



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTONOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
EJERCITO DE NICARAGUA  
Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”**

**Tesis para optar al título de  
Especialista en Cirugía General**

«VALOR PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA, COMO MARCADOR DE  
RECIDIVA TUMORAL EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CARCINOMA  
DIFERENCIADO DE TIROIDES EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA DEL  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS DEL 1 DE  
ENERO DEL 2016 AL 31 DE DICIEMBRE 2021»

**AUTOR:**

**CAPITÁN DR. DELSON GELIAT CABALLERO SILVA**

**TUTOR:**

**MAYOR DR. JOSE VLADIMIR ALTAMIRANO CENTENO  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL Y LAPAROSCOPICA  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**MARZO 2022  
MANAGUA, NICARAGUA**



**República de Nicaragua  
Ejército de Nicaragua  
Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”  
Sub Dirección Docente**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEÓN

**CAPITÁN DR. DELSON GELIAT CABALLERO SILVA**

No. cédula: **281-140489-0013Y**, culminó la Especialidad de **CIRUGÍA GENERAL**, en el año Académico: **2018 – 2022.**

Realizó Defensa de Tesis: “**VALOR PREDICTIVO DE LA TIROGLOBULINA COMO MARCADOR DE RECIDIVA TUMORAL EN PACIENTES TIROIDECTOMIZADOS POR CARCINOMA DIFERENCIADOS DE TIROIDES EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS, DEL 01 DE ENERO DEL 2016 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2021**”.

En la ciudad de Managua, viernes 18 de marzo del año dos mil veintidós.

Capitán Dr. Joel René Aguilar Lazo

Nombres y apellidos

\_\_\_\_\_  
Firma del Presidente

Dra. Maria Martha Morales Duriez

Nombres y apellidos

\_\_\_\_\_  
Firma del Secretario

Teniente Dra. Marisol Solórzano Vanegas

Nombres y apellidos

\_\_\_\_\_  
Firma del Vocal

\_\_\_\_\_  
Teniente Coronel (DEM)

**DR. ROLANDO ANTONIO JIRÓN TORUÑO**

Sub Director Docente

Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”

## **DEDICATORIA**

A mis honorables maestros de Cirugía General que con su mano firme y estricto rigor me han formado con el fin de convertirme en Cirujano con muchas cualidades y comprometido con el quehacer diario.

Al Departamento de Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños por la oportunidad de realizar el presente estudio, así mismo dar a conocer resultados fidedignos que sirvan de referencia para él envío de tiroglobulina como marcador predictivo de recidiva tumoral en el cáncer diferenciado de tiroides.

## **AGRADECIMIENTO**

Le agradezco a mi Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, dado que en su mano esta mi aliento y todos mis caminos pertenecen a él, además por proveerme el conocimiento, la paciencia y todos los medios necesarios para culminar con éxito esta segunda fase de mi profesión la cual sello con este trabajo de investigación.

A mi tutor Mayor y Dr. José Vladimir Altamirano Centeno y a mi asesor metodológico Mayor y Dr. Dámaso Maltez Torrez que son mi ejemplo a seguir y que han sido mi guía paso a paso en el cronograma de trabajo de este estudio con estricto rigor tanto metodológico como científico y culminarlo con éxito.

A mis maestros de la Especialidad de Cirugía General, al Ejército de Nicaragua y a todos los militares que llevo en mente y corazón que los considero como una familia dado que siempre han creído en mí y siempre estaré con ellos. A mis padres, esposa, hermanos y tíos por darme el aliento de seguir por el buen camino y por mi formación personal que es una dádiva para mí.

## **OPINIÓN DEL TUTOR**

Consideramos que este estudio es de gran valor ya que nos está midiendo una herramienta muy importante en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.

Este tipo de estudio nos puede dar pautas para nuevos estudios que nos van a facilitar una mejor atención a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Quiero felicitar personalmente al Dr. Delson Geliat Caballero Silva por el esfuerzo que ha hecho en este estudio e instarlo a que siga realizando estudios venideros a nuestros pacientes con cáncer.

## RESUMEN

**Introducción:** La búsqueda de recidiva en pacientes operados por cáncer diferenciado de tiroides se plantea como necesaria para reducir la morbimortalidad de los pacientes con este padecimiento. **Objetivos:** Determinar el valor predictivo de la tiroglobulina en plasma en pacientes operados por cáncer diferenciado de tiroides como marcador biológico para recidiva. **Material y método:** Estudio descriptivo, retrospectivo, de cohorte transversal, entre enero 2016 y diciembre 2021 en el Departamento de Oncología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños en 50 pacientes postquirúrgicos clasificados por grupos etarios en quienes se realizó controles de tiroglobulina en plasma posterior a la cirugía. **Resultados:** La prevalencia del cáncer diferenciado de tiroides en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños es del 95.3% y la recidiva de cáncer diferenciado de tiroides representa una prevalencia del 4.6%. En este estudio la tiroglobulina presentó una sensibilidad de 95.2% [IC 95%: 77,3% a 99.2%], especificidad 3.4% [IC: 95%: 0.6% a 17.2%], valor predictivo Positivo de 41,7% [IC 95%: 28.8% a 55.7%] y un valor predictivo negativo del 50% [IC 95%: 9.5% a 90.5%] para la detección de recidiva en cáncer diferenciado de Tiroides. **Conclusión:** Dada la prevalencia de recidiva de cáncer diferenciado de tiroides y al valor predictivo positivo de la tiroglobulina en nuestra población de estudio, no se justifica el uso individual de tiroglobulina como marcador de recidiva para cáncer diferenciado de tiroides. **Palabras clave:** Recidiva, cáncer diferenciado de tiroides, valor predictivo de tiroglobulina, hallazgo por ultrasonografía de ganglio en cuello.

## INDICE DE CONTENIDO

<b>Nº</b>	<b>DENOMINACIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>IV.</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	<b>9</b>
<b>V.</b>	<b>DISEÑO METODOLOGICO</b>	<b>23</b>
<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>VII.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>42</b>
<b>VIII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>49</b>
<b>IX</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>50</b>
<b>X.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>51</b>

## INDICE DE ANEXOS

<b>N°</b>	<b>DENOMINACIÓN</b>
<b>1</b>	<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>
<b>2</b>	<b>TABLA DE SALIDA DE LOS DATOS</b>
<b>3</b>	<b>GRÁFICOS DE LOS RESULTADOS</b>

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES) es considerado un problema de salud pública a nivel mundial. Es el 16º cáncer más frecuente, el octavo más frecuente en mujeres y el tumor endocrino más frecuente (90%). De los tumores malignos de tiroides, el diferenciado es el 85 - 90% y el indiferenciado (2 - 5%) (1).

En general, el cáncer diferenciado de tiroides es de buen pronóstico de sobrevida, pero con una recidiva global de hasta 30%, existiendo casos descritos de recidiva después de 30 años de seguimiento, principalmente en pacientes con subtipos histológicos más agresivos y enfermedad más extensa (grandes tumores, compromiso de cápsula tiroidea y metástasis ganglionares cervicales). Por esta razón, los pacientes requieren seguimiento prolongado una vez realizada la tiroidectomía total (TT) o casi total y en casos seleccionados ablación con yodo radiactivo.

En el presente estudio se demuestra el valor predictivo de la tiroglobulina como marcador de recidiva en el cáncer diferenciado de tiroides en pacientes tiroidectomizados en el Departamento de Oncología del HME. “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” durante el periodo 1 de enero 2016 al 31 de diciembre 2021, fundamentando así la generación a futuro de protocolos que regulen la utilidad en la determinación de tiroglobulina en la práctica clínica con estos pacientes.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El ingreso anual de pacientes candidatos a cirugía por cáncer de tiroides en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños es cerca de 70 pacientes, y de acuerdo al protocolo de manejo de estos pacientes, se procede en la mayoría de los casos a la administración de Yodo radiactivo como tratamiento ablativo posterior al procedimiento quirúrgico, así como la medición de tiroglobulina como marcador biológico de recidiva tumoral que se usa en el seguimiento en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, sin embargo, hay recurrencias del cáncer diferenciado de tiroides detectadas sin elevación de la Tiroglobulina y por eso se plantea como un problema a determinar.

Por lo cual, surge la siguiente pregunta:

**¿Cuál es el valor predictivo de la tiroglobulina como marcador de recidiva tumoral en pacientes tiroidectomizados por cáncer diferenciado de tiroides en el Departamento de Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2021?**

### III. ANTECEDENTES

En un estudio realizado en el Hospital Dr. A. Oñativia de Salta, entre Mayo 2003 y Noviembre 2006. Se evaluaron las historias clínicas de 212 pacientes con diagnóstico de CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, con el objetivo de Analizar los valores de TIROGLOBULINA en pacientes con CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES post cirugía bajo estímulo de TSH endógena (TSH>30 UI/ml), en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (TIROGLOBULINAAb) y con registro del rastreo corporal total con radio yodo, como resultado se obtuvo que no hay rango normal de referencia para TIROGLOBULINA en pacientes CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES tratados, los pacientes atiroideos no deben presentar Tiroglobulina detectable en suero. En el estudio los pacientes con restos tiroideos tuvieron TIROGLOBULINA > 2 ng/ml, valor de corte fijado por la mayoría de trabajos publicados, y un 25 % tuvo valores superiores a 52 ng/ml si bien la mayoría de las cirugías fueron totales. Sólo un caso tuvo rastreo negativo y TIROGLOBULINA positiva, que fue en disminución en posteriores controles (2).

En estudio descriptivo de doce años sobre cáncer de tiroides, realizado en Manizales, Colombia, en el cual se logró una muestra de 544 pacientes que fueron elegibles para el estudio (84% mujeres y 16% hombres), con una media de edad de 46 años. La recurrencia en los cánceres diferenciados se presentó, especialmente, en los de tipo papilar, y sólo en dos casos de carcinoma folicular

que presentaron metástasis pulmonares años después del diagnóstico. Con respecto a los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar, se presentó una recurrencia en 26 pacientes (5,28%). Los factores de riesgo que encontramos en este grupo fueron: edad mayor de 40 años (61%), variedad “esclerosante”, difusa (40%), tamaño mayor de 4 cm (35%), cirugía parcial previa (60%) y ganglios del compartimento central no disecados previamente (60%). Tres pacientes con cáncer medular presentaron persistencia de la enfermedad asociada a diarrea y metástasis pulmonares, con niveles persistentemente altos de calcitonina (3).

En china, en el año 2015, se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre el efecto de la terapia con yodo radiactivo en la metástasis pulmonar de Cáncer diferenciado de Tiroides. Se evaluó la respuesta al tratamiento mediante 3 parámetros: niveles séricos de Tiroglobulina (Tiroglobulina), tomografía computarizada (TC) de tórax y Gammagrafía con I-131 postterapéutica. De un total de 372/4681 pacientes, que demostraron metástasis pulmonares con I-131 (256/372, 68.8%), 156 casos (156/256, 60.9%) mostraron una disminución significativa en los niveles séricos de Tiroglobulina después del tratamiento con I-131 y 138 casos (138/229, 60,3%) mostraron una reducción en las metástasis pulmonares en la TC de seguimiento. Sin embargo, solo se logró una curación completa en 62 casos (62/256, 24.2%).

(4)

En Colombia, en el año 2014 se llevó a cabo un estudio descriptivo de tipo serie de casos de 16 años de manejo multidisciplinario, donde se obtuvieron 501 registros de cáncer de tiroides, de los cuales, 469 (93,6%) correspondían a carcinoma diferenciado. La distribución por sexo fue predominantemente femenina, 418 (83,4 %). Se observó asociación significativa entre recidiva y siete factores histopatológicos. La mediana para el tiempo de seguimiento fue de 38 meses (rango, 1 a 312). Se documentó recidiva tumoral en 59 pacientes (12,6 %) con una mediana para el tiempo libre de recaída de 31 meses (rango, 7 a 288). La supervivencia observada a 5 y 10 años fue de 97,4% y 97,8%, respectivamente. (5)

En el año 2013, se evaluó el abordaje del cáncer de Tiroides en pacientes que eran atendidos en el Servicio de Oncología en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, incluyendo a 73 pacientes en el periodo marzo 2007 a diciembre 2013. Se reportó una predilección de sexo femenino con 81%, la variable histopatológica más frecuente resultó ser Carcinoma Papilar con 81%, con respecto al manejo el 100% recibieron cirugía, de los cuales el 30.14% se les indicó ablación con I -131. (6)

## IV. JUSTIFICACION

El cáncer de tiroides es la enfermedad endocrinológica maligna más frecuente (aproximadamente 10% de la población desarrollará un nódulo palpable a lo largo de su vida; de ellos, 5-10% llegará a ser maligno) de estos el 85 al 90% son diferenciados con una recurrencia documentada del 30% la cual requiere seguimiento para una detección temprana de la recurrencia, así mismo manejo oportuno.

El Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños siendo una empresa prestadora de servicios de salud al Instituto de Seguridad Social atiende a los pacientes asegurados, jubilados y beneficiarios. (7)

La presencia de estudios del seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides considerados libre de enfermedad es objeto de actual revisión, permaneciendo por establecer de forma precisa la utilidad de la tiroglobulina como principal marcador para el seguimiento.

Dado a la incidencia del cáncer de Tiroides que representa el 16% del total de patología oncológica atendidas en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” y dado a las recidivas identificadas en el seguimiento de los pacientes tiroidectomizados, se persigue con esta revisión, aportar resultados útiles que permitan protocolizar el uso de la tiroglobulina, con la determinación del valor

predictivo y su eficacia en la identificación de cáncer diferenciado de tiroides recidivante.

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Determinar el valor predictivo de la tiroglobulina, como marcador de recidiva tumoral en pacientes operados por carcinoma diferenciado de tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características de la población de pacientes con cáncer diferenciados de tiroides estudiada.
2. Definir la correspondencia entre el diagnóstico histopatológico y los resultados en la medición de tiroglobulina, en el diagnóstico de recidiva del cáncer diferenciado de tiroides.
3. Indagar sobre los valores séricos de tiroglobulina y resultados ultrasonograficos de cuello en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides y con recidivas confirmadas.

## VI. MARCO TEÓRICO

Los métodos de medición de Tiroglobulina han ido evolucionando con la intención de superar las limitaciones analíticas. En los 70 se empleaba el radioinmunoanálisis (RIA), un método de diseño competitivo. Luego surgieron ensayos no competitivos: los inmunométricos (Inmunoanálisis), con un límite de detección (LD) más bajo, menor tiempo de incubación, rango de trabajo más amplio, mayor estabilidad del anticuerpo marcado, mayor facilidad de automatización y menor imprecisión. En la actualidad, hay métodos que combinan la cromatografía líquida y la espectrometría de masa en tándem (EM) y están en desarrollo métodos que emplean técnicas de biología molecular. En nuestro medio, la mayoría de los laboratorios emplean los ensayos de tipo inmunoanálisis en las modalidades que ofrecen distintas marcas comerciales. Una nueva generación de estos ensayos, caracterizada por una mejor sensibilidad y precisión a bajas concentraciones, podría cambiar las estrategias de evaluación del tratamiento, especialmente entre los pacientes con bajo y muy bajo riesgo.

Revisamos 3 aspectos que consideramos críticos por su impacto en el seguimiento del paciente con Cáncer Diferenciado de Tiroides. Ellos son:

- Capacidad de detección del ensayo.
- Discordancia entre métodos.
- Interferencias en la medición.

## 1. Capacidad de detección del ensayo

La importancia de conocer la capacidad de detección de los métodos de Tiroglobulina es primordial ya que en el seguimiento de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides se busca evidenciar pequeñas cantidades de tejido tiroideo y que las variaciones halladas en la concentración de Tiroglobulina a lo largo de períodos extensos reflejen un cambio clínico.

Actualmente, los Inmunoanálisis de Tiroglobulina se clasifican en ensayos de primera y segunda generación (1ra y 2da generación). Los ensayos de 2da generación presentan una mejora sustancial en su sensibilidad funcional (SF) de hasta 10 veces comparados con los de 1ra generación (SF  $\approx$  0,1 ng/ml vs. SF  $\approx$  1,0 ng/ml, respectivamente). En el año 2002, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos de América (NACB) publicó una guía para el diagnóstico y seguimiento de enfermedad tiroidea, que indica definir la SF de los métodos de la Tiroglobulina como «la menor concentración que puede ser medida con un coeficiente de variación (CV) entre ensayos del 20%, bajo condiciones experimentales establecidas»(7). La SF involucra la imprecisión del ensayo, pero no toma en cuenta la variabilidad biológica, definida por Fraser como la «variación aleatoria de la concentración del analito alrededor del punto de equilibrio homeostático», o sea una fuente de variación inherente al individuo e independiente del método de medida aplicado (8).

En el año 2012, un panel de expertos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publicó la guía EP17A2: «Evaluación de la capacidad de detección para procedimientos de medición en el laboratorio clínico»(9), que desaconseja el uso de los términos sensibilidad analítica y sensibilidad. Establece, en su lugar, el límite de blanco, el LD y el límite de cuantificación (LC) para caracterizar el comportamiento de los ensayos en el extremo inferior del intervalo de medición. En la actualidad, no todos los fabricantes de kits de Tiroglobulina aportan esta información y en muchos casos es confusa en cuanto a las expresiones usadas para definir la capacidad de detección (tabla 2). Ante la dificultad para conocer la totalidad de esta información, necesaria para la verificación de los métodos, y al no contar con muestras biológicas de concentración de Tiroglobulina exactamente valoradas para calcular el LC, hemos determinado la SF de diferentes métodos siguiendo el protocolo de la NACB. Se verificó que la SF es 0,1-0,2 ng/ml en los ensayos de 2da generación, y 0,5-1 ng/ml en los de 1ra generación.

En cuanto a la repercusión clínica de esta mejora sobre la capacidad de detección de los Inmunoanálisis, la bibliografía señala que midiendo directamente la Tiroglobulina bajo levotiroxina (Tiroglobulina b) con métodos de 2da generación se podría predecir el valor de la Tiroglobulina estimulada (Tiroglobulina e), sea por la suspensión de la terapia hormonal como por el empleo de la Hormona Estimulante de la Tiroglobulina recombinante humana (TSHrh). Distintos estudios (10 y 11) en los que se emplea un Inmunoanálisis

para Tiroglobulina de 2da generación (Access® Beckman Coulter, Fullerton, CA; SF: 0,1 ng/ml), hallaron una Tiroglobulina e positiva ( $> 2,0$  ng/ml)<sup>12</sup> en tan solo un 2,5 y un 0,3% de los pacientes con Tiroglobulina b no detectable, respectivamente. De modo que el hallazgo de una Tiroglobulina e positiva es poco frecuente en pacientes con Tiroglobulina b  $< 0,1$  ng/ml y evidencia que la sensibilidad de un método para predecir una Tiroglobulina e negativa debe ser 0,1-0,2 ng/ml. En consecuencia, una Tiroglobulina b resuelta con un método de 1ra generación no sería confiable para predecir una respuesta negativa de la Tiroglobulina por su limitada capacidad de detección (SF  $\sim 1$  ng/ml).

Es importante distinguir entre la sensibilidad de un método de laboratorio, medida por el LC y/o la SF y su sensibilidad clínica, que está definida por la cantidad de resultados concordantes con presencia de enfermedad. Cuando se calcula el valor de corte para la Tiroglobulina b mediante curva ROC, los estudios muestran diferencias a pesar del empleo del mismo Inmunoanálisis de Tiroglobulina 2da generación. A modo de ejemplo en una evaluación retrospectiva de 425 pacientes en los que habían medido Tiroglobulina e, encontraron que el valor óptimo de Tiroglobulina b para predecir recurrencia fue de 0,15 ng/ml (sensibilidad: 87% y especificidad: 91%) (6), usando el mismo método, en un estudio prospectivo y multicéntrico con 944 pacientes, hallaron un valor de corte de Tiroglobulina b de 0,27 ng/ml (sensibilidad: 65% y especificidad: 87%).(13)

Un metaanálisis publicado en 2014 (14) mostró que la heterogeneidad de los criterios de selección y evaluación de los pacientes y las diferentes marcas de reactivos de Tiroglobulina de 2da generación impedían unificar el valor de la Tiroglobulina b por curva ROC. Sin embargo, cuando elegían como criterio de positividad de la Tiroglobulina e un valor de Tiroglobulina b  $\geq$  0,1 ng/ml, los resultados entre los grupos mostraron una alta sensibilidad (88-97%) y un alto VPN (97-99%) pero la especificidad (77-85%) y el VPP (42-58%) resultaron bajos. Esto implica que el aumento en sensibilidad de los Inmunoanálisis de 2da generación es a expensas de una pérdida en la especificidad, por lo que se corre el riesgo de exponer a un gran número de pacientes, probablemente libres de enfermedad, a pruebas y tratamientos innecesarios. Por otra parte, tampoco sería correcto descartar tales niveles de Tiroglobulina b, ya que, a pesar de ser muy bajos, podrían tener relevancia clínica. Otro trabajo prospectivo de seguimiento de 715 pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides(15) concluyó que la Tiroglobulina e mejoraba el diagnóstico de la Tiroglobulina b en los pacientes con Tiroglobulina b  $>$  0,27 ng/ml. Un consenso europeo del año 2014(16), a la luz de los conceptos de LD, LC y SF, establece que a los pacientes de bajo riesgo no se les mida la Tiroglobulina e cuando la concentración de Tiroglobulina b es indetectable con un Inmunoanálisis de 2da generación. Por el contrario, debería medirse la Tiroglobulina e en aquellos casos con concentraciones detectables (0,1-1,0 ng/ml). La Sociedad

Europea de Oncología Médica(17), la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo(18) y la Asociación Británica de Tiroides(19) apoyan esta posición, si bien el valor de corte deberá ser establecido para cada laboratorio y su población. Es importante destacar que estas consideraciones están dirigidas a pacientes de bajo riesgo de recurrencia de Cáncer Diferenciado de Tiroides, aunque hay publicaciones que incluyen a pacientes de mayor riesgo y muestran que no habría diferencia en la exactitud diagnóstica de la Tiroglobulina b medida por Inmunoanálisis de 2da generación (20,21). Posiblemente el hecho de que el número de pacientes enrolados en los estudios es mayoritariamente de bajo riesgo le reste fortaleza estadística a esta último Inmunoanálisis.

Otra aplicación clínica de esta 2da generación de ensayos es la monitorización de las concentraciones muy bajas de Tiroglobulina en los pacientes que no realizaron la ablación con I 131. La indicación de radio ablación ha disminuido entre los pacientes con cáncer papilar de tiroides sometidos a tiroidectomía total que tienen resección completa del tumor y cuyos datos histológicos indican un bajo riesgo de enfermedad persistente o recurrente(22). En estos casos, es importante saber si los niveles hallados de Tiroglobulina b pueden ser atribuidos a tejido residual o indicar enfermedad. A la hora de encontrar un valor de Tiroglobulina b adecuado para el seguimiento de este grupo de pacientes, la bibliografía no es abundante y los resultados son discordantes. empleando un método de Tiroglobulina 2.a G (Access®) indican que una

Tiroglobulina  $b \leq 2$  ng/ml podría ser útil para la mayoría de los pacientes, dentro de los 2 primeros años postquirúrgicos 23. Otros autores usando el mismo Inmunoanálisis de 2da generación propone un valor de Tiroglobulina  $b < 0,5$  ng/ml. La discrepancia entre estos hallazgos estaría relacionada con los niveles de TSH, que fueron  $> 2$  mUI/ml en el primer estudio y suprimidos por debajo de  $0,5$  mUI/ml en el segundo. En la práctica, esto puede significar que la Tiroglobulina puede hacerse detectable o aumentar cuando la TSH  $< 0,5$  mUI/ml pasa a valores normales, sin que esto represente necesariamente recurrencia. En un estudio prospectivo, evaluaron a 69 pacientes con Tiroglobulina negativo sometidos a tiroidectomía total, pero que no recibieron el radioyodo. Según los autores, se puede esperar reducción o estabilidad de la Tiroglobulina, mientras la TSH permanezca estable entre  $0,5$  y  $2$  mUI/ml. Pequeños aumentos de TSH podrían estimular al tejido tiroideo residual para que secrete más Tiroglobulina y este aumento, aunque transitorio, puede ser detectado por ensayos de 2da generación. Por lo que, no solo importa la SF del ensayo de Tiroglobulina, sino también el grado de estimulación de la TSH y el tamaño del tejido tiroideo remanente al momento de evaluar los resultados.

En otro estudio propusieron un seguimiento basado en la elevación de la Tiroglobulina y/o cambio en las imágenes en lugar de realizar la Tiroglobulina e en los pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides de bajo riesgo(25) que

a los 6 meses de la radioablación tengan una Tiroglobulina de 2da generación detectable entre 0,1-0,3 ng/ml y una ecografía negativa.

Hay varios modelos para el seguimiento de la cinética de la concentración sérica de Tiroglobulina (26). calcularon la velocidad de cambio de la Tiroglobulina b «thyroglobulin velocity» (TiroglobulinaV) como una tasa de cambio anual en pacientes con, al menos, una Tiroglobulina b detectable ( $\geq$  0,3 ng/ml medida con equipo de 1ra generación (Immulate® , Siemens Healthcare Diagnostic). La Tiroglobulina(25) permitió predecir recurrencia con sensibilidad del 83,3% y especificidad del 94,4%. En tanto, en otro estudio(27) proponen seguir el tiempo de duplicación de la Tiroglobulina b (TDTiroglobulina), que resultó ser un predictor independiente de sobrevida y recurrencia, superior a los clásicos edad, sexo, tamaño tumor, estadio TMN y presencia de nódulos en pacientes con Tiroglobulina b detectables con método de Tiroglobulina 1ra generación. (electroquimioluminiscencia, Elecsys® , Roche Diagnostics, GmbH). En pacientes con tiroidectomía total que no recibieron radioyodo(28) se ha considerado que el TD Tiroglobulina con Inmunoanálisis de 2da generación es un parámetro sensible para detectar recurrencia (bajo niveles estables de TSH) debido a la constancia que tiene la secreción de Tiroglobulina por parte del tejido remanente sano.

## **2. Discordancias en la medición de tiroglobulina**

La variabilidad entre resultados de Tiroglobulina usando distintos métodos, independientemente de la capacidad de detección de los mismos, se asocia a la heterogeneidad de la molécula de Tiroglobulina y el diseño de los ensayos utilizados para su detección.

La Tiroglobulina es una glucoproteína heterogénea de alto peso molecular (660KD) como consecuencia de modificaciones pretraduccionales y postraduccionales, como la glucosilación, la sulfatación, la fosforilación y la iodinación. Durante su maduración se dimeriza y forma complejos plegamientos conformacionales que se pueden desregular en el tejido tumoral alterando la inmunorreactividad de la Tiroglobulina(29). Por otra parte, los Inmunoanálisis muestran alta variabilidad a pesar de estar calibrados con el mismo estándar internacional CRM-457 (Community Bureau of Reference, Bruselas), debido al uso de anticuerpos monoclonales diferentes, que detectan las isoformas de Tiroglobulina con potencia variable. Esta situación se refleja en la variabilidad entre métodos, que excede la intraindividual (15%), por lo cual es recomendable que la monitorización postoperatoria de Tiroglobulina se realice siempre con el mismo método (28). Sin embargo, cuando la clínica no es consistente con los resultados de Tiroglobulina, una alternativa es el cambio de método, independientemente de la capacidad de detección, sin perder de vista los posibles interferentes.

En pacientes con barrido corporal total positivo y Tiroglobulina indetectable, descartando presencia de Tiroglobulina, de Ac. heterófilos y efecto Hook.(30)

retetearon la Tiroglobulina por otros Inmunoanálisis (Immulate® , Siemens Healthcare Diagnostic, SF: 0,4 ng/ml y Access® , Beckman Coulter, Fullerton, CA, SF: 0,1 ng/ml) encontrando un 75% de pacientes con Tiroglobulina detectable. Sin embargo, en un 25% la Tiroglobulina resultó indetectable para cualquier método. Posiblemente, en estos últimos casos, la molécula de Tiroglobulina tumoral exprese epítopes que impidan su reconocimiento por los anticuerpos al momento de la medición.

La Tiroglobulina es una glucoproteína heterogénea de alto peso molecular (660KD) como consecuencia de modificaciones pretraduccionales y postraduccionales, como la glucosilación, la sulfatación, la fosforilación y la iodación. Durante su maduración se dimeriza y forma complejos plegamientos conformacionales que se pueden desregular en el tejido tumoral alterando la inmunorreactividad de la Tiroglobulina(29). Por otra parte, los Inmunoanálisis muestran alta variabilidad a pesar de estar calibrados con el mismo estándar internacional CRM-457 (Community Bureau of Reference, Bruselas), debido al uso de anticuerpos monoclonales diferentes, que detectan las isoformas de Tiroglobulina con potencia variable. Esta situación se refleja en la variabilidad entre métodos, que excede la intraindividual (15%), por lo cual es recomendable que la monitorización postoperatoria de Tiroglobulina se realice siempre con el mismo método (28). Sin embargo, cuando la clínica no es consistente con los resultados de Tiroglobulina, una alternativa es el cambio

de método, independientemente de la capacidad de detección, sin perder de vista los posibles interferentes.

### **3. Interferencias en la medición de tiroglobulina**

La presencia de anticuerpos puede interferir la medición de Tiroglobulina, independientemente de que el ensayo sea de 1ra o 2 generación. Los más comunes son: Ac. aTiroglobulina, Ac heterófilos (aHet) y factor reumatoideo (FR).

La presencia de la Tiroglobulina, aun en bajas concentraciones, puede interferir y causar dificultades en la detección de enfermedad. Dependiendo de la población, el método y el criterio de positividad utilizado, hasta un 25-30% de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides tienen la Tiroglobulina. Este porcentaje puede ser aún mayor, hasta un 60% en presencia de tiroiditis linfocitaria asociada(31). Por este motivo, las determinaciones cuantitativas de la Tiroglobulina por métodos sensibles y específicos constituyen un ensayo complementario esencial para la determinación de Tiroglobulina.

Todos los Inmunoanálisis, tanto de 1ra como de 2da generación subestiman la concentración de Tiroglobulina en presencia de aTiroglobulina(32). Los aTiroglobulina endógenos bloquearían o enmascararían los epítopes de la Tiroglobulina libre impidiendo que sean reconocidos por los anticuerpos de captura y detección del ensayo. Con los radioinmunoanálisis se encontró tanto sobre estimación como subestimación de resultados, dependiendo de la concentración de Tiroglobulina y aTiroglobulina de la muestra. Con la

espectrometría de masa no hubo ningún efecto significativo de los aTiroglobulina en la medición de Tiroglobulina, ya que requiere un tratamiento previo con tripsina, que digiere todas las proteínas de la muestra, incluyendo los aTiroglobulina o aHet y luego analiza específicamente los péptidos trípticos propios de la Tiroglobulina. Sin embargo, esta técnica tampoco está exenta de limitaciones, ya que tiene una SF del orden de los inmunoanálisis de 1.a G y se han descrito resultados falsos negativos de Tiroglobulina en pacientes con aTiroglobulina positivos y enfermedad persistente/recurrente (32). Existe una gran discordancia entre los resultados obtenidos con diferentes métodos empleados en la medición de aTiroglobulina (35), posiblemente debido a que los aTiroglobulina son mezcla heterogénea de inmunoglobulinas. Si bien existe un patrón internacional (IRP 65/93, preparado a partir de muestras provenientes de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y no con cáncer diferenciado de tiroides), los métodos de aTiroglobulina no están estandarizados directamente con él, sino que tienen su propio estándar interno, lo cual contribuye a la variabilidad de resultados. Además, la fuente y la calidad de la molécula de Tiroglobulina usada como antígeno en los ensayos de aTiroglobulina es probablemente de origen no tumoral y puede expresar epítopes que no son reconocidos por los aTiroglobulina del paciente con Cáncer Diferenciado de Tiroides. También se ha descrito que altas concentraciones de Tiroglobulina en la muestra pueden causar discordancia entre los ensayos de la Tiroglobulina(36).

La prevalencia de la Tiroglobulina positivos varía no solo con el método, sino también con el criterio de positividad aplicado. Los valores de corte asignados por los fabricantes de los ensayos comerciales son apropiados para el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune, pero pueden no serlo para descartar interferencia por aTiroglobulina en la medición de Tiroglobulina<sup>36,37</sup>. En el consenso del año 2013<sup>(38)</sup>, se recomienda usar el LC de los ensayos de aTiroglobulina como valor de corte cuando se investiga interferencia en la medición de Tiroglobulina (grado C). De este modo, se ha reducido el número de muestras aTiroglobulina falsamente negativas, aunque no se han logrado eliminar completamente<sup>(39)</sup>.

Existen condiciones clínicas que hacen sospechar que el resultado de Tiroglobulina puede estar interferido: un valor de Tiroglobulina prequirúrgica o preradioablación < 1 ng/ml, un resultado no acorde con el estado clínico del paciente, la presencia de tiroiditis linfocitaria y/o diagnóstico previo de enfermedad tiroidea autoinmune. Con el fin de investigar la posibilidad de aTiroglobulina falsamente negativos, se ha propuesto evaluar la relación entre el valor de Tiroglobulina medido por Inmunoanálisis y por RIA: existiría interferencia cuando el resultado de Tiroglobulina por Inmunoanálisis es menor del 75% que el obtenido por RIA (Tiroglobulina Inmunoanálisis /Tiroglobulina RIA: < 75%)<sup>(37)</sup>. Esta estrategia es difícil de implementar en nuestro medio porque el RIA se reemplazó por técnicas que no requieren el uso de material radiactivo; además, es controvertida porque emplea al RIA

como gold standard y el cociente no ha sido validado en forma independiente como un índice clínicamente relevante de la interferencia por aTiroglobulina<sup>38</sup>. Además, como se señaló anteriormente, el efecto de la interferencia por aTiroglobulina en los RIA depende de la concentración de Tiroglobulina (32). Otra posibilidad es realizar un ensayo de recuperación de Tiroglobulina, midiendo la concentración de Tiroglobulina antes y después de agregar una cantidad conocida de Tiroglobulina exógena al suero en estudio. Los ensayos convencionales que añaden 40-50 ng/ml de Tiroglobulina con tiempos cortos de incubación muestran baja sensibilidad para detectar interferencia(40). En la actualidad, frente a los Inmunoanálisis que miden concentraciones de Tiroglobulina < 1 ng/ml, se ha considerado agregar de 1 a 5 ng/ml («mini recovery») (41), pero aún no hay suficiente evidencia a favor o en contra para recomendar su uso(38). Otro abordaje razonable es repetir la medición de los aTiroglobulina con otro método(42).

Dado que la presencia de aTiroglobulina le resta utilidad a los Inmunoanálisis para Tiroglobulina, se ha indicado medir la concentración sérica de aTiroglobulina en el tiempo para monitorear al paciente con Cáncer Diferenciado de Tiroides. Si bien los niveles de aTiroglobulina no pueden ser considerados como marcador tumoral, ya que indican la activación del sistema inmunitario más que la carga tumoral, son un marcador subrogante. Cuando la concentración de aTiroglobulina disminuye, hay menor riesgo de recurrencia o persistencia, mientras que cuando se mantiene estable o aumenta, dicho

riesgo se incrementa (38,40). En estos casos se debe usar siempre el mismo método, evaluar el coeficiente de variación entre ensayos y considerar los posibles efectos de cualquier fármaco modulador del sistema inmunitario(28,37,38,43).

Dado que aún no se ha encontrado la forma de medir con exactitud la Tiroglobulina en presencia de aTiroglobulina, se continúa trabajando para encontrar nuevos marcadores de Cancer Diferenciado de Tiroides. Algunos investigadores identifican tirocitos circulantes a través de la medición de fragmentos de ARNm tiroideo específicos de Tiroglobulina, de receptor de TSH o de tiroperoxidasa, o bien tratan de poner en evidencia mutaciones conocidas (44-49). Sin embargo, estas técnicas están todavía en desarrollo y no han sido validadas para su uso clínico (38).

Otras interferencias menos frecuentes en la medición de Tiroglobulina pueden deberse a la presencia de aHet y FR. En el primer caso, los aHet son anticuerpos que se unen a antígenos que pueden reconocer epítopes en los anticuerpos monoclonales (ratón, conejo, cabra) empleados en los ensayos. Generalmente, forman un puente entre el anticuerpo de captura y el de detección del ensayo, lo que produce un resultado falsamente elevado. Si se unen al anticuerpo de captura o al de detección, el resultado estará falsamente disminuido, pero esto raramente ocurre. La tasa de interferencia por aHet en los ensayos automatizados es entre un 1,5 y un 3%50.

Al igual que los aHet, la presencia de FR puede interferir en los ensayos, principalmente en los Inmunoanálisis(51). Se halla en el 5 al 10% de la población general y hasta en el 70% de los pacientes con artritis reumatoide. Son autoanticuerpos, usualmente IgM, que se pueden unir a la región Fc de la IgG de los anticuerpos humanos y de otras especies. La interferencia por aHet y FR es generalmente paciente y ensayo específica, por lo que no se recomienda la búsqueda sistemática de su presencia. Ante la sospecha clínica, se sugiere confirmar el resultado de Tiroglobulina con otro método, hacer diluciones seriadas y/o usar tubos comerciales con agentes bloqueantes(50-52).

### **Electroquimioluminiscencia ECLIA**

Las determinaciones de Tiroglobulina pueden verse influidas por la presencia de autoanticuerpos anti-Tiroglobulina que causan valores falsamente altos o bajos de Tiroglobulina. Por consiguiente, se recomienda realizar determinaciones de anticuerpos anti-Tiroglobulina en todas las muestras para análisis de Tiroglobulina para descartar esta interferencia. Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801

Principio del test

**Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.**

- 1.<sup>a</sup> incubación: La Tiroglobulina de 21 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-Tiroglobulina y un anticuerpo monoclonal anti-Tiroglobulina marcado con quelato de rutenio a) forman un complejo sándwich.
- 2.<sup>a</sup> incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo.

Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada.

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente al material de referencia CRM 457 (Certified Reference Material) del BCR (Community Bureau of Reference) de la Unión Europea.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente. Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con reactivos frescos de un cobas e pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo cobas e pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Universal o PreciControl Thyro Sensitive.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados. Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada cobas e pack y después de cada calibración.

adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## **RADIOINMUNOANALISIS**

La creación del radioinmunoanálisis o radioinmunoensayo supuso para la medicina y en especial para la endocrinología un avance extraordinario. Significó un fuerte impulso a la investigación de la diabetes, así como al diagnóstico y tratamiento de problemas hormonales relacionados con el crecimiento, la función tiroidea y la fertilidad. Se produjo también para prevenir el retraso mental en los recién nacidos con hipotiroidismo. Todo ello se debe en buena medida a la labor desarrollada por Rosalyn Sussman Yalow y Salomon Berson, en los Estados Unidos, y al doctor Ekins, en Inglaterra.

Las hormonas circulan en concentración minúscula y para su detección era necesario utilizar isótopos radiactivos para aplicarle una marca a la molécula y generar anticuerpos contra esta misma molécula. De esta manera, con base en la ley de la “acción de masa” se produce una competencia entre la molécula marcada y la circulante por una cantidad limitada de anticuerpo generado por la molécula en estudio, así el desplazamiento de la forma marcada es proporcional a la cantidad de la sustancia circulante. La agregación de un segundo anticuerpo, desarrollado en otra especie, permite una separación de las dos moléculas para realizar la medición. Es decir, se trata de una técnica inmunológica, tipo doble anticuerpo, usando un radioisótopo. Ésta es la contribución seminal de Yalow y Berson, que se dio a conocer al buscar la medición de insulina; además,

colateralmente derrumbó un axioma inmunológico que enunciaba que las moléculas pequeñas, como la insulina, eran incapaces de generar anticuerpos.

El Radioinmunoanálisis se basa en la competencia existente entre el anticuerpo, un antígeno no marcado y una cantidad conocida del antígeno marcado para formar los complejos  $AgAc$  o  $Ag^*Ac$ . Con estos tres componentes ( $Ag$ ,  $Ag^*$  y  $Ac$ ) puede realizarse el ensayo en el que manteniendo constante la cantidad de  $Ag^*$  y  $Ac$  se observará que a mayor cantidad de  $Ag$  menos  $Ag^*$  queda unido a la cantidad fija de  $Ac$  (y por tanto menos radiactividad), lo que permitirá relacionar la radiactividad con la concentración de  $Ag$ .

1. Se obtienen anticuerpos específicos, para ello se inyectan en un anticuerpo pequeñas cantidades en varias dosis del antígeno muy purificado. El antígeno generará anticuerpos que podrán ser recogidos del plasma sanguíneo.
2. Se marca el antígeno radiactivamente. El antígeno marcado debe seguir siendo reconocible por el anticuerpo.
3. Se añaden  $Ac$  a una placa de titulación y quedan unidos al soporte sólido, tras lo que se agrega el  $Ag^*$  en cantidad conocida y el  $Ag$  de la muestra problema.
4. Se elimina el antígeno no unido por decantación y lavado, y se determina la cantidad de marcaje unido.
5. Se interpola el valor obtenido en la recta de calibración que debe haberse realizado con anterioridad.

Para la realización del calibrado se dispone de varios tubos en los que se añaden una cantidad fija de Ac y de Ag\* y una cantidad variable de Ag a la que se añade suero normal para enrasar al mismo volumen. Así obtendríamos una tabla como la adjunta

### **ESPECTROMETRIA DE MASAS:**

La espectrometría de masas está basada en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa; una vez obtenidos estos iones, se separan de acuerdo con su masa y su carga, y finalmente se detectan por medio de un dispositivo adecuado.

Un espectro de masas será, en consecuencia, una información bidimensional que representa un parámetro relacionado con la abundancia de los diferentes tipos de iones en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

Como ya se ha mencionado, los procesos que tienen lugar en un espectrómetro de masas, son de naturaleza química; en consecuencia, la presencia y abundancia en el espectro de determinados tipos de iones, identificables a partir de su masa, será función de la estructura química de cada compuesto; la información ofrecida por un espectro de masas es, de alguna forma, comparable a la obtenida mediante una gran cantidad de reacciones de las utilizadas para la determinación de estructuras por vía química, por lo que la espectrometría de masas puede ofrecer una enorme cantidad de información sobre un compuesto determinado.

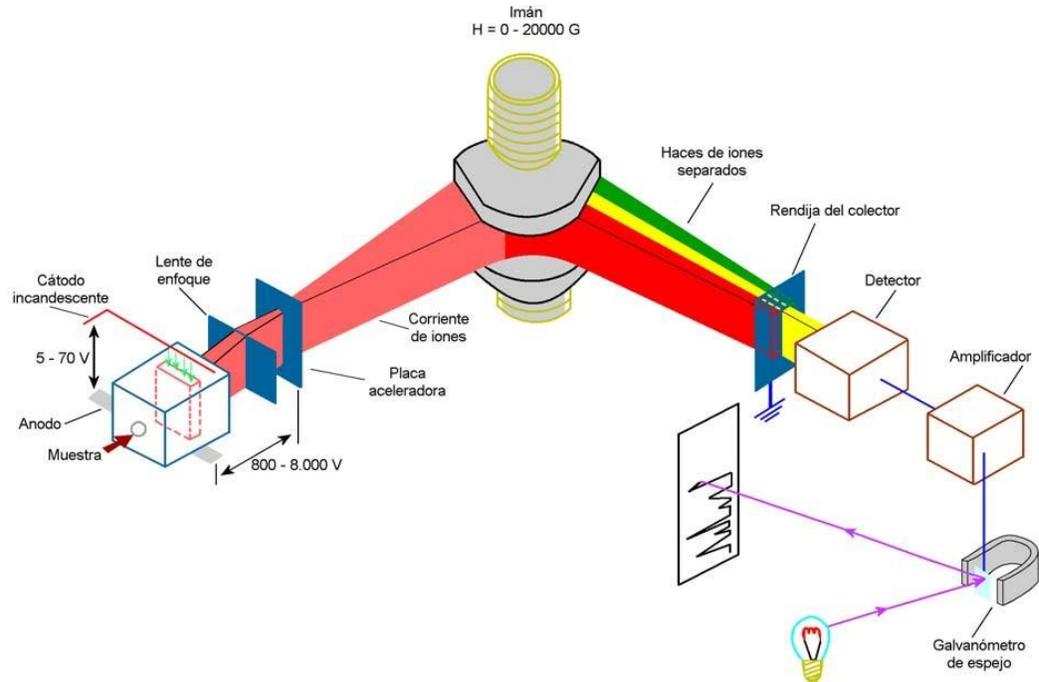
Esencialmente, el espectrómetro de masas debe ser capaz de desempeñar cuatro funciones:

- 1) El espectrómetro de masas debe ser capaz de vaporizar sustancias de volatilidades muy diferentes.
- 2) Una vez volatilizada la muestra, el espectrómetro debe ser capaz de originar iones a partir de las moléculas neutras en fase gaseosa.
- 3) Una vez generados los iones, el espectrómetro debe ser capaz de separarlos en función de su relación masa/carga.
- 4) Una vez separados los iones, el espectrómetro debe ser capaz de detectar los iones formados y registrar la información adecuadamente.

Ya que el espectrómetro debe cumplir estas cuatro funciones, deberá constar de cuatro partes más o menos independientes:

- 1.- Sistema de introducción de muestras.
- 2.- Fuente de iones.
- 3.- Analizador, para la separación de iones.
- 4.- Sistema detector y registrador.

El esquema de un espectrómetro de masas clásico de separación magnética, es el siguiente:



La espectrometría de masas es una técnica muy poderosa tanto si se utiliza para la identificación de compuestos desconocidos como para cuantificar compuestos conocidos.

Cuando se trabaja con sistemas acoplados de cromatografía de gases / espectrometría de masas, la identificación se basa, generalmente, en utilizar el espectro de masas como una “huella química”, comparando los espectros de masas obtenidos con los espectros de compuestos patrón. Los ordenadores que controlan a los espectrómetros de masas actuales, están dotados de sistemas muy eficaces de búsqueda en bibliotecas informatizadas. Desde el punto de vista cuantitativo, la espectrometría de masas se utiliza ampliamente para la determinación cuantitativa de uno o más componentes en sistemas orgánicos complejos. En el caso de mezclas simples, a veces es posible encontrar para cada

componente un pico espectral a un valor de  $m/e$  único; en estos casos, las concentraciones de analito se obtienen directamente de las intensidades de los picos espectrales de masas, preparando curvas de calibrado de intensidad de pico frente a la concentración o la masa de cada analito.

Los espectros de masas proporcionan mucha información sobre la estructura de los compuestos analizados. Además de las posibilidades de identificación ya mencionadas por comparación de los espectros obtenidos, con los contenidos en una base de datos, el espectro de masas es susceptible de ser interpretado, siendo en muchas ocasiones esta última la única vía posible para lograr una identificación estructural de algunas moléculas.

Como ya se ha mencionado, la información que ofrece el espectro de masas proviene de las reacciones químicas que experimentan las moléculas de la muestra en estado excitado; en consecuencia, la interpretación de un espectro de masas requerirá de un conocimiento de las reacciones que pueden originarse en el espectrómetro, así como de los iones que estas reacciones pueden generar.

La glándula tiroides tiene forma de mariposa y normalmente se localiza en la parte de adelante del cuello; su trabajo es formar las hormonas tiroideas, volcarlas al torrente sanguíneo y entregarla a todos los tejidos del cuerpo. Las hormonas tiroideas ayudan al cuerpo a utilizar energía, mantener la temperatura corporal y a que el cerebro, el corazón, los músculos y otros órganos funcionen normalmente.

## **CANCER DE TIROIDES**

El cáncer de tiroides es relativamente raro, en comparación con otros cánceres.

En los Estados Unidos se estima que para el año 2016 se diagnosticarán aproximadamente 64.000 pacientes nuevos con cáncer de tiroides, comparado con más de 240.000 pacientes con cáncer de mama y 135.000 pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, menos de 2.000 pacientes mueren de cáncer de tiroides cada año. En el año 2013, más de 630.000 pacientes vivían con cáncer de tiroides en los Estados Unidos. El cáncer de tiroides usualmente responde muy bien al tratamiento y frecuentemente se puede curar con cirugía y cuando esté indicado, yodo radiactivo. Aun cuando el cáncer de tiroides está más avanzado, existe tratamiento efectivo para las formas más comunes de este tipo de cáncer. Aunque el diagnóstico de cáncer suele ser aterrador, el pronóstico para los pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides es usualmente excelente. (8)

## **TIPOS DE CANCER DE TIROIDES**

**Cáncer papilar de tiroides.** El cáncer papilar es el tipo más común, constituyendo aproximadamente el 70-80% de todos los cánceres de tiroides. El cáncer papilar puede ocurrir a cualquier edad. Tiende a crecer lentamente y con frecuencia se extiende a los ganglios linfáticos del cuello. Sin embargo, a diferencia de otros tipos de cáncer, el cáncer papilar tiene un pronóstico excelente, aun cuando se haya extendido a los ganglios linfáticos. (9)

**Cáncer folicular de tiroides.** Los cánceres foliculares constituyen aproximadamente el 10-15% de los cánceres de tiroides en los Estados Unidos. El cáncer folicular se puede extender a los ganglios linfáticos en el cuello, pero esto es mucho menos común que con el cáncer papilar. El cáncer folicular tiene más probabilidad que el papilar de extenderse a otros órganos, particularmente los pulmones y los huesos.

**Cáncer Tiroideo bien Diferenciado.** El carcinoma diferenciado de tiroides constituye un problema de salud pública ya que representa el 1-5% de todos los cánceres y el 90% de los cánceres de Tiroides. (10) (11)

**Cáncer medular de tiroides.** El cáncer medular de tiroides (CMT) representa alrededor del 2% de todos los cánceres. Aproximadamente el 25% de todos los CMT suele presentarse en familias y están asociados con otros tumores endocrinos. En los miembros de la familia de una persona afectada, una prueba para detectar una mutación genética en el oncogén RET puede conducir a un diagnóstico temprano de cáncer medular de tiroides, y como resultado a una cirugía curativa.

**Cáncer anaplásico de tiroides.** El cáncer anaplásico de tiroides es el cáncer más avanzado y agresivo y el menos probable de que responda a tratamiento. El cáncer anaplásico de tiroides es muy raro y se encuentra en menos del 2% de los pacientes con cáncer de tiroides. (9)

## **TRATAMIENTO:**

### **Cirugía.**

El tratamiento de todas las formas de cáncer de tiroides es la cirugía. La extensión de la cirugía para cáncer diferenciado de tiroides (remover solo el lóbulo que tiene el cáncer- lo que se conoce como lobectomía- o la tiroides completa -llamado tiroidectomía) dependerá del tamaño del tumor y de si el tumor está o no limitado a la tiroides. A veces los hallazgos antes o al momento de la cirugía- tales como extensión del tumor en las áreas a su alrededor o la presencia de ganglios linfáticos que están obviamente afectados- indicarán que una tiroidectomía total sería la mejor opción. Algunos pacientes tendrán cáncer de tiroides en los ganglios linfáticos del cuello (metástasis a los ganglios linfáticos). Estos ganglios pueden ser removidos al momento de la cirugía inicial, o algunas veces en una cirugía posterior si son detectados más adelante. En caso de cánceres muy pequeños (< 1 cm) que están limitados a la tiroides, que afectan un solo lóbulo y sin evidencia de haber afectado los ganglios linfáticos, una simple lobectomía (remover solo el lóbulo afectado) se considera suficiente. Estudios recientes sugieren que tumores pequeños – llamados microcarcinomas papilares de tiroides- pueden ser observados sin cirugía dependiendo de su localización dentro de la tiroides. Después de la cirugía, la mayoría de los pacientes necesitan tomar hormona tiroidea de por vida. Con frecuencia, el cáncer de tiroides se cura con solo la cirugía, especialmente si el cáncer es pequeño. Si el cáncer dentro de la tiroides es grande o si se ha extendido a los

ganglios linfáticos del cuello, o si su médico piensa que usted tiene un riesgo alto de recurrencia, el yodo radiactivo puede ser utilizado después de sacar la glándula tiroidea.

**Terapia con yodo radiactivo.** (Se conoce también como terapia con I-131).

Las células tiroideas y la mayoría de los cánceres diferenciados de tiroides absorben y concentran el yodo. Es por eso que el yodo radiactivo se puede usar para eliminar todo el tejido tiroideo normal que quede después de la cirugía y potencialmente destruir también tejido canceroso residual. El procedimiento usado para destruir tejido tiroideo residual se conoce como ablación con yodo radiactivo. Esto produce altas concentraciones de Iodo radiactivo en los tejidos tiroideos, lo cual hace que eventualmente mueran las células. Como la mayoría de los otros tejidos en el cuerpo no absorben o concentran el yodo en forma eficiente, el yodo radiactivo usado durante el procedimiento de ablación suele tener muy poco o ningún efecto en los tejidos fuera de la tiroides. Sin embargo, en algunos pacientes que reciben dosis más altas de yodo radiactivo para el tratamiento de metástasis de cáncer de tiroides, el yodo radiactivo puede afectar las glándulas que producen la saliva y resultar en complicaciones como sequedad de la boca. Si se necesitan dosis altas, puede haber un riesgo pequeño de desarrollar otros cánceres más adelante. Este riesgo es muy pequeño y aumenta a medida que aumenta la dosis de yodo radiactivo. Los riesgos potenciales del tratamiento pueden ser minimizados utilizando la dosis más pequeña posible. El balancear los riesgos potenciales contra los beneficios de la terapia con

yodo radiactivo es una discusión importante que se debe tener presente cuando se recomienda la terapia con yodo radiactivo. (12)

### **TRATAMIENTO AVANZADO:**

El cáncer de tiroides que se ha extendido (metastásico) fuera de la región del cuello es raro, pero puede ser un problema serio. La cirugía y el yodo radiactivo siguen siendo la mejor manera de tratar esos cánceres siempre y cuando estos tratamientos sigan funcionando. Sin embargo, para cánceres más avanzados, o cuando la terapia con yodo radiactivo ya no es efectiva, se necesitarán otras formas de tratamiento. La radiación externa dirige rayos X enfocados en forma muy precisa a las áreas que deben ser tratadas – con frecuencia tumor que ha recurrido localmente o se ha extendido a los huesos u otros órganos. Esto puede matar o enlentecer el crecimiento de esos tumores. El cáncer que se ha extendido más ampliamente requiere tratamiento adicional.

Nuevos agentes quimioterapéuticos que han mostrado cierta efectividad en el tratamiento de otros cánceres avanzados, se están haciendo más ampliamente disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides. Estas drogas rara vez curan los cánceres avanzados que se han diseminado por el cuerpo, pero pueden enlentecer o revertir parcialmente el crecimiento del cáncer. Estos tratamientos

usualmente los administra el oncólogo (especialista en cáncer) y con frecuencia requieren cuidado en un centro médico regional o universitario. (9)

### **SEGUIMIENTO:**

Los exámenes de seguimiento periódicos son esenciales para todos los pacientes con cáncer de tiroides porque este cáncer puede recurrir, a veces muchos años después del tratamiento inicial aparentemente exitoso. Estas visitas de seguimiento incluyen una historia y examen físico cuidadoso, con especial atención al área del cuello. El ultrasonido del cuello es una herramienta importante para visualizar el cuello y buscar nódulos, bultos o ganglios linfáticos cancerosos que pudiesen indicar que el cáncer ha vuelto. También son importantes los exámenes de sangre para los pacientes con cáncer de tiroides. La mayoría de los pacientes a quienes se les ha extirpado la tiroides por cáncer requieren reemplazo de hormona tiroidea con levotiroxina.

Otra prueba importante es la medición de la tiroglobulina (Tiroglobulina). La tiroglobulina es una proteína producida por tejido tiroideo normal y por células cancerosas de tiroides y se debe medir usualmente al menos una vez al año. Después de tiroidectomía y tratamiento de ablación con yodo radiactivo los niveles de tiroglobulina generalmente suelen estar muy bajos o indetectables cuando todas las células tumorales han desaparecido. Por lo tanto, un nivel de tiroglobulina que

está subiendo podría indicar la posibilidad de recurrencia del cáncer. Algunos pacientes tienen anticuerpos contra la tiroglobulina lo que puede hacer difícil confiar en el resultado de la Tiroglobulina, ya que este resultado puede ser incorrecto.

Además de las pruebas sanguíneas de rutina, su médico puede querer repetir el gamagrama /rastreo del cuerpo periódicamente para determinar si todavía persisten células tiroideas. Cada vez más, estos gamagramas suelen hacerse sólo en pacientes de alto riesgo y están siendo reemplazados por ultrasonidos del cuello de rutina y mediciones de tiroglobulina que son más confiables para la detección de las recurrencias de cáncer, especialmente cuando ambas pruebas se hacen juntas. (10)

### **PRONÓSTICO:**

En general, el pronóstico del cáncer de tiroides es excelente, especialmente en pacientes menores de 45 años y en aquellos con tumores pequeños. Pacientes con cáncer papilar que tienen un tumor primario que está confinado dentro de la propia glándula tiroides tienen un futuro excelente. La supervivencia a los 10 años de dichos pacientes es del 100% y la muerte por cáncer de tiroides en cualquier momento es extremadamente rara. Para pacientes mayores de 45 años de edad, aquellos con tumores más grandes o más agresivos, el pronóstico sigue siendo muy bueno, pero el riesgo de recurrencia del cáncer es mayor. El pronóstico no es tan bueno en pacientes cuyo cáncer está más avanzado o no puede ser removido completamente

con cirugía o destruido con tratamiento de yodo radiactivo. Sin embargo, estos pacientes suelen vivir por mucho tiempo y sentirse bien a pesar del cáncer. Es importante hablar con su médico sobre su perfil individual de cáncer y su pronóstico. Será necesario el monitoreo de por vida, aun después de un tratamiento exitoso.

**Abordaje realizado a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.** La toma de decisión personalizada implica que el médico y el paciente trabajen juntos para encontrar una solución que mejor se adapte a las circunstancias del mismo. Considerando los factores de riesgo de mortalidad y recidiva tumoral específica que se aplican a la intervención, es por ello que dentro de este grupo de pacientes existe un espectro de riesgo definido por parámetros clínicos e histopatológicos. (10)

Es importante evaluar tanto el riesgo de muerte por la enfermedad y riesgo de recurrencia en pacientes con Cáncer diferenciado de Tiroides usando un sistema de puntuación. Esto permite un pronóstico más preciso y las decisiones de tratamiento apropiadas que deben tomarse.

El riesgo de recurrencia y mortalidad se correlaciona con el tamaño del tumor primario, la invasión extratiroidea, la metástasis ganglionar y metástasis a distancia son todos factores pronósticos importantes. (10)

Dentro de los sistemas de estadificación más comunes de encuentran:

- TNM: Tumor size, Node metastases and distant Metastases.
- AMES: Age at presentation, Metastases, Extent, Size of primary tumor.
- MACIS: Metastases, Age at presentation, Completeness of surgical resection, Invasion (extra-thyroidal), Size.
- EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer methodology.
- AGES: Age at presentation, Grade of tumor, Extent, Size of primary tumor.

Cualquiera de estos sistemas puede usarse para asignar a los pacientes al grupo de alto riesgo o de bajo riesgo (MACIS se usa solo para PTC), basado en factores de pronóstico bien establecidos; pero TNM y MACIS probablemente resulten los más útiles en información pronóstica. (13)

Los avances en medicina molecular y el desarrollo de nomogramas pronósticos facilitarán este proceso. Sin embargo, en el futuro previsible, los parámetros clínicos e histopatológicos convencionales siguen siendo las principales herramientas en las que las decisiones de gestión deben basarse. (10)

Desde el punto de vista clínico, el objetivo es adaptar el tratamiento al individuo para minimizar el riesgo de muerte y recidivas. Con el objetivo de evitar la exposición innecesaria de pacientes con un buen pronóstico a terapias invasivas asociadas con

efectos secundarios a largo plazo, que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. (14)

### **Evolución de los individuos en estudio luego del tratamiento con esquema de yodo.**

El resultado a largo plazo de los pacientes tratados con eficacia para el cáncer diferenciado de tiroides suele ser favorable.

La supervivencia de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides llega al 95-97 % a los 5 años para la enfermedad localizada, al 97 % para la enfermedad con extensión regional y al 56% para la enfermedad diseminada a distancia. Para todas las etapas combinadas, la supervivencia es mayor en los pacientes menores de 45 años de edad (casi el 100%), y disminuye progresivamente hasta el 82% en las personas de 75 años o más. (15)

La tasa de supervivencia general a 10 años para adultos de mediana edad con cáncer diferenciado de tiroides es del 80-90%. Sin embargo, 5-20% de los pacientes desarrollan recidivas locales o regionales y 10-15% de metástasis a distancia y el 9% de los pacientes con un diagnóstico de cáncer de tiroides mueren por su enfermedad. (11)

## **Riesgo de recurrencia en el cáncer de tiroides diferenciado después de la tiroidectomía total y la ablación remanente de yodo radiactivo.**

Si bien estos sistemas de estadificación iniciales proporcionan un importante punto de partida para la evaluación de riesgos, son representaciones estáticas del paciente en el momento de la terapia inicial y no están diseñados para ser modificados a lo largo del tiempo en función del curso clínico de la enfermedad. Además, ninguno de los sistemas de estadificación comúnmente utilizados incluye variables adecuadas para abordar el impacto del tratamiento en los resultados posteriores. (10)

Se debe realizar una exploración posterior a la ablación después del <sup>131</sup>I cuando los niveles de actividad residual permiten obtener imágenes satisfactorias (por lo general, 2-10 días). (10)

Dado que es probable que la cirugía inicial y la ablación remanente de la RAI tengan un impacto importante en el riesgo de recurrencia y riesgo de muerte en pacientes con cáncer de tiroides, la falta de incorporación de variables que evalúen la respuesta a estas terapias iniciales en nuestros sistemas de estadificación resultará en exceso predicciones pesimistas en pacientes de alto riesgo que tienen una excelente respuesta al tratamiento y excesivamente optimistas en pacientes de bajo riesgo que fracasan con el tratamiento inicial. (16)

Por lo tanto, no es de extrañar que las estimaciones de riesgo proporcionadas por cualquiera de los sistemas de estadificación clínico-patológicos comúnmente utilizados representen solo una pequeña proporción de la varianza observada en la supervivencia específica de la enfermedad. (17)

En un esfuerzo por integrar el efecto de la terapia sea desarrollado un esquema de estratificación de riesgo (tabla 3) en el cual los datos clínicos obtenidos durante los primeros 2 años de seguimiento, se utilizan para categorizar la respuesta al tratamiento como excelente, aceptable o incompleta. (10) (16) .

**Estratificación dinámica del riesgo:** Consiste en un enfoque adaptado al riesgo para el tratamiento del cáncer de tiroides que permite cambiar con el tiempo según la respuesta al tratamiento y el curso de la enfermedad. (16) (18)

Respuesta a las definiciones iniciales de terapia (6-24 meses después de la ablación con yodo radiactivo), las cuales pueden dividirse de la siguiente manera:

Excelente respuesta (10):

- Tiroglobulina suprimida y estimulada  $<1$  ng/ml.
- Ultrasonido de cuello sin evidencia de enfermedad.
- Transversales y/o imágenes de medicina nuclear negativas (si se realiza).

Respuesta aceptable (10):

Cualquiera de los siguientes:

- Tiroglobulina suprimida  $<1$  ng/ml y estimulada Tiroglobulina  $1$  ng/ml y  $<10$  ng/ml.
- Ultrasonido de cuello con cambios inespecíficos o ganglios linfáticos subcentimétricos estables.
- Imágenes transversales y/o de medicina nuclear con cambios inespecíficos, aunque no completamente alterados, normales.

Respuesta incompleta (10):

Cualquiera de los siguientes:

- Tiroglobulina suprimido  $1$  ng/ml o Tiroglobulina estimulada  $10$  ng/ml.
- Aumento de los valores de Tiroglobulina.
- Enfermedad persistente o recientemente identificada en imágenes transversales y/o medicina nuclear.

## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

- **Tipo de estudio.**

Estudio descriptivo, retrospectivos de corte transversal.

- **Área de estudio.**

Departamento de Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. “Alejandro Dávila Bolaños”, Ubicado en el barrio Jonathan González del distrito III del municipio de Managua, capital de la República de Nicaragua.

- **Universo o población de estudio.**

Expediente de pacientes de ambos sexos operados por cáncer diferenciados de tiroides recidivante en el servicio de Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. “Alejandro Dávila Bolaños” en el periodo de estudio.

- **Muestra y tipo de muestra.**

Es no probabilística, por conveniencia, se eligieron los expedientes de pacientes operados por cáncer diferenciado de tiroides y que presentaron recidiva.

- **Técnica de obtención de la muestra.**

Se revisó la base de datos con los números de expedientes de los pacientes de ambos sexos sometidos a intervención quirúrgica por cáncer diferenciado de

tiroides, de la cual se seleccionaron a todos aquellos expedientes de pacientes que habían sido operados por recidiva de cáncer diferenciado de tiroides en el periodo en estudio, estableciéndose así la muestra.

• **Unidad de análisis.**

Estuvo dada por los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroideo que cumplirán con los criterios de inclusión y exclusión, los cuales están incorporados en el presente protocolo.

• **Criterios de selección:**

Estos se dividirán en 3 criterios de inclusión y 4 criterios de exclusión.

➤ **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y que se operaron durante el año 2016 al 2021.
- Paciente atendido por el Departamento de Oncología del Hospital Militar escuela Dr. "Alejandro Dávila Bolaños".
- Los pacientes deben de pertenecer a un grupo etario entre 20 años hasta 70 años.

➤ **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes con otras variantes histopatológicas de Cáncer de Tiroides

- Pacientes que descontinuaron la atención y el seguimiento en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

• **Variables del estudio:**

1. Describir las características de la población de pacientes con cáncer diferenciados de tiroides estudiada.
  - **Edad**
  - **Sexo**
  - **Ocupación**
  - **Procedencia**
  - **Antecedentes familiares de Cáncer de Tiroides**
  
2. Definir la correspondencia entre el diagnóstico histopatológico y los resultados en la medición de tiroglobulina, en el diagnóstico de recidiva del cáncer diferenciado de tiroides.
  - **Resultados histopatológicos que confirma recurrencia**
  - **Hallazgo Benigno**
  - **Hallazgo Maligno**
  - **Resultados en la medición de los niveles de Tiroglobulina**
  - **Fecha**

3. Indagar sobre los valores séricos de tiroglobulina y resultados ultrasonográficos de cuello en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides y con recidivas confirmadas.

- **Concentraciones plasmáticas de Tiroglobulina**
- **Número de análisis realizados a los pacientes en estudio**
- **Número de evaluaciones plasmática postquirúrgicas de Tiroglobulina**
- **Frecuencia de mediciones de Tiroglobulina plasmática**
- **Número de Rastros US postquirúrgico realizados**
- **Frecuencia de rastreos US posquirúrgicos en meses**
- **Hallazgos US:**

• **Cruce de variables**

Sexo/ Recidiva.

Edad/Recidiva

Procedencia/Recidiva

Ocupación/Recidiva

Resultados Ultrasonográficos / Recidiva

Valores séricos de tiroglobulina / sensibilidad/especificidad.

Tamaño del ganglio linfático/Recidiva

- **Fuente de obtención de la información.**

La fuente de la información fue secundaria, a través del llenado de fichas de recolección de datos, consulta de expedientes clínicos y registro anecdótico del cumplimiento de tratamiento a pacientes con Cáncer diferenciado de Tiroides.

- **Plan de recolección de los datos.**

El instrumento que se utilizó para recolectar la información, se trató de una ficha que consta de 20 preguntas cerradas. (anexo 1).

El investigador realizó visita al departamento de estadística ubicada del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños y registros médicos del mismo, inicialmente pidiendo el historial de usuario demandante del servicio como historia clínica, notas médicas y exámenes complementario para el manejo y seguimiento, lo que permitirá el llenado de la ficha de recolección de datos que consigna las principales características de los pacientes, y que sirva para evaluar la evolución del mismo.

- **Procesamiento y Análisis de los datos y herramientas estadísticas utilizadas.**

Luego de ser recolectada la información se pasó a tablas de concentración de información según el dato específico en formato Excell y en una base de datos computacional (SPSS y Open Epi) al cual se le aplicó estadística descriptiva. Se incluirán medidas de frecuencia e inferencial como, así como, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo para la variable

tiroglobulina, las cuales se presentarán en forma de tablas y gráficos en relación con la forma de presentación de los datos que se obtendrán.

• **Consideraciones éticas.**

Se accedió directamente al expediente clínico de los pacientes estudiados, con el permiso previo de la institución prestadora de atención médica. y como autor el compromiso a no revelar información a terceros, garantizando la confidencialidad individual de los datos recolectados, de igual forma, el respeto a la identidad de los mismos y que este trabajo es con fines investigativos.

• **Operacionalización de las variables:** (19)

Objetivo No. 1: Describir las características de la población de pacientes con cáncer diferenciados de tiroides estudiada.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	ESCALA				
<b>Número de expediente</b>	Identidad brindada al paciente, en donde se anota su diagnóstico y seguimiento en un documento médico legal.	Anotado en el expediente		Nominal				
<b>Edad</b>	Edad en años, observada en el expediente durante la investigación.	Anotado en el expediente	<table border="1"> <tr> <td>≥20 - &lt;30</td> </tr> <tr> <td>≥30 - &lt;40</td> </tr> <tr> <td>≥40 - &lt;50</td> </tr> <tr> <td>≥50 - &lt;60</td> </tr> </table>	≥20 - <30	≥30 - <40	≥40 - <50	≥50 - <60	Ordinal
≥20 - <30								
≥30 - <40								
≥40 - <50								
≥50 - <60								

			≥60 - <70	
<b>Sexo</b>	Clasificada en masculino y femenino, observada en el expediente	Anotado en el expediente	Masculino	Nominal
			Femenino	
<b>Ocupación</b>	Tipo de labor que desempeña	Anotado en el expediente		Nominal
<b>Origen</b>	Lugar donde normalmente habita el paciente	Anotado en el expediente	Urbana	Nominal
			Rural	
<b>Antecedentes familiares de Cáncer de Tiroides</b>	Historia de cáncer en la familia de la cual el paciente es descendiente	Anotado como parte del expediente clínico	Si	Nominal
			No	

Objetivo No.2: Definir la correspondencia entre el diagnóstico histopatológico y los resultados en la medición de tiroglobulina, en el diagnóstico de recidiva del cáncer diferenciado de tiroides.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	ESCALA
<b>Resultado histopatológico que confirma recurrencia</b>	Hace referencia al tiempo que se mide después del tratamiento en el que un grupo de personas que no ha	Anotado en el expediente.	6 meses	Ordinal.

	tenido recurrencia del cáncer.			
<b>Hallazgo Histopatologico</b>	Determinacion de malignidad o benignidad a traves de estudio patologico.	Anotado en expediente por patologia	Benigno Maligno	Nominal
<b>niveles de Tiroglobulina</b>	Determinacion de gravedad a traves de estudio bioquimico por laboratorio	Reporte de laboratorio en expediente	ng/ml	Ordinal.
<b>Fecha</b>	Determinaciones de niveles de Tiroglobulina, cuyo promedio determina la importancia del cuadro patologico	Reporte de laboratorio en expediente		Ordinal.

Objetivo No.3: Indagar sobre los valores séricos de tiroglobulina y resultados ultrasonograficos de cuello en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides y con recidivas confirmadas.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	ESCALA
<b>Número de análisis realizados a los</b>	Cantidad de veces que el paciente fue sometido al laboratorio	Reporte de laboratorio en expediente	#	Ordinal

<b>pacientes en estudio</b>				
<b>Número de evaluaciones plasmática postquirúrgicas de Tiroglobulina</b>	Estará dado por el periodo entre los análisis de acuerdo a la necesidad y evolución del caso		#	Ordinal
<b>Frecuencia de mediciones de Tiroglobulina plasmática</b>	Determinado por periodos interanálisis		#	Ordinal
<b>Número de Rastros US postquirúrgico realizados</b>	Cantidad de veces que el paciente fue sometido a estudio	Anotado en el expediente	#	Ordinal
<b>Frecuencia de rastreos US posquirúrgicos en meses</b>	Determinado por periodos interestudio	Anotado en el expediente	#	Ordinal
<b>Hallazgos US:</b>	Datos de recidiva por Inmunoanálisis genes	Anotado en el expediente	Si No	Nominal

• **Fuente de obtención de la información.**

La fuente de información fue secundaria, consignada a través del llenado de fichas de recolección de datos, consulta de expedientes clínicos de pacientes con Cáncer diferenciado de Tiroides recidivante.

- **Plan de recolección de los datos.**

El instrumento que se utilizó para recolectar la información, consistió en una ficha que consta de 20 preguntas cerradas. (anexo 1).

El investigador visitó el departamento de estadística ubicada del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños y registros médicos del mismo, inicialmente pidiendo el historial de usuario demandante del servicio de oncología como listado de expedientes con notas médicas y exámenes complementario para el seguimiento, lo que permitió identificar a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y para el llenado del instrumento, se enfocó en la recolección de la información en los pacientes que presentaron recidiva del mismo tiempo después de la operación y el seguimiento de los pacientes.

- **Procesamiento y Análisis de los datos y herramientas estadísticas utilizadas.**

Luego de ser recolectada la información se vació en tablas de concentración de información según el dato específico en formato Excell y en una base de datos computacional (SPSS y Open Epi) al cual se le aplicará estadística descriptiva. Se incluirán medidas de tendencia central e inferencial como (media, mediana, moda promedio, así como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curva ROC para la variable tiroglobulina, las cuales se presentarán en forma de tablas y gráficos en relación con la forma de presentación de los datos que se obtendrán.

- **Instrumento de recolección de datos**

Se utilizó un cuestionario elaborado por el autor con preguntas cerradas, que reflejan los datos de interés, para darle salida a cada variable del presente estudio.

- **Consideraciones éticas.**

Se accedió directamente al expediente clínico de los pacientes estudiados, con el permiso previo de la institución prestadora de atención médica y como investigador se asumió el compromiso de no revelar información a terceros, garantizando la confidencialidad individual de los datos recolectados, de igual forma, el respeto a la identidad de los mismos y que este trabajo es con fines investigativos.

## VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizó la revisión de un total de 1,119 expediente de pacientes que habían sido operado por Ca de tiroides, entre estos se encontró una prevalencia del Ca diferenciado de tiroides del 95.5%, seleccionándose y revisando 50 expedientes de pacientes que habían sido operados por esta causa y que presentaron recidiva (4.6%), en todos ellos se completó la información solicitada en el instrumento usado para el estudio, además del apoyo con datos obtenidos del sistema Fleming, cumpliéndose con los criterios de inclusión planteados por el investigador.

### **1.Describir las características de la población de pacientes con cáncer diferenciados de tiroides estudiada.**

En pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides y que presentaron recidiva, predominó el sexo femenino con 37 pacientes (74%) pacientes, mientras que el sexo masculino se encontraron 13 (26%) pacientes (ver anexo, tabla 1).

La edad de los pacientes predominó el grupo comprendido entre 31 a 40 años (30%), seguido de los grupos comprendido entre 21 a 30 años y 51 a 60 años (22% cada uno), siendo los pacientes con 41 a 50 años (14%), mayores de 70 años (10%) y de 61 a 70 años (2%) los que menos predominaron. (Ver anexo, tabla 2).

En cuanto a la procedencia 18 (36%) eran de la zona rural y 32 (64%) del área urbana. (Ver anexo, tabla 3)

La ocupación que aglutina el mayor porcentaje de los casos de recidiva son las amas de casa 38 pacientes (76%), seguidos de los agrónomos en 6 pacientes (12%), tienen menor predominio, los conductores y estudiantes (4% cada uno), seguido de los comerciantes y ejecutivos (2% cada uno). (Ver anexo, tabla 4).

En 43 pacientes (86%) se encontró antecedentes familiares de nódulos Tiroideos, y en 7 pacientes no hubo antecedentes (14%) (Ver anexo, tabla 5)

## **2. Indagar sobre los valores séricos de tiroglobulina y resultados ultrasonográficos de cuello en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides y con recidivas confirmadas.**

Con respecto al número de análisis de Tiroglobulina realizados a los pacientes, en 7 pacientes(14%), a igual porcentaje se le realizaron 2 estudios; a 8 pacientes (16%) se les realizaron 3 estudios; a 9 se les realizaron 4 estudios, en 8 de los casos (16%) se les realizaron 5 estudios, a igual número de casos (16%) se les realizaron 6 estudios; en 2 de los casos (4%) se hicieron 7 estudios y en un solo caso (2%) se hicieron 8 análisis. (Ver anexo, tabla 12).

Posquirúrgicamente se realizaron análisis de tiroglobulina, con el siguiente comportamiento: en 15 de los casos (30%) se realizó 1 análisis, a 9 casos (18%) se les realizaron 2 análisis, a igual número de casos (18%), se les realizó 3 análisis; en 7 de los casos (14%) se les realizó 4 análisis, a 8 casos (16%) se les realizó 5 análisis y en 2 casos (4%) se les realizaron 6 análisis. (Ver anexo, tabla 13)

La frecuencia en meses de las evaluaciones con tiroglobulina con que se le dio seguimiento a los pacientes operados por Ca diferenciado de tiroides fue el siguiente: En 28 de los casos (56%) cumplieron 0 a 5 meses, 16 casos entre 6 a 10 meses (32%) y 6 casos (12%) estuvo entre 11 a 27 meses. (Ver anexo, tabla 14).

En cuanto a la cantidad de rastreos ultrasonográficos realizados a los pacientes en estudio, en 1 (2%) paciente no se realizó US, a 4 pacientes (8%) se les realizó 1 US; a 5 (10%) 2 US, a 8 (16%) se les realizó 3 US; a otros 11 pacientes (22%) se les realizó 4 US, a 10 (20%) 5 US, a 9 (18%) se les realizó 6 US y a 2 pacientes se les realizó 7 US. (Ver anexo, tabla 15).

En cuanto a la frecuencia en meses de rastreos ultrasonográficos realizados a los pacientes en estudio, en 1 (2%) se realizó US antes de cumplir el mes, a 8 pacientes (16%) se les realizó 1 US al mes cumplido; a 13 (26%) con dos meses

de intervalo, a 11 (22%) se les realizo con 3 meses de diferencia; a otros 12 pacientes (24%) se les realizo con 4 meses de diferencia, a 3 (6%) con 5 meses y 2 pacientes (4%) se les realizo con intervalo de 6 meses. (Ver anexo, tabla 16).

Según anexo, tabla 17, en 48 pacientes (96%) se encontró con ganglios linfáticos como agregado clínico, en 2 (4%) no se evidenciaron.

Según hallazgos de los US realizados, entre otras estructuras afectadas se encuentra que en 38 casos (76%) estaba afectado Tórax, en 6 casos (12%) Abdomen, en 4 casos (8%) Tórax y Abdomen, 1 caso (2%) estaba afectada la mano y Tórax, en 1 caso (2%) no se determinó daño a otras estructuras. (Ver anexo, tabla 18).

De acuerdo a los hallazgos encontrados por medio de US, se encontró que en 37 casos del sexo femenino (74%) y 13 del sexo masculino (26%) se encontraron datos sugestivos, en 1 caso (2%) no se evidenciaron hallazgos. (Ver anexo, tabla 19).

De acuerdo a los niveles de tiroglobulina en plasma encontrados por medio de laboratorio, se encontró que en 33 casos del sexo femenino (66%) y 10 del sexo masculino (20%) no se encontraron valores sugerentes de recidiva; en 4 casos

del sexo femenino (8%) y 3 del sexo masculino (6%) los valores de tiroglobulina indicaron alta sospecha de recidiva. (Ver anexo, tabla 21).

Cuando relacionamos los niveles de Tiroglobulina en plasma con los resultados histopatológicos postcirugía, se obtuvo que los 7 casos (14%) en los que los niveles de tiroglobulina en plasma arrojaban datos superiores a 42 ng/ml, estaban relacionados a malignidad. (Ver anexo, tabla 22).

En 7 casos (14%) en que los niveles de Tiroglobulina en plasma fue >42 ng/ml (14%), se encontraron también, ganglios linfáticos afectados, igual ocurrió en 41 casos, en los que los niveles de Tiroglobulina <42ng/ml. Solo en 2 casos (4%) de los pacientes no se evidencio presencia de ganglios afectados. (Ver anexo, tabla 23).

De acuerdo a grupos etarios, de los 7 casos (14%) con niveles de Tiroglobulina >42 ng/ml, 2 casos (14%) se dieron en los grupos de 21 a 30 años y en el grupo de 51 a 60 años, 1 solo caso (2%) en los grupos de 31 a 40, 41 a los 50 y 1 caso en paciente mayor de 70 años. (Ver anexo, tabla 24).

Para el análisis de productividad se tomó como base la relación entre los valores de tiroglobulina en plasma como patrón en estudio y la relación con los datos encontrados por US (Ver anexo, tabla 24) en donde se evidencio la presencia

clínica de ganglios linfáticos asociados ((Ver anexo, tabla 24). Así vemos que: tanto por US como por clínica coinciden 21 casos (42%). Sin embargo, por US se identifican 29 casos (58%) que por US arrojan datos sugerentes de recidiva y solamente 1 (2%) no arroja dichos datos; por clínica vemos que en 48 casos (96%) hay ganglios linfáticos asociados y en 2 (2%) estos no se detectaron.

## IX. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Conforme a los hallazgos de este estudio y de acuerdo a los objetivos planteados, se pueden hacer notar los siguientes resultados:

De acuerdo a la edad, se encontró que el grupo etario predominante, es el grupo comprendido entre 31 a 40 años (30%), seguido del grupo de 21 a 30 años (22%), 51 a 60 años (22%), 41 a 50 años (14%) y finalmente tenemos a los mayores de 70 años (10%); de acuerdo a la literatura podemos observar en este comportamiento que la edad es indiferente al cáncer de tiroides, variando únicamente en el pronóstico y en la presentación histopatológica. En un estudio realizado en Manizales, Colombia, la edad media encontrada fue de 46 años, dato que no coincide con este estudio ya que la edad predominante es entre de 31 a 40 años.

Con respecto al sexo, nuestros datos concuerdan, tanto con la literatura revisada como en los estudios previos ya que el sexo femenino es predominante con el 74% de los casos y el 26% corresponden a pacientes del sexo masculino. Dato similar a la literatura consultada, en la publicación de Marcos y cols., 2011 y según la sociedad American del Cáncer.

Se estudió la ocupación de los pacientes que se operaron por recidiva de Cáncer diferenciado de Tiroides, observando que en el 76% de los casos se trató de

amas de casa, seguido de trabajadores de la agricultura (12%), conductores (4%) y (4%). No encontrando datos en la literatura ni en estudios previos sobre este dato, igual ocurrió con el dato de origen en el cual en el 64% de los casos provenían del área urbana y un 36% del área rural, esta variable se estudió con el propósito de enriquecer este estudio, tratando de indagar sobre exposición en el trabajo y el hecho de habitar en zonas urbanas en donde se puede esperar mayor probabilidad de exposición, sin embargo, hay muy pocos datos al respecto.

Con respecto a los antecedentes familiares de nódulos tiroides, que pudieran denotar relación con la línea sanguínea, se obtuvo que apenas en el 17% de los casos existía antecedente familiares y en el 83% de los casos no existía tal relación, coincidiendo con lo descrito por la sociedad americana del cáncer (<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/causas-riesgos-prevención/factores-de-riesgo.html>) .

En todos los casos se constató a través de estudios histopatológicos la malignidad del mismo.

En nuestra serie de datos respecto a la concentración plasmática de Tiroglobulina se encontró que en el 60% de los casos fue <5ng/ml, seguido de 5 a 42ng/ml en el 26% de los casos y solamente en el 14% de los pacientes se

detectaron niveles iguales o mayores a 50 ng/ml. En nuestra serie los pacientes con restos tiroideos tuvieron valores de Tiro globulina > 0.04 ng/ml, sin embargo el valor de corte establecido en este estudio para determinar claramente recidiva es de mayor o igual a 3.5 ng/ml, presentándose este valor en el 14% de los casos, dato que concuerda con los resultados de (2).

Tomando en cuenta la importancia de determinar el número de análisis realizados a estos pacientes se determinó que al 28% de los casos se les hizo 1 y 2 determinaciones de Tiroglobulina; al mayor porcentaje de pacientes (48%) se les realizaron entre 3 y 6 análisis, en el 4% de los casos se le hicieron 7 análisis y solo un caso se le hicieron 8 análisis. Esto lo que demuestra es el interés en monitorear indicios de recidiva tumoral a través del análisis de este tipo. Postquirúrgicamente el comportamiento cambio dado a que al 48% de los casos se les realizaron entre 1 y 2 determinaciones, y al 52% se les realizo entre 3 y 6 análisis, esto deja ver una vez más el seguimiento constante a estos pacientes con el fin de detectar por este medio cualquier indicio de recidiva.

Tomando en cuenta la frecuencia de realización de estas determinaciones, se encontró que al 56% de los casos se les realizó con un intervalo de 0 a 5 meses, 32% entre 3 – 6 meses en el 12% se realizó entre 11 a 27 meses.

Se realizaron rastreos ultrasonograficos en cuello con el fin de contrastarlos con los resultados de tiroglobulina en plasma, de toda la serie solamente a un

paciente no se le realizo ultrasonido, a dos pacientes se les realizo hasta 7 US y al resto el rango de 1 a 6 US. La frecuencia con que se realizaron estos estudios de Inmunoanálisis en uno de los casos se realizó antes de cumplir el mes de operado vario entre 2%) se realizó US antes de cumplir el mes, a 13 pacientes (13%) a los 2 meses el resto variaba entre 3 meses y 6 meses, encontrando como hallazgo en el 96% de los pacientes estudiados ganglios linfáticos como agregado clínico.

El Tórax resulto ser la estructura más afectada en el 76% de los casos referido por la proximidad anatómica, entre otras, el 12% de los casos tenia afectación a nivel abdominal

Solamente en 7 caso se demostró niveles de Tiroglobulina iguales o mayores a 50ng/ml, siendo este valor de referencia establecido para determinar recidiva tumoral, el mayor porcentaje 86% los valores estaban por debajo de 42 ng/ml.

Por medio de rastreos ultrasonograficos se pudo determinar que en 36 casos del sexo femenino (72%) y 13 del sexo masculino (26%) se encontraron datos sugestivos, en 1 caso (2%)no se evidenciaron hallazgos, esto concuerda con los estudios anteriores en donde la ultrasonografía resulta y sigue siendo efectiva en la detección de indicios tumorales recidivantes.

En los casos 7 casos (14%) en que los niveles de Tiroglobulina en plasma fue >42 ng/ml (14%), se encontraron también, ganglios linfáticos afectados, igual ocurrió en 41 casos, en los que los niveles de Tiroglobulina <42ng/ml. Solo en 2 casos (4%) de los pacientes no se evidencio presencia de ganglios afectados.

De acuerdo a grupos etarios, de los 7 casos (14%) con niveles de Tiroglobulina >42 ng/ml, 2 casos (14%) se dieron en los grupos de 21 a 30 años y en el grupo de 51 a 60 años, 1 solo caso (2%) en los grupos de 31 a 40, 41 a los 50 y 1 caso en paciente mayor de 70 años.

Para el análisis de productividad se tomó como base la relación entre los valores de tiroglobulina en plasma como patrón en estudio y la relación con los datos encontrados por US así como, la presencia clínica de ganglios linfáticos asociados. Así vemos que: tanto por US como por clínica coinciden 7 casos (14%). Sin embargo, por US se identifican 42 casos (84%) que por US arrojan datos sugerentes de recidiva y solamente 1 (2%) no arroja dichos datos; por clínica vemos que en 41 casos (82%) hay ganglios linfáticos asociados y en 2 (2%) no se detectó, estos coinciden con los de otros estudios que los porcentajes de positividad son menores que los datos encontrados por ultrasonografía.

## **X. CONCLUSIONES**

- La recidiva de Cáncer diferenciado de tiroides es más frecuente en el sexo femenino, siendo la edad más afectada la comprendida entre 40 y 45 años. Los datos de origen y trabajo no mostraron relación.
- Los tamaños de recurrencia tumoral tienen características muy particulares, siendo el tamaño con mayor frecuencia encontrado es menor de 10 mm.
- El porcentaje del cáncer diferenciado de tiroides en nuestro Hospital Militar es de 95.3% con respecto al total de canceres de tiroides y la recidiva de cáncer diferenciado de tiroides representa el 4.6% de los canceres diferenciados de tiroides.
- El 41.7% de los paciente con recurrencia tuvieron elevación de tiroglobulina mayor de 3.5 ng/ml

## **XI. RECOMENDACIONES**

### **A responsable de laboratorio:**

- Validar las pruebas de tiroglobulina de nuestra institución para confirmar que el proceso se está realizando adecuadamente.
- Realizar validaciones periódicas de la tiroglobulina para mantener la calidad del estudio.

### **A Departamento de Oncología:**

- Realizar estudios de investigación para el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides
- Recomendamos el uso de anticuerpos antitiroglobulina de manera sistemática en todo paciente en seguimiento.
- Promover estudios de costo-utilidad de tiroglobulina en el seguimiento de cáncer de tiroides.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Rumié DAT. Tiroglobulina, anticuerpos anti-TBG y ecografía. *Revista Colombiana de Endocrinología*. 2017;; 21.
2. GB I, Heredia Md, L. G. Valores de nTiroglobulina en el seguimiento de pacientes con Cáncer de tiroides. Hospital Dr. A. Oñatira, servicio de Laboratorio SALA. 2016.
3. Andrés Ignacio Chala CDAJPC. Estudio descriptivo de 12 años de cáncer de tiroides. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2010;; 276-89.
4. Song Hj, Qiu ZL, Shen CT, Wei W. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *European Journal of Endocrinology*. 2015 April; 173(399-408).
5. Sánchez , Gutiérrez , Valenzuela Á. Carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea: Hallazgo en 16 años de manejo multidisciplinario. *Revista Colomb Cir*. 2014 Mayo; 29(102-109).
6. Méndez Pérez , Guadamuz Navarro G. Abordaje de Cáncer de Tiroides en pacientes atendidos por el Servicio de Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de Marzo al 31 de Diciembre del 2013. Tesis doctoral. Managua: Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Managua; 2016. Report No.: ISBN/ISSN.
7. Ministerio de Salud. Ley de Seguridad Social. Ley No. 539. Managua, Nicaragua: Asamblea Nacional, Managua; Mayo, 2005.
8. Faure N, Sotelo , Faraj , Lutf J, Juvenal GJ. Estimación de la Incidencia de Cáncer de Tiroides en Capital Federal y el Gran Buenos Aires (período 2003-2011). *Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2012 febrero; 49(1).
9. Thyroid Cancer Survivor's Association Inc. Guía Básica del Cáncer Tiroideo. ThyCA. 2013; 1(56).
10. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans M, Gerrard G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *The Clinical Journal of the Society for Endocrinology and the Endocrine Society of Australia*. 2014 julio; 81(3).
11. Bray F, Ren J, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal Cancer*. 2013 Marzo; 1(13).
12. Agency, International Atomic Energy. Medicina radiológica y tecnología de las radiaciones: Diagnóstico y Tratamientos. 55-4. Vienna, Austria: Organismo Internacional de Energía Atómica, Oficina de información al Público y comunicación; 2014.
13. Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh Q, et al. Prognostic Scoring Systems in Patients with Follicular Thyroid Cancer: A Comparison of Different Staging Systems in Predicting the Patient Outcome. *PubMed*. 2004 jun; 14(6).
14. Pacini F, Schlumberger M, Henning D, Rossella E, Johannes WA, Wiesina. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 1(17).
15. Pitoia F, Califano I, Vásquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de paciente con cáncer diferenciado de tiroides. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2014 Abril; 51(2).

16. Tuttle , Tala , Shah , Leboeuf R, Ghossein R, Gonrn M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association. *ª Mary Ann Liebert, Inc.* 2010 octubre; 20(12).
17. Díez J, Oleaga A, Álvarez-Escolá , Martín , Galofré. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinología y Nutrición.* 2015 Julio; 62(6).
18. Cabanillas M, Terris D, Sabra M. Information for Clinicians: Approach to the patient with progressive RAI refractory thyroid cancer- When to use systemic therapy. *the American Thyroid Association Clinical Affairs Committee.* 2017 junio; I(19).
19. López JP. Metodología de la Investigación Científica. Un modelo integrador. 7th ed. Managua: XEROX; 2012.
20. Pérez Zambrano , Cárdenas Gándara. Papel de la yodoterapia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides como parte del tratamiento primario después de la Tiroidectomía. Tesis doctoral. Barranquilla: Facultad de ciencias de salud, Barranquilla; junio, 2016.
21. Díez jj, Iglesias P, Alonso-Gordoa T, Grande E. Mejoría en la calidad del manejo de los pacientes tras la implementación de un comité multidisciplinar de tumores endocrinos: análisis de la experiencia de 5 años. *Revista Calidad Asistencial.* 2016 Julio; I(3).
22. Ministerio de Salud. Ley General de Salud. 423. Nicaragua, Nicaragua: Asamblea Nacional de Nicaragua, Managua; Marzo, 2002.
23. Instituto Nacional de Información de Desarrollo. Encuesta Nicaragüense de Demografía y Salud 2011/12. ENDESA. Managua: (INIDE). Ministerio de Salud (MINS), Managua; Junio, 2013.
24. INSS. Anuario estadístico 2016. Managua: Instituto Nicaragüense de Seguridad Social, Managua; 2017.
25. Rios , Rodriguez M, Parrila P. Tratamiento del carcinoma folicular de Tiroides. *Cirugía Española.* 2015 Octubre; 10(611-618).
26. Coover L, Silberstein E, Kuhn P, Graves M. Therapeutic 131I in Outpatients: A Simplified Therapeutic 131I in Outpatients. *The Journal Of Nuclear Medicine.* 2000 November; 41(11).
27. John KMH. 131- I Therapy: Inpatient or Outpatient? *The Journal of Nuclear Medicine.* 2000 November; 41(11).
28. Sisson JC. Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid Diseases by Radioiodine 131 I: Practice Recommendations of the American Thyroid Association. *THYROID.* 2011; XXI(4).
29. Chala AI, Franco F, Aguilar , Cardona P. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía.* 2010 Noviembre ; 25(14).
30. Marcos J, Iglesias OL, Delgado AV, Martínez M, Gaillemín BC, Orradre Romero , et al. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados. *Endocrinología y Nutrición.* 2011 Enero ; 58(6).

31. Sosa Martín G, Ernand Rizo. Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. *Revista cubana de Cirugía*. 2016 Enero; 55(13).
32. Granados Garcia M, Estrada Lobato E, Apodaca Cruz Á. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Instituto Nacional de Cancerología*. 2009 Enero; 65(7).
33. Gonzalez C, Yaniskowki ML, Wyse E, Giovannini AA, Lopez M, Wior. Cáncer de Tiroides, Estudio descriptivo retrospectivo.. *Medicina*. 2006 Junio ; 66(526-532).
34. Araujo-cachay LC, Vildózola-González H. Comparación de le eficacia de dos dosis de radioyodo para la ablación del remanente tiroideo en el cáncer diferenciado de tiroides con matástasis ganglionar locorregional. *Revista Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2015 Enero; 28(2).
35. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. American Thyroid Association Management Guidelines For Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Force on Thyroid Nodules and Nodules and Differentiated Thyroid. *The American Thyroid Association*. 2015 junio; 26(1).
36. Palme CE, Waseem Z, Raza NS, Eski S, Freeman JL. Management and Outcome of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Julio; 130(6).
37. Muros MA, Arbizu J, Abós MD, Mitjavilla M, Caballero-Calabuig E, Vallejo JA. Procolo de tratamiento y seguimiento del Carcinoma diferenciado de tiroides: resultados de un cuestionario enviado a las Unidades de Terapia Metabólica españolas. *Rev Esp Med Nucle*. 2011 Marzo; 33(3).
38. Schmidt A, Cross G, Pitoia F. Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico y tratamiento. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2017 Junio; 54(2).
39. Klein Hesselink EN, Brouwers AH, Jong JR, van der Horst-Schrivers AN, Coppes RP, Lefrandt JD, et al. Effects of Radioiodine Treatment on Salivary Gland Function in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Prospective Study. *The Journal Of Nuclear Medicine*. 2016 May; 57(11).

# ANEXOS

## ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS



EJÉRCITO DE NICARAGUA  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA  
“DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS”



Valor predictivo de la Tiroglobulina, como marcador de recidiva tumoral en pacientes Tiroidectomizados por carcinoma diferenciado de tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021».

Número de expediente: \_\_\_\_\_.

### I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON RECIDIVA DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES:

Edad en años: \_\_\_\_\_.

Sexo: Femenino: \_\_\_\_\_. Masculino: \_\_\_\_\_.

Ocupación: \_\_\_\_\_.

Origen: Urbana: \_\_\_\_\_. Rural: \_\_\_\_\_.

Antecedentes familiares de Nódulos tiroideos. Si. \_\_\_\_\_, No. \_\_\_\_\_

Tipo: Maligno: \_\_\_\_\_, Benigno: \_\_\_\_\_.

### II. CORRESPONDENCIA ENTRE EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y LOS RESULTADOS EN LA MEDICIÓN DE TIROGLOBULINA, EN EL DIAGNÓSTICO DE RECIDIVA DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.

#### 1. Resultados histopatológicos que confirma recurrencia:

a. Hallazgo Benigno. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

b. Hallazgo Maligno. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

#### 2. Resultados en la medición de los niveles de Tiroglobulina previo a la cirugía:

Valor: \_\_\_\_ ng/mL                      Fecha: \_\_\_\_\_.

**III. VALORES SÉRICOS DE TIROGLOBULINA Y ULTRASONOGRÁFICOS DE CUELLO EN PACIENTES TRATADOS POR CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES, ASOCIADOS A ENFERMEDAD RESIDUAL ACTIVA.**

**A. Concentraciones plasmáticas de Tiroglobulina mayormente reportada en los estudios: \_\_\_\_.**

**B. Número de análisis realizados a los pacientes en estudio: \_\_\_\_.**

**C. Número de evaluaciones postquirúrgicas de Tiroglobulina plasmática:**

FECHA:\_\_\_\_\_ RESULTADO\_\_\_\_\_

**D. Frecuencia de mediciones (en meses postquirúrgicos) de Tiroglobulina plasmática: \_\_\_\_.**

**E. Número de Rastreos Ultrasonográfico postquirúrgico realizados. \_\_\_\_.**

**F. Frecuencia de rastreos ultrasonograficos posquirúrgicos en meses. \_\_\_\_\_**

**G. Hallazgos ultrasonográficos:**

Datos de Recidivas: Si. \_\_\_\_, No. \_\_

Ganglios linfáticos sospechosos: \_\_\_\_\_

Otras estructuras afectadas: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2: TABLAS DE SALIDA DE LOS DATOS

1. Describir las características de la población de pacientes con cáncer diferenciados de tiroides estudiada.

**Tabla 2.** Sexo de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
F	37	74	74	74
M	13	26	26	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 2.** Edad de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Grupo Etéreo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaj acumulado
21 a 30	11	22	22	22
31 a 40	15	30	30	52
41 a 50	7	14	14	66
51 a 60	11	22	22	88
61 a 70	1	2	2	90
>70	5	10	10	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 3.** Procedencia de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Origen	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Rural	18	36	36	36
Urbana	32	64	64	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Gráfico 4.** Ocupación de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
A de Casa	38	76	76	76
Agronomo	6	12	12	88
Comerciante	1	2	2	90
Conductor	2	4	4	94
Ejecutivo	1	2	2	96
Estudiante	2	4	4	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 5.** Antecedentes familiares de Nódulos Tiroideos de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Antecedentes	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	43	86	86	86
Si	7	14	14	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

2. Identificar las características clínicas durante el diagnóstico de recidiva de cáncer diferenciado de tiroides.

**Tabla 6.** Presencia de NT en los pacientes operados de cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Presencia de Nodulo Tumoral	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Si</b>	50	100	100	100

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 7.** Tamaño del tumor en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Tamaño del Tumor en mm	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>&lt;5</b>	21	42	42	42
<b>5 a 10</b>	25	50	50	92
<b>11 a 15</b>	1	2	2	94
<b>16 a 20</b>	3	6	6	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 8.** Localización del NT identificado en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Localización del NT	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Derecho</b>	19	38	38	38
<b>Difuso</b>	4	8	8	46
<b>Izquierdo</b>	27	54	54	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 9.** Presencia de dolor asociado a NT en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

<b>Dolor</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>No</b>	49	98	98	98
<b>Si</b>	1	2	2	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

3. Definir la correspondencia entre el diagnóstico histopatológico y los resultados en la medición de tiroglobulina, en el diagnóstico de recidiva del cáncer diferenciado de tiroides.

**Tabla 10.** Resultado histopatológico en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

<b>Resultado</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Maligno</b>	50	100	100	100

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 11.** Concentración plasmática de Tiroglobulina en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Concentracion plasmatica Tiroglobulinab	de Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<3.5 ng/ml	29	58.0	58.0	58.0
>3.6 ng/ml	21	42.0	42.0	100.0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	

Fuente: Expediente clínico.

- Indagar sobre los valores séricos de tiroglobulina y resultados ultrasonográficos de cuello en pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides y con recidivas confirmadas.

**Tabla 12.** Número de análisis de Tiroglobulina en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

No. De Analisis de Tiroglobulinab	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	7	14	14	14
2	7	14	14	28
3	8	16	16	44
4	9	18	18	62
5	8	16	16	78
6	8	16	16	94
7	2	4	4	98
8	1	2	2	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 13.** Número de análisis de Tiroglobulina postquirúrgico en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

No de Evaluaciones Postqx	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	15	30	30	30
2	9	18	18	48
3	9	18	18	66
4	7	14	14	80
5	8	16	16	96
6	2	4	4	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 14.** Frecuencia en meses de evaluaciones con Tiroglobulina en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Frec en meses de evalnes con Tiroglobulinab	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	6	12	12	12
1	3	6	6	18
2	4	8	8	26
4	12	24	24	50
5	3	6	6	56
6	5	10	10	66
7	5	10	10	76
8	3	6	6	82
9	1	2	2	84
10	2	4	4	88
11	1	2	2	90
12	2	4	4	94
13	1	2	2	96
24	1	2	2	98
27	1	2	2	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 15.** Número de rastreos US en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

No de rastreos US en p <sub>x</sub> postq <sub>x</sub>	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	2	2	2
1	4	8	8	10
2	5	10	10	20
3	8	16	16	36
4	11	22	22	58
5	10	20	20	78
6	9	18	18	96
7	2	4	4	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 16.** Frecuencia en meses de rastreos US en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Frec. en meses de rastreos US	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	2	2	2
1	8	16	16	18
2	13	26	26	44
3	11	22	22	66
4	12	24	24	90
5	3	6	6	96
6	2	4	4	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 17.** Hallazgo de Ganglio Linfático en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Ganglios Linf por US	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	2	4	4	4
Si	48	96	96	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 18.** Otras estructuras afectadas según US en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Otras estructuras afectadas, según US	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Abdomen	6	12	12	12
Indeterminado	1	2	2	14
Mano y Torax	1	2	2	16
Torax	38	76	76	92
Torax y Abdomen	4	8	8	100
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 19.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina y resultados de US, en pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Hallazgos de recidiva por US	Concentración de Tiroglobulina		Total
	>3.6 ng/ml	<3.5 ng/ml	
Si	20	29	49
No	1	0	1
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>50</b>

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 20.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina, según sexo de pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Sexo	Concentración de Tiroglobulina		Total
	>3.6 ng/ml	<3.5 ng/ml	
F	16	21	37
M	5	8	13
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>50</b>

Fuente: Expediente clínico

**Tabla 21.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina, según edad en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Grupo de Edad	Concentración de Tiroglobulina		Total
	>3.6 ng/ml	<3.5 ng/ml	
21 a 30	4	7	11
31 a 40	8	7	15
41 a 50	1	6	7
51 a 60	5	6	11
61 a 70	0	1	1
>70	3	2	5
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>50</b>

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 22.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina vs resultados histopatológico en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Resultados Histopatológicos	Concentración de Tiroglobulina		Total
	>3.6 ng/ml	<3.5 ng/ml	
Maligno	21	29	50
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>50</b>

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 23.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina vs ganglios linfáticos en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

Hallazgos de Ganglios Linf por US	Concentración de Tiroglobulina		Total
	>3.6 ng/ml	<3.5 ng/ml	
Si	20	28	48
No	1	1	2
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>50</b>

Fuente: Expediente clínico.

**Tabla 24.** Sensibilidad, especificidad y Valores predictivos de la Tiroglobulina como marcador de recidiva vs hallazgos de Ganglios linfáticos por ultrasonido en pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

	Concentración plasmática de Tiroglobulina		
	(>3.6 ng/ml)	(<3.5ng/ml)	
GL por US +	20	28	48
GL por US -	1	1	2
	21	29	50

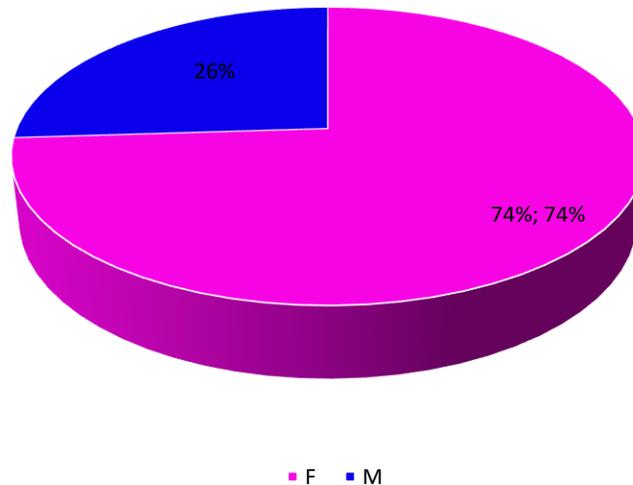
INDICADOR	PORCENTAJE	IC 95%	
Sensibilidad	95.2%	77.3%	a 99.2%
Especificidad	3.4%	0.6%	a 17.2%
Valor predictivo positivo	41.7%	28.8%	a 55.7%
Valor predictivo negativo	50.0%	9.5%	a 90.5%
Proporción de falsos positivos	96.6%	82.8%	a 99.4%
Proporción de falsos negativos	4.8%	0.8%	a 22.7%
Exactitud	42.0%	29.4%	a 55.8%

**Tabla 25.** Asociación entre las concentraciones plasmática de Tiroglobulina y porcentaje de riesgo en pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)

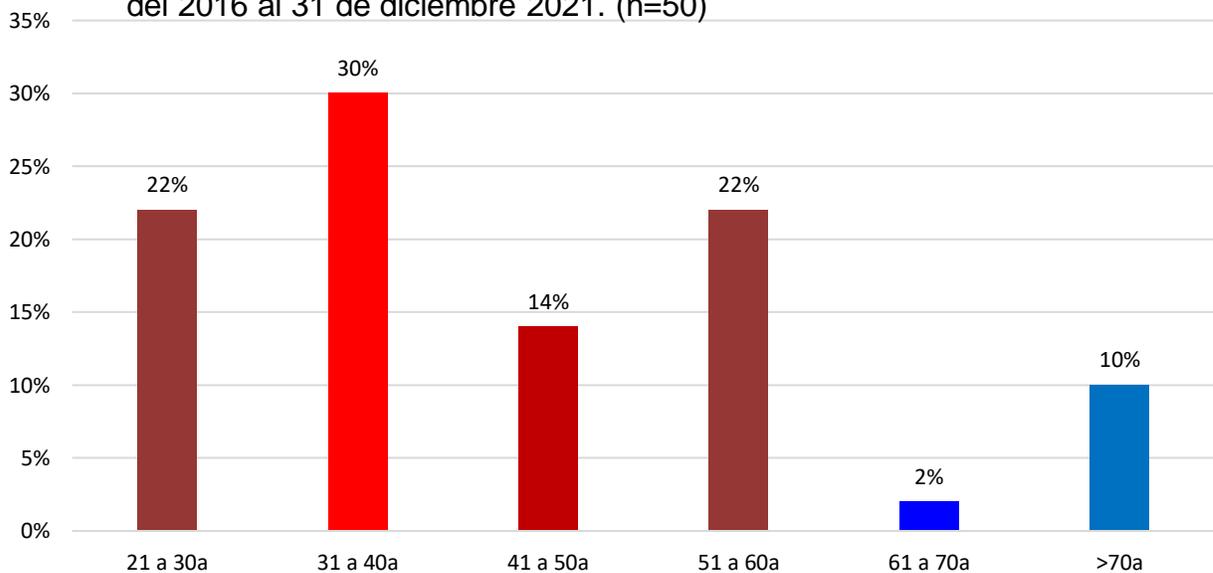
Variable	Concentración de Tiroglobulina			Total	Chi2	RE%	IC
	>3.6 ng/ml	<3.5 ng/ml					
EDAD	21 a 30	4	7	11	<b>0.47</b>	36.36	14.98, 64.8
	31 a 40	8	7	15	1.13	53.33	30.11, 75.2
	41 a 50	1	6	7	0.11	14.29	0.53, 53.3
	51 a 60	5	6	11	<b>0.52</b>	45.45	21.25, 72.01
	61 a 70	0	1	1	<b>0.58</b>	0	0.00, 83.25
	>70	3	2	5	<b>0.34</b>	60	22.91, 88.4
SEXO	F	16	21	37	0.09	43.24	28.66, 59.01
	M	5	8	13			
Hallazgos de recidiva por US	Si	20	29	49	<b>0.42</b>	59.18	28.2, 54.7
	No	1	0	1			
Tamano ganglio linfatico (mm)	<5	6	15	21	2.68	28.57	13.56, 50.21
	5 a 10	12	13	25	0.73	48	30.03, 66.5
	11 a 15	1	0	1	0.42	100	16.75, 100
	16 a 20	2	1	3	0.37	66.67	20.25, 94.37
Hallazgos de Ganglios Linf por US	Si	20	28	48	<b>0.66</b>	41.67	28.84, 55.73
	No	1	1	2			

## ANEXO 3: GRÁFICOS DE LOS RESULTADOS

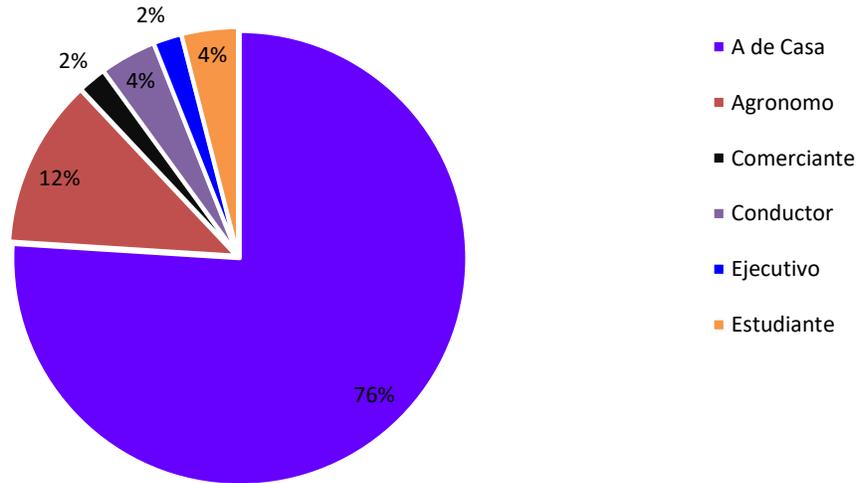
**Gráfico 1:** Sexo de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)



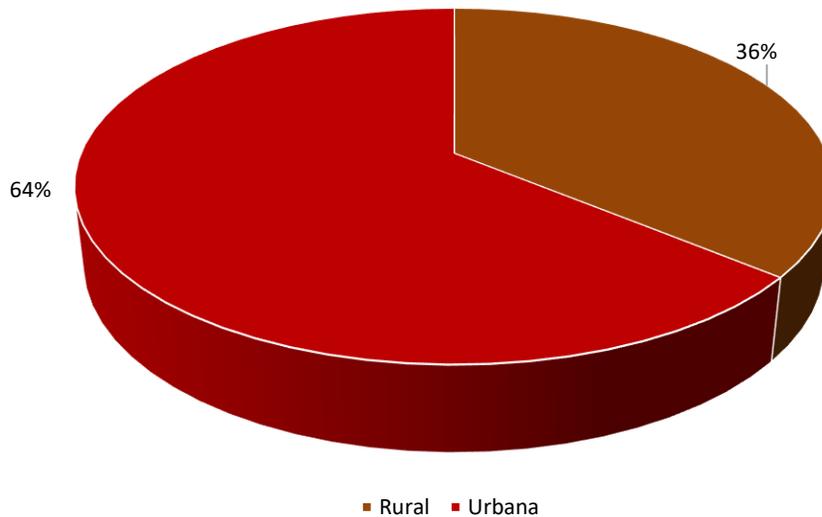
**Gráfico 2.** Edad de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)



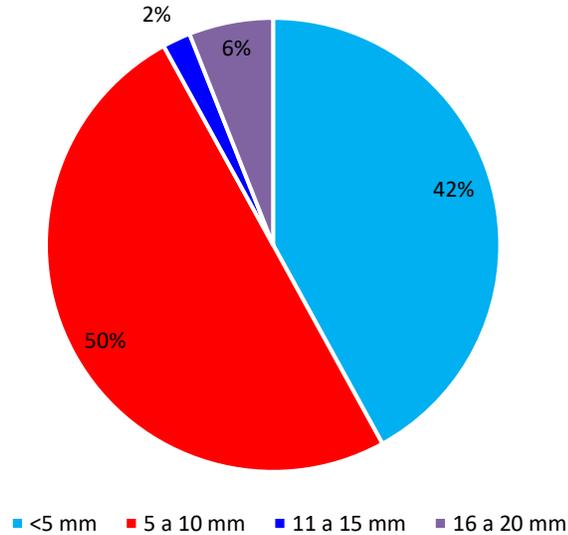
**Gráfico 3.** Ocupación de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)



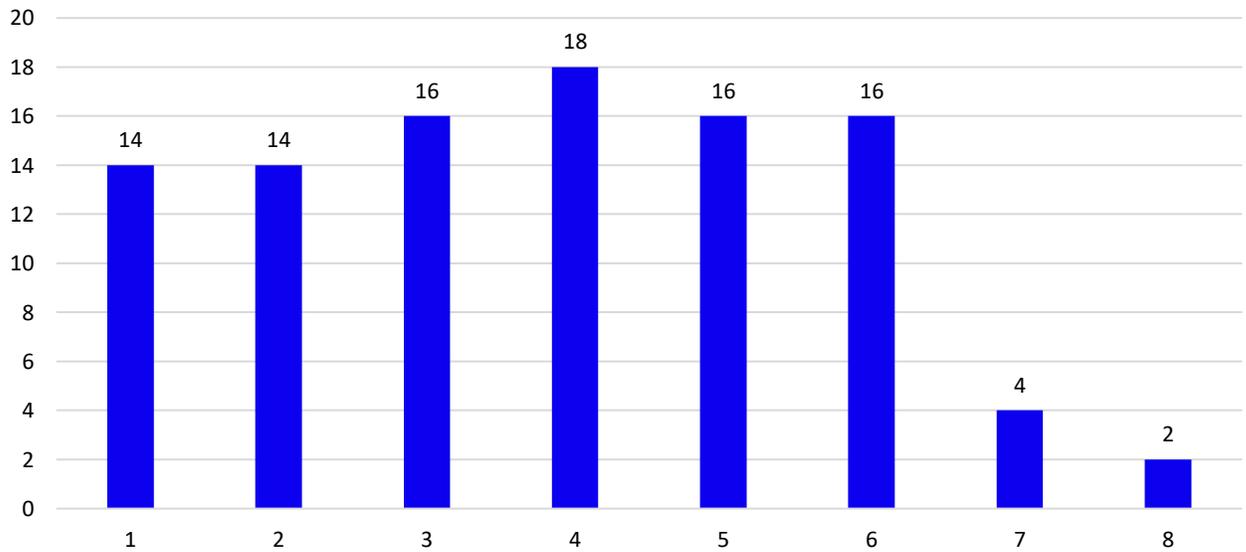
**Gráfico 4.** Procedencia de los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)



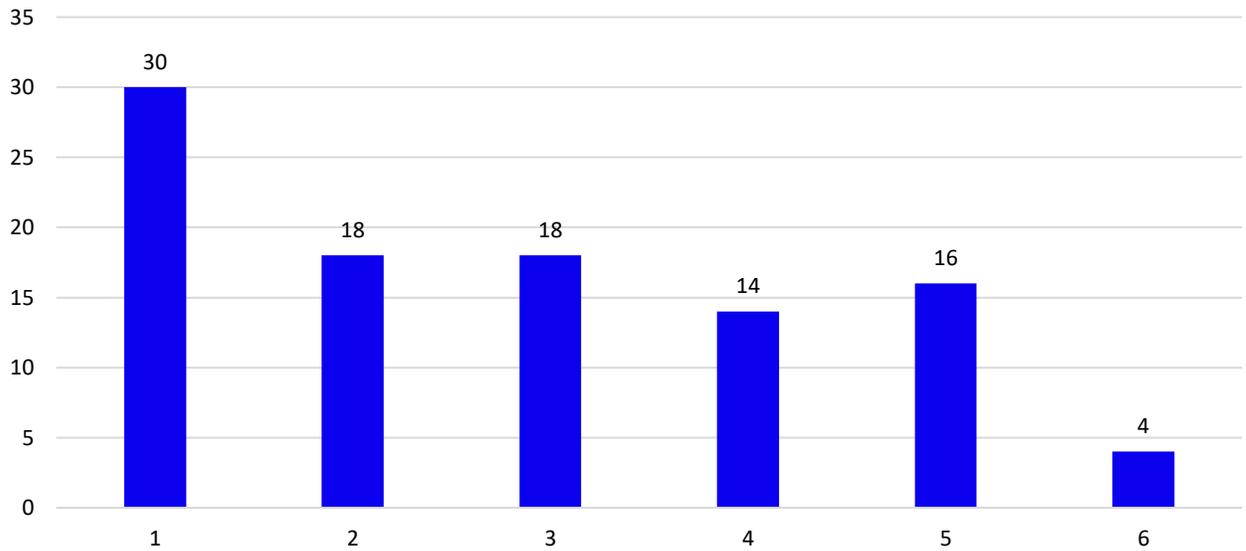
**Gráfico 6.** Tamaño del ganglio en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n=50)



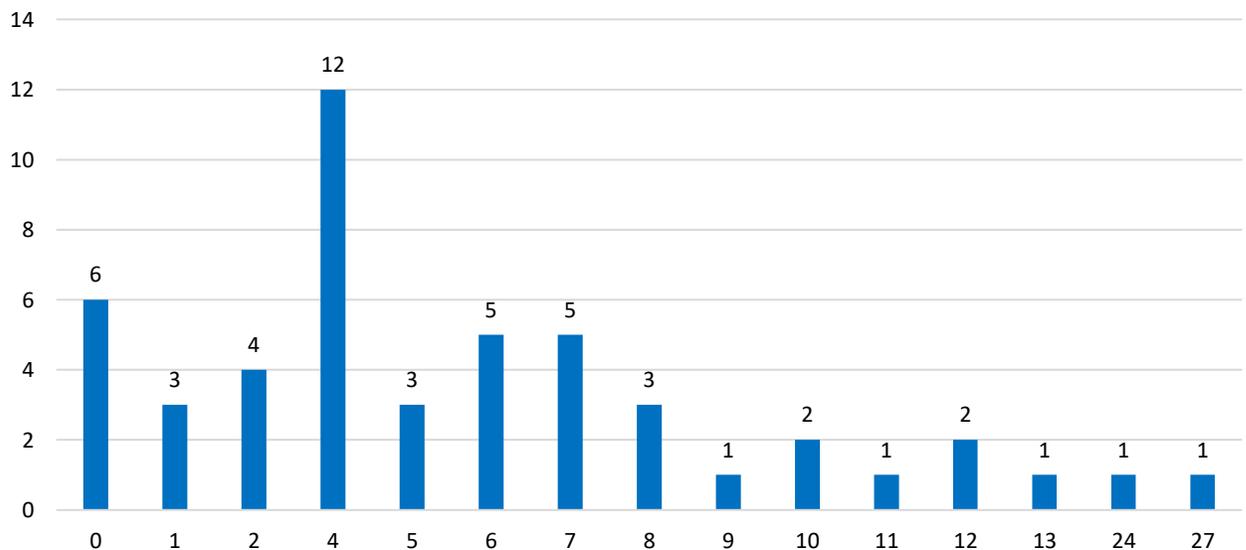
**Gráfico 8.** Porcentaje de pacientes por el número de análisis de Tiroglobulina en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1



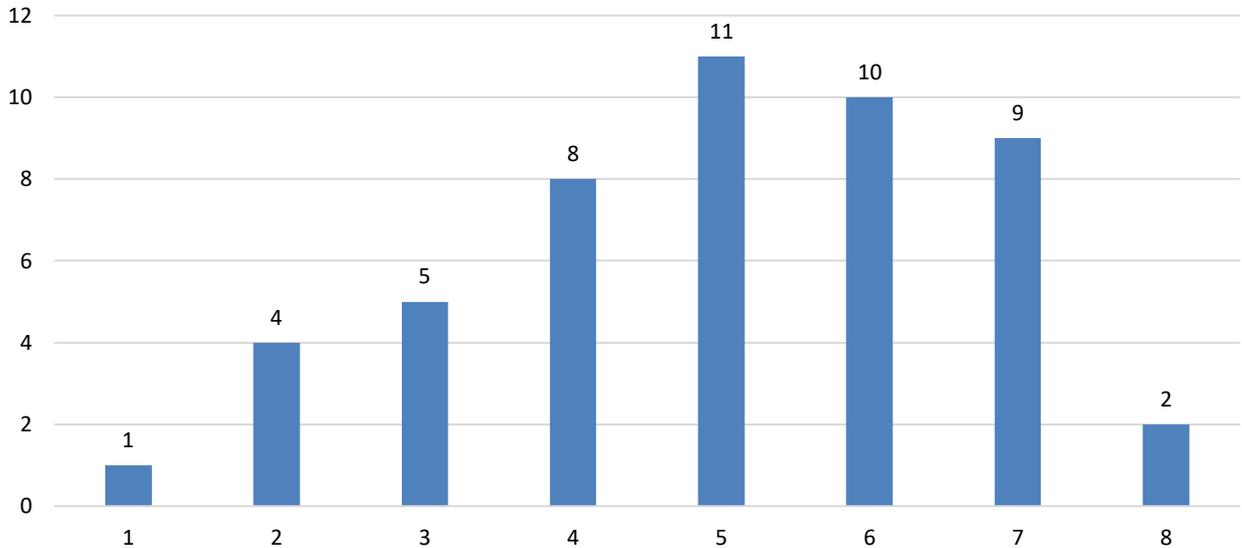
**Gráfico 9.** Porcentaje de pacientes por el número de evaluaciones de Tiroglobulina en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del



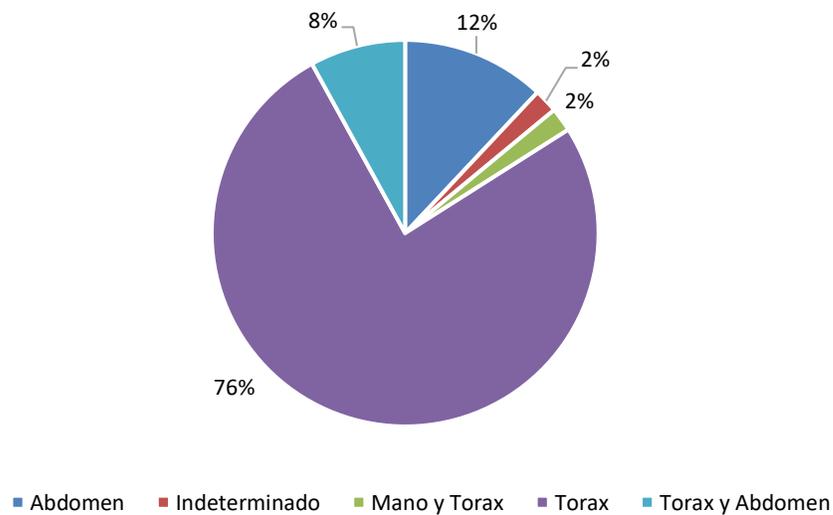
**Gráfico 10.** Frecuencia en meses de evaluaciones con Tiroglobulinab en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero de



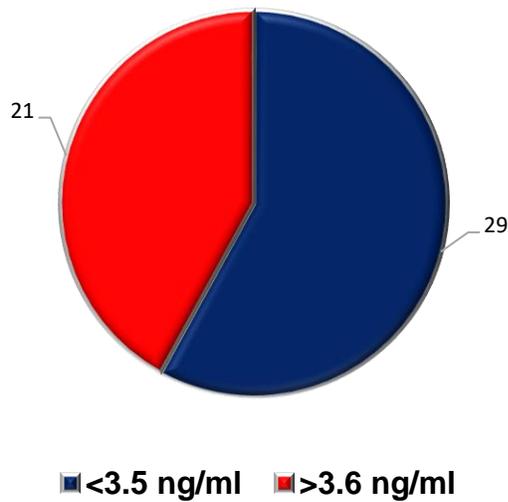
**Gráfico 11.** Número de rastreos US en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (



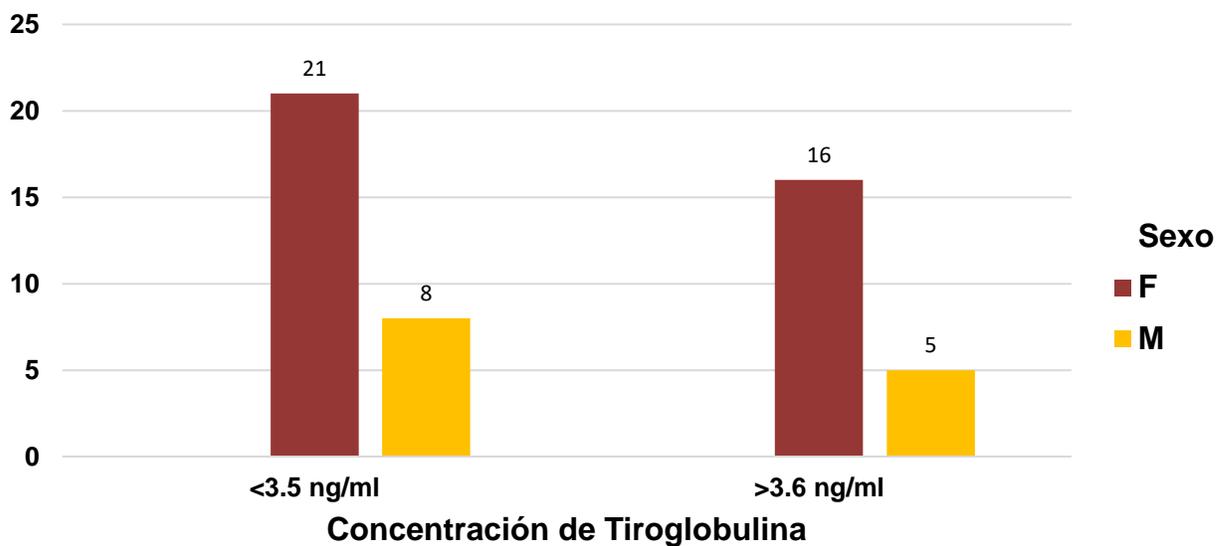
**Gráfico 12.** Otras estructuras afectadas según US en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides y que recidivaron, en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de di



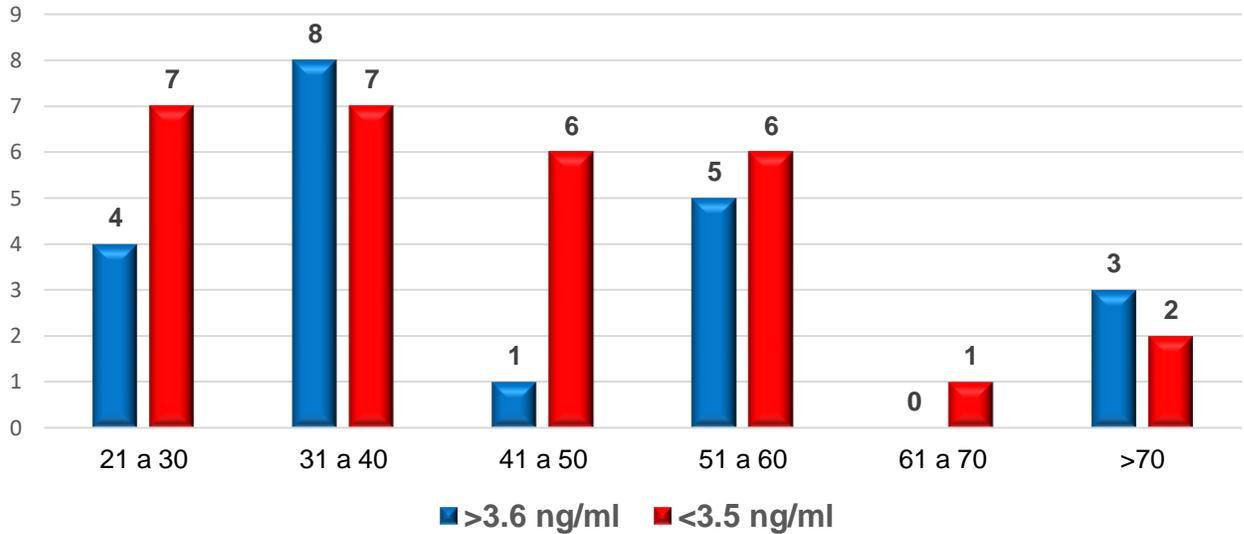
**Grafico 13.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina en los pacientes operados por cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre 2021. (n



**Grafico 14.** Recidiva según concentración plasmática de Tiroglobulina en pacientes operados por recidiva de cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2016 al



**Gráfico 16.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina, según edad en los pacientes operados por recidiva activa de cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de enero del 2



**Gráfico 16.** Recidiva según niveles de Tiroglobulina vs ganglios linfáticos en los pacientes operados por recidiva activa de cáncer diferenciado de Tiroides en el Departamento de oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños del 1 de

