablación	0.3 (0.01 – 1192.0)

a. Prueba de Friedman

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez



**Figura 2. Niveles de tiroglobulina (ng/dl) pre-ablación, 6 y 12 meses (p<0.001).**

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

**Interpretación:** La mediana de tiroglobulina disminuyó desde un nivel pre-ablación de 5.6 ng/dL hacia 0.28 ng/dL a los 6 meses (p<0.001) y 0.3 ng/dL a los 12 meses (p<0.001).

**Tabla 3.**

**Niveles de tiroglobulina, según la respuesta terapéutica a los 6 y 12 meses (con o sin persistencia bioquímica).**

<b>Niveles de tiroglobulina 6 meses</b>			
<b>Tiroglobulina (ng/dL), mediana (mínimo-máximo)</b>	<b>Con persistencia (41/140; 29.3%)</b>	<b>Sin persistencia (99/140; 70.7%)</b>	<b>valor-p<sup>a</sup></b>
pre-ablación	23.0 (0.2 – 1265.0)	3.8 (0.04 – 128.0)	<0.001
6 meses post-ablación	2.8 (1.1 – 1164.0)	0.2 (0.004 – 0.850)	<0.001

<b>Niveles de tiroglobulina 12 meses</b>			
<b>Tiroglobulina (ng/dL), mediana (mínimo-máximo)</b>	<b>Con persistencia (43/140; 30.7%)</b>	<b>Sin persistencia (97/140; 69.3%)</b>	<b>valor-p<sup>a</sup></b>
pre-ablación	21.4 (0.04 – 1265.0)	4.4 (0.04 – 232.0)	<0.001
12 meses post-ablación	3.5 (1.1 – 1192.0)	0.2 (0.03 – 156.0)	<0.001

a. Prueba U de Mann-Whitney

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

**Interpretación:** Hacia los 6 meses post-ablación, el 29.3% presentaron persistencia bioquímica; de los cuales el 68% tenían tiroglobulina pre-ablación >10 ng/dL. Hacia los 12 meses post-ablación, el 30.7% de los casos presentaron persistencia bioquímica y el 63% de los casos tenían tiroglobulina pre-ablación >10 ng/dL.

**Tabla 4.**

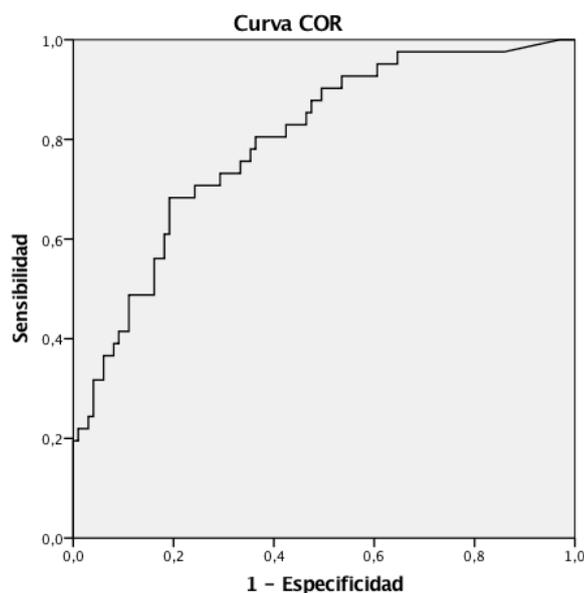
**Suficiencia de la tiroglobulina pre-ablación en el diagnóstico de persistencia bioquímica a 6 meses post-ablación.**

	<b>Tiroglobulina pre-ablación &gt;10 ng/dL<sup>a</sup></b>	<b>Tiroglobulina pre-ablación &gt;14.4 ng/dL<sup>b</sup></b>
<b>Sensibilidad</b>	28/41 [68% (52 - 82)]	28/41 [68% (52 - 82)]
<b>Especificidad</b>	77/99 [78% (68 - 86)]	80/99 [81% (72 - 88)]
<b>VPP</b>	28/50 [56% (41 - 70)]	28/47 [60% (44 - 74)]
<b>VPN</b>	77/90 [86% (77 - 92)]	80/93 [86% (77 - 92)]
<b>CVP</b>	3.07 (2.01, 4.69)	3.56 (2.26, 5.61)
<b>CVN</b>	0.41 (0.26, 0.65)	0.39 (0.25, 0.62)
<b>Coincidencia</b>	105/140 (75%)	108/140 (77%)
<b>Concordancia</b>	43.3% (p<0.001)	47.1% (p<0.001)

a. Valor mencionado en la literatura, b. Valor estimado en el presente estudio

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez



**Figura 3. Curva ROC de la suficiencia de la tiroglobulina pre-ablación en el diagnóstico de persistencia bioquímica a 6 meses post-ablación**

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

**Interpretación:** Se estimó un valor de corte óptimo de tiroglobulina pre-ablación >14.4 ng/dL en el diagnóstico de persistencia bioquímica a los 6 y 12 meses post-ablación. A los 6 meses post-ablación la tiroglobulina presenta un 80% de suficiencia diagnóstica de persistencia bioquímica, sea >10 o >14.4 ng/dL, una sensibilidad del 68% y una especificidad entre 78% y 81% respectivamente.

**Tabla 5.**

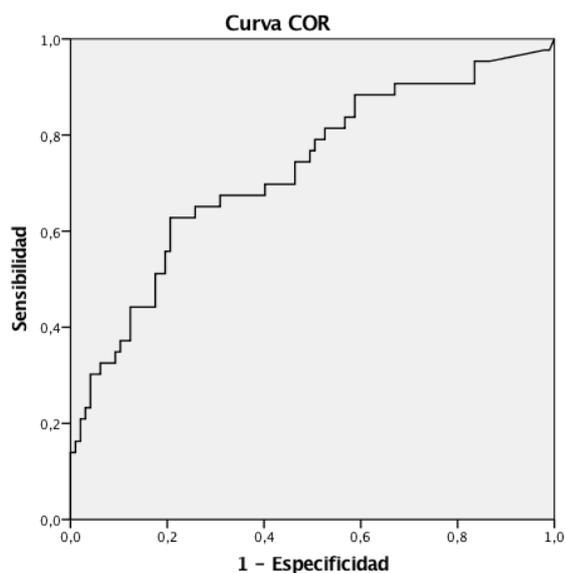
**Suficiencia de la tiroglobulina pre-ablación en el diagnóstico de persistencia bioquímica a 12 meses post-ablación.**

	<b>Tiroglobulina pre-ablación &gt;10 ng/dL<sup>a</sup></b>	<b>Tiroglobulina pre-ablación &gt;14.4 ng/dL<sup>b</sup></b>
<b>Sensibilidad</b>	27/43 [63% (47 - 77)]	27/43 [63% (47 - 77)]
<b>Especificidad</b>	74/97 [76% (67 - 84)]	77/97 [79% (70 - 87)]
<b>VPP</b>	27/50 [54% (39 - 68)]	27/47 [57% (42 - 72)]
<b>VPN</b>	74/90 [82% (73 - 89)]	77/93 [83% (74 - 90)]
<b>CVP</b>	2.65 (1.73, 4.05)	3.05 (1.94, 4.79)
<b>CVN</b>	0.49 (0.33, 0.73)	0.47 (0.31, 0.70)
<b>Coincidencia</b>	101/140 (72%)	104/140 (74%)
<b>Concordancia</b>	37.4% (p<0.001)	41.1% (p<0.001)

a. Valor mencionado en la literatura, b. Valor estimado en el presente estudio

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez



**Figura 4. Curva ROC de la suficiencia de la tiroglobulina pre-ablación en el diagnóstico de persistencia bioquímica a 12 meses post-ablación**

**Fuente:** Hospital Regional IESS Teodoro Maldonado Carbo.

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

**Interpretación:** A los 12 meses post-ablación la tiroglobulina presenta un 73% de suficiencia diagnóstica de persistencia bioquímica, sea >10 o >14.4 ng/dL, una sensibilidad del 68% y una especificidad entre 76% y 79% respectivamente.

## 4.2 DISCUSIÓN

Existen pocos estudios acerca de la determinación niveles de Tg pre-ablación como posible rol pronóstico en la recidiva o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides. A fin de obtener un método predictivo de la evolución de la enfermedad durante seguimiento, se planteó esta investigación, con el objetivo de demostrar la utilidad de la tiroglobulina pre-ablación, como marcador pronóstico de la recidiva o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides, considerando la tasa de respuesta terapéutica a corto plazo en pacientes atendidos en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, en Guayaquil periodo enero 2016 a diciembre 2017.

Se analizó 140 pacientes con diagnóstico de CDT, que recibieron tratamiento ablativo con yodo radioactivo, de los cuales el 80.7% corresponde al sexo femenino, que representó el grupo poblacional más afectado, coincidiendo con la bibliografía internacional donde se evidencia 71.6%, (Webb, Howard, et al., 2012), 68% (Matthews et al., 2016), 68.5% (Yang, Liang, et al., 2016); además la literatura revisada demuestra una alta incidencia de carcinoma de tiroides en mujeres jóvenes y de edad media, entre los 25 a 60 años de edad, confirmado en este estudio donde la media de edad fue de 47 años, siendo el rango etario más frecuente entre 40 – 64 años con el 65%.

El promedio de tiroglobulina disminuyó desde un nivel pre-ablación de 5.6 ng/dL a 0.28 ng/dL en los primeros 6 meses ( $p < 0.001$ ), hacia los 12 meses se evidencio un descenso de 0.3 ng/dL ( $p < 0.001$ ). La tiroglobulina pre-ablación presenta mayor suficiencia diagnóstica de persistencia bioquímica a 6 meses post-ablación (curva ROC=80%; figura 3), independientemente del valor de corte empleado ( $k_{Tg > 10 \text{ ng/dL}} = 43.3\%$ ;  $k_{Tg > 14.4 \text{ ng/dL}} = 47.1\%$ ) en comparación con los datos obtenidos a 12 meses post-ablación (curva ROC=73%;  $k_{Tg > 10 \text{ ng/dL}} = 37.4\%$ ;  $k_{Tg > 14.4 \text{ ng/dL}} = 41.1\%$ ; figura 4), ddemostrando que existe una relación

estadísticamente significativa entre los niveles séricos de Tg pre-ablación y el estado de la enfermedad a los 6 y 12 meses ( $p < 0.001$ ), los paciente con niveles elevados pre-ablación continuaban con valores superiores por la persistencia tumoral.

El 29.3% presentaron persistencia bioquímica a los 6 meses post-ablación, de los cuales el 68% tenían tiroglobulina pre-ablación  $>10$  ng/dL; el 30.7% los casos presentaron persistencia bioquímica a los 12 meses post-ablación y el 63% tenía tiroglobulina pre-ablación  $>10$  ng/dL. Hubo una recaída en 2 casos en el periodo entre 6 a 12 meses post-ablación (recaída global del 2%, anexo 5).

A partir de la base de datos, se estimó un valor de corte óptimo de tiroglobulina pre-ablación  $>14.4$  ng/dL para el diagnóstico de persistencia bioquímica tanto a 6 como a 12 meses post-ablación, con VPN 86%, sensibilidad 68%, especificidad 81%, a los 6 meses y VPN 83%, sensibilidad 63%, especificidad 79%, a los 12 meses, existiendo similitud estadística entre el valor reportado en la literatura ( $k_{Tg > 10 \text{ ng/dL}} = 43.3\%$ ) y el obtenido de la base de datos del estudio ( $k_{Tg > 14.4 \text{ ng/dL}} = 47.1\%$ ).

Al compararlo con un meta análisis realizado por Webb & Howard, publicado en el 2012 donde se evidencia un VPN de 94,2% para un punto de corte de Tg de  $<10$  ng/ml, para descartar recidiva o persistencia de la enfermedad, así mismo Díaz & Véliz en el 2013, establecieron un límite de Tg pre-ablación de  $<10$  ng/ml, y el valor predictivo negativo fue del 99%, sensibilidad del 93%, especificidad del 82%, relación de probabilidad positiva (LR) de 5,2 y LR negativa de 0,087. Concluyendo que una Tg baja pre-ablación debería considerarse un factor de riesgo favorable en pacientes con CDT; estos datos contrastan con los obtenidos en esta investigación, considerando que un valor de corte de Tg inferior a 10 ng/ml, sería predictivo de recidiva o recurrencia

En otra investigación efectuada por Matthews & Chua, en el 2016, establecieron que un nivel elevado de tiroglobulina de 27,5 ng/ml, o superior tenían un riesgo relativo incrementado de recurrencia de la enfermedad de 4.50 (intervalo de confianza del 95% = 1.35-15.04), en el momento de la terapia con yodo radiactivo ablativo, siendo un indicador pronóstico de la recurrencia de la enfermedad macroscópica en el carcinoma de tiroides bien diferenciado; Xue Yang & Lian, en el 2015, estimaron un valor de corte pre-ablación de 2.95 ng/ml sin metástasis y 47,1 ng/ml en pacientes con M1, comparado con esta investigación el valor Tg fue superior a 10 ng/ml, un valor de corte diferente al obtenido en este estudio.

Considerando las múltiples publicaciones, el valor de corte de la tiroglobulina es diverso, y no existe un consenso establecido; su determinación depende del método que se utilice para su análisis, por tal motivo debería considerarse un valor promedio institucional, mediante un estudio de las características operativas del receptor.

Estos resultados expresan que existe relación, entre, niveles de tiroglobulina superiores a 10 ng/ml pre-ablación con la recurrencia y/o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides; siendo ésta determinación, una herramienta pronóstica valiosa, para predecir la evolución de la enfermedad a corto plazo.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

Existe una correlación entre el nivel de Tg pre-ablación con yodo radiactivo, y la respuesta terapéutica a corto plazo.

Se pudo estimar un valor de corte óptimo institucional de Tg  $>14$  ng/mL para el diagnóstico de persistencia bioquímica a corto plazo, además existe un porcentaje similar en suficiencia diagnóstica utilizando un valor de corte  $>10$ ng/mL.

La tiroglobulina pre-ablación presenta mayor suficiencia diagnóstica para con el diagnóstico de persistencia a 6 meses post-ablación, independientemente del valor de corte empleado.

La determinación de los niveles de Tg pre ablación es una herramienta pronóstica de gran utilidad en el seguimiento de cáncer diferenciado de tiroides.

## **RECOMENDACIONES**

A la unidad técnica de endocrinología, y medicina nuclear, incorporar como parte de protocolo de atención y seguimiento del cáncer de tiroides, la determinación de tiroglobulina pre-ablación con I131.

Realizar un seguimiento bioquímico y por imagen estricto a los pacientes que presentan niveles de tiroglobulina pre-ablación superior a 10 ng/ml, para identificar de manera oportuna la recidiva o persistencia del cáncer de tiroides.

Efectuar un seguimiento bioquímico obligatorio a los seis y doce meses a todo paciente con cáncer diferenciado de tiroides, sometido a tiroidectomía total y posterior ablación con I131, en búsqueda de una posible recidiva o persistencia de la enfermedad.

Continuidad de la línea de investigación sobre la utilidad de la tiroglobulina como predictor de recidiva o persistencia en el cáncer diferenciado de tiroides.

## **LIMITACIONES**

Las limitaciones durante la investigación, implicó el agotamiento de los reactivos de determinación de tiroglobulina sérica dentro de la institución, durante el periodo de estudio, por lo cual se excluyó un determinado número de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abelleira, E., & Bueno, F. (2017). Riesgo dinámico en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no ablacionados. Buenos Aires-Argentina. *Elsevier España*, 69-75.
- Bray, F. (2017). Incidencia del cáncer en los cinco continentes, vol. XI (versión electrónica). Lyon: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. [Científica IARC No. 166.]. Recuperado de <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Brose, M., Smit, J., Capdevila, J., Elisei, R., Nutting, C., & Pitoia, F. (2012). Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. Philadelphia-USA. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 12, 1137-1147.
- Castagna, M., Maino, F., Cipri, C., & Belardini, V. (2011). Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. Siena-Italy. *European Journal of Endocrinology*, 441-446.
- Chiganer, G., Ghersevich, A., Sánchez, A., & Novelli, J. (2011). Biología Molecular en el Cáncer de Tiroides. Argentina. *Revista Médica de Rosario*, 10.
- Cooper, D., Doherty, G., Haugen, B., Kloos, R., Lee, S., Mandel, S., & Sherman, S. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19, 1167-1214.

- Durante, C., Attard, M., Torlontano, M., Ronga, G., Monzani, F., Costante, G., & De Toma, G. (2010). Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *Journal Clinic Endocrinology and Metabolism*, 95(11), 4882-4888.
- Durante, C., Costante, G., & Filetti, S. (2013). Differentiated thyroid carcinoma: Defining new paradigms for postoperative management. *Endocrine-Related Cancer*, 141-154.
- Ferlay, J. (2012). Globocan: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. International Agency for Research on Cancer (IARC) globocan. IARC CancerBase No. 11.
- Fuentes Valdés, E., & Fuentes Bosquet, R. (2016). Infiltración traqueal por carcinoma tiroideo diferenciado. *Revista Cubana de Cirugía*, 55(3), 234-247.
- García, M., Takahashi, A., Guerrero, J., & Aslan, A. (2014). Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta medica de México*, 150(1), 65-77.
- González, L., Turcio, S., & Velasco, M. (2012). Aplicaciones clínicas del radioyodo en las enfermedades del tiroides. *Revista Cubana de Endocrinología*, 23(3), 256-263.
- Haugen, B., Alexander, E., Bible, K., Doherty, G., Mandel, S., Nikiforov, E., & Ann, S. (2016). 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*, 133.

- Mallick, u, Harmer, C., Yap, B., Wadsley, J., Clarke, S., Moss, L. . . , & Smellie. (2012). Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine.*, 366(18), 1674-1685.
- Martín, M. (2016). Patología tumoral del tiroides. Universidad de Salamanca. *Revista ORL*, 9.
- Matthews, E., Chua, E., Gargya, A., Clark, J., Gao, K., & Elliott, M. (2016). Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *The Journ Al of Laryngology & Otology*, 130(S4), S50-S53.
- Mejía, A., Tovar, J., & Gutiérrez, C. (2014). Niveles de tiroglobulina previa a la ablación y persistencia/recurrencia precoz del cáncer diferenciado de la tiroides. *Revista Ciencias de la Salud*, 12(1), 9-21.
- Melmed, S. (2016). *Williams textbook of endocrinology* (13th edition.). Elsevier España.
- Mikač, G., & Stanković, S. (2016). Thyroglobulin value in patients surgically treated for differentiated thyroid carcinoma. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 144(7-8), 397-401.
- Momesso, D., & Tuttle, M. (2014). Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(2), 401-421.
- Noone, A. (s. f.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

- Papageorgiou, M., Liratzopoulos, N., Minopoulos, G., & Manolas, K. (2011). Thyroglobulin – what is the postoperative threshold for the suspicion of thyroid cancer recurrence in the absence of anti-Tg antibody measurement? *South African Journal of Surgery*, 49(3), 118-122.
- Pellegriti, G., Mannarino, C., Russo, M., Terranova, R., Marturano, I., Vigneri, R., & Belfiore, A. (2013). Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 1014-1021.
- Pitoia, F. (2014). Carcinoma diferenciado de Tiroides. Primera parte. *Board de Endocrine Related Cancer*, 22, 37.
- Pitoia, F., Bueno, M., Abelleira, E., Salvai, M., Bergoglio, L., Luster, M., & Niepomniszcze, H. (2013). Undetectable pre-ablation thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer: it is not always what it seems. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54(7), 292-306.
- Pitoia, F., Califano, I., Vázquez, A., Faure, E., Gauna, A., Orlandi, A., & San Martín, A. (2014). Consenso intersocietario\* sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 51(2), 85-118.
- Pitoia, F., Ward, L., Wohllk, N., Friguglietti, C., Tomimori, E., Gauna, A. . . , & Corigliano, S. (2009). Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(7), 884-887.

- Romero, A., & Melo, M. (2014). Implementación del Sistema Bethesda para el informe de citología aspirativa de tiroides con seguimiento histopatológico. *Revista Colombiana de Cancerología.*, 18(1), 3-7.
- Schlumberger, M., & Leboulleux, S. (2015). Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer. *F1000prime Reports*, 7-9.
- Schmidt, A., Cross, C., & Pitoia, F. (2017). Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico y tratamiento. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 54(2), 92-100.
- Teres, I., Astarita, G., Mesch, V., Filoso, G., Esteban, M., Kozac, A., & Saavedra, M. (2017). Métodos de tiroglobulina de primera y segunda generación: su utilidad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo.*, 54, 101-108.
- Tran, B., Roshan, D., Abraham, E., Wang, L., Garibotto, N., & Wykes, J. (2018). An Analysis of The American Joint Committee on Cancer 8th Edition T Staging System for Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(6), 2199-2206.
- Tuttle, M., Tala, H., Shah, J., Leboeuf, R., Ghossein, R., Gonen, M., & Shaha, A. (2010). 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*, 20(12), 1341-1348.

- Valachis, A., & Nearchou, A. (2013). High versus low radioiodine activity in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Acta Oncologica*, 52(6), 1055-1061. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.742959>
- Webb, R., Howard, R., Stojadinovic, A., Gaitonde, D., Wallace, M., Ahmed, J., & Burch, H. (2012). The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2754-2763.
- Yang, X., Liang, J., Zhao, T., & Lin, Y. (2016). Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*, 101(3), 1307-1313.
- Zurbai, S., Zaman, M., Malik, S., Asghar, A., Rabbani, U., Aftab, N., & Islam, N. (2014). Preablation stimulated thyroglobulin/TSH ratio as a predictor of successful I131remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer following total thyroidectomy. *Journal of thyroid research. Journal of Thyroid Research*, 1-7.

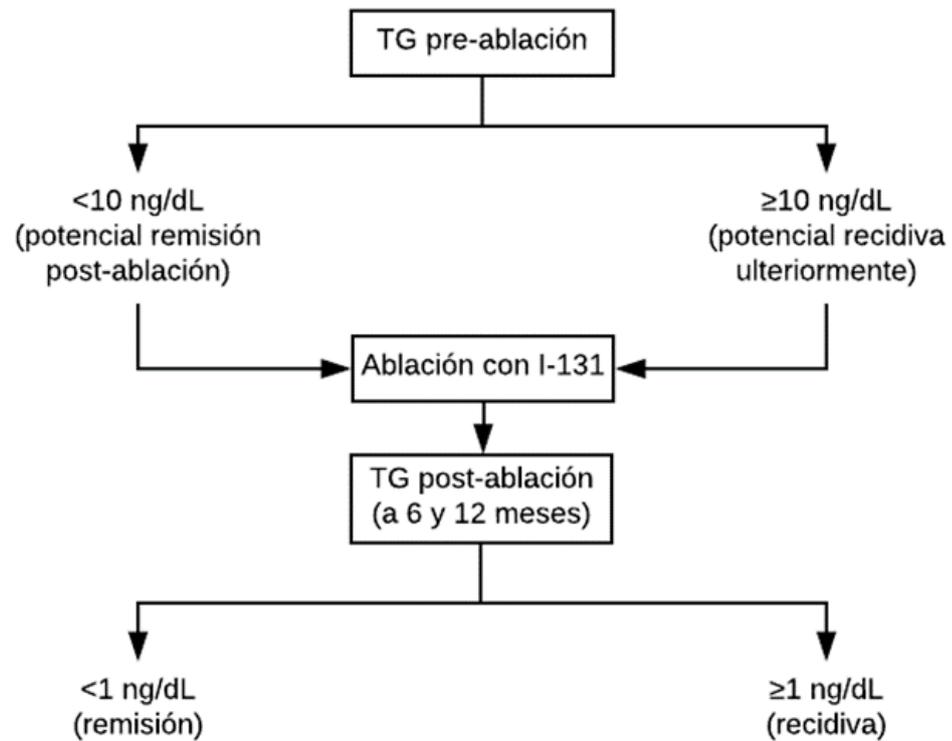
## ANEXOS

### ANEXO 1. DEFINICIÓN DE LAS RESPUESTAS AL TRATAMIENTO INICIAL EN LA ESTRATIFICACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO

Respuesta al tratamiento	Nivel de tiroglobulina	Anticuerpos antitiroglobulina (aTg)	Imágenes
Excelente	Suprimida $<0,2\text{ng/ml}$ o Estimulada $<1\text{ng/ml}$	Negativos	Sin hallazgos
Indeterminada	Suprimida entre $0,2 - 1 \text{ ng/ml}$ , Estimulada entre $1 - 10 \text{ ng/ml}$ .	Estables o en descenso	Hallazgos inespecíficos
Bioquímica incompleta	Suprimida $\geq 1 \text{ ng/ml}$ o Estimulada $\geq 10 \text{ ng/ml}$ o niveles de Tg en ascenso	En ascenso con niveles similares de TSH	Negativo
Estructural incompleta	Evidencia de enfermedad locorregional o metástasis a distancia.		

**Fuente:** Recuperado de Estimación de riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides. (Tuttle et al., 2010)  
**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

## ANEXO 2. PROCESO DE RECUPERACIÓN DE NIVELES DE TIROGLOBULINA PRE Y POST-ABLACIÓN



**Fuente:** Consenso intersocietario\* sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. (Pitoia et al., 2014)

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez



## ANEXO 4. AUTORIZACIÓN DE REALIZACIÓN DE ESTUDIO



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2017-0450-M

Guayaquil, 17 de julio de 2017

**PARA:** Sr. Ing. Guido Rafael Iturralde Segovia  
Coordinador General de TIC Hospital de Especialidades - Teodoro  
Maldonado Carbo

**ASUNTO:** SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACION PARA EL TRABAJO  
DE LA DRA. VERONICA CABRERA

De mi consideración:

Reciba un cordial saludo. Con la finalidad que se otorguen las facilidades que el caso amerita, con el Vto. Bno. de esta Coordinación, adjunto sírvase encontrar la comunicación suscrita por la Dra. **Verónica Cabrera**, mediante la cual solicita autorización para el acceso a la base de datos del área su cargo de los siguientes

Códigos CIE 10 (C73)

Para su proyecto de investigación: **CORRELACION DE NIVELES DE TIROGLOBULINA PRE-ABLACION CON YDO RADIOACTIVO Y RESPUESTA TERAPEUTICA A CORTO PLAZO DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES**, en el *Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo*.

Periodo: **SEPTIEMBRE 2016 - SEPTIEMBRE 2018**

*Correo:* vebeca4@hotmail.com

Con sentimientos de distinguida consideración

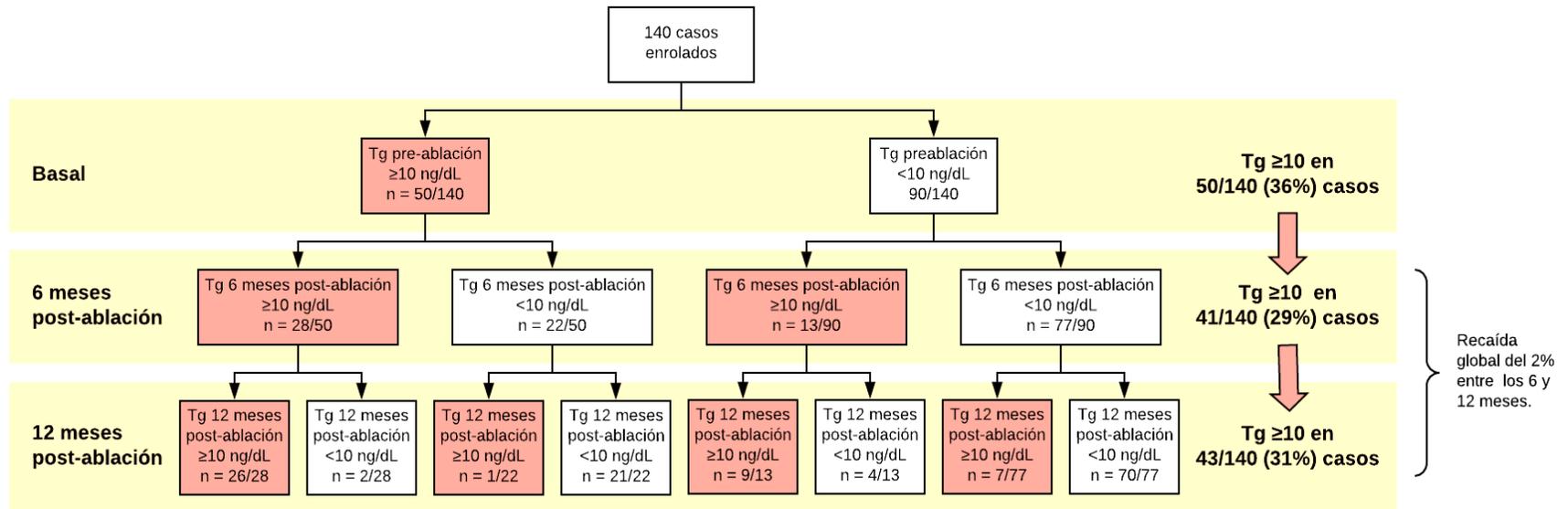
Atentamente,

Med. María Antonieta Zunino Cedeño  
**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES - TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:  
- IESS-HTMC-JUTE-2017-0318-M

Copia:  
Srta. Irene Emperatriz Pérez Portes  
Oficinista Hospital de Especialidades - Teodoro Maldonado Carbo

## ANEXO 5. FLUJOGRAMA DE RECAÍDA BIOQUÍMICA SEGÚN UN NIVEL DE TIROGLOBULINA



Flujograma donde se ilustra la recaída bioquímica según un nivel de tiroglobulina (tg)  $\geq 10$  ng/dl, según el momento de estudio: 6 y 12 meses post-ablación ( $p < 0.001$ ).

**Fuente:** Base de datos del AS400 del hospital “Teodoro Maldonado Carbo”

**Autor:** Verónica Belén Cabrera Gómez

## Urkund Analysis Result

Analysed Document: TESIS-VERONICA CABRERA urkund.docx (D43687050)  
Submitted: 11/8/2018 2:42:00 PM  
Submitted By: jhony.realc@ug.edu.ec  
Significance: 1 %

### Sources included in the report:

cancer tiroides.doc (D11150567)

### Instances where selected sources appear:

1

  
**Dr. Camilo López Estrella**  
UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA  
MSP. LIBRO 6 FOLIO 1627 No 4698  
+ESS SENESCYT No 1006-09-696646  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

<i>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA</i>		
<i>FICHA DE REGISTRO DE TESIS</i>		
TÍTULO Y SUBTÍTULO: Cáncer diferenciado de tiroides: niveles de tiroglobulina pre ablación con yodo radioactivo y respuesta terapéutica		
AUTOR: Md. Verónica Belén Cabrera Gómez	TUTOR: Dr. Camilo López Estrella	
	REVISOR: Dr. Jhony Real Cotto	
INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	FACULTAD: CIENCIAS MÉDICAS	
ESPECIALIDAD: ENDOCRINOLOGÍA		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	No. DE PÁGS:	
ÁREAS TEMÁTICAS: Cáncer diferenciado de tiroides		
PALABRAS CLAVE: cáncer, tiroides, tiroglobulina, ablación, yodo radioactivo, pronóstico		
<p><b>Introducción:</b> La tiroglobulina es un excelente marcador de persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides, su rol como valor pronóstico no está plenamente determinado. <b>Objetivo:</b> correlacionar el nivel de tiroglobulina pre-ablación con yodo radiactivo y la respuesta terapéutica a corto plazo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en el hospital Teodoro Maldonado Carbo, período 2016-2017. <b>Metodología:</b> Es de diseño observacional, analítico, de cohorte. <b>Resultados:</b> A Los 6 meses el 29.3% de los casos presentaron persistencia bioquímica; de los cuales el 68% tenían tiroglobulina pre-ablación &gt;10 ng/dL. Hacia los 12 meses post-ablación, el 30.7% presentaron persistencia bioquímica; de los cuales 63% con tiroglobulina pre-ablación &gt;10 ng/dL. El 2% presentó recidiva, entre 6 a 12 meses post-ablación. Se estimó un valor de corte óptimo de tiroglobulina pre-ablación &gt;14.4 ng/dL, para el diagnóstico de persistencia bioquímica tanto a 6 como a 12 meses post-ablación, el valor de tiroglobulina ya sea a 10 ng/mL o 14 ng/mL tenía similar suficiencia diagnóstica de persistencia a 6 meses post-ablación. La mediana de tiroglobulina disminuyó desde un nivel pre-ablación de 5.6 ng/dL hacia 0.28 ng/dL a los 6 meses (<math>p &lt; 0.001</math>) y 0.3 ng/dL a los 12 meses (<math>p &lt; 0.001</math>). <b>Conclusión:</b> La determinación de la tiroglobulina pre-ablación es útil, como marcador pronóstico de la recidiva o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides a corto plazo.</p>		
No. DE REGISTRO (en base de datos)	No. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	SI: X	NO
CONTACTO CON AUTOR:	Teléfono: 0981005234	E-mail: vebeca4@hotmail.com
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: SECRETARIA COORDINACIÓN DE POSGRADO	
	Teléfono: 2288086	
	E-mail: egraduadosug@hotmail.com	