

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**RELACION ENTRE TIROIDITIS DE HASHIMOTO Y CARCINOMA DE TIROIDES EN EL HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL PABLO ARTURO SUÁREZ DE LA CIUDAD DE QUITO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2017**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DR. MARCELO RAMIRO MONTÚFAR SILVA**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**DRA. KARINA AGUIRRE**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS**

**QUITO - 2019**

## **AGRADECIMIENTO**

*A mis hermanos, Gabriel e Iván, a mi Padre Héctor y a mi hijo Gabriel Sebastián Montúfar, por el apoyo incondicional durante estos años de estudio.*

## DEDICATORIA

*A la memoria de mi madre Aida Romelia.*

## ÍNDICE GENERAL

<b>Agradecimiento .....</b>	<b>ii</b>
<b>Dedicatoria .....</b>	<b>iii</b>
<b>Índice general .....</b>	<b>iv</b>
<b>Índice de tablas .....</b>	<b>vii</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>x</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>xi</b>
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Tiroiditis de Hashimoto.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2.1. Epidemiología.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2.2. Etiología y patogenia.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2.3. Factores de riesgo.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.4. Signos y síntomas.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.5. Datos de laboratorio.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.6. Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.7. Complicaciones y secuelas.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.8. Tratamiento.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.9. Evolución y pronóstico.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Cáncer tiroideo.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4. Cáncer diferenciado tiroideo.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.1. Cáncer papilar.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4.1.1. Patogenia molecular.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4.1.2. Características de presentación.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4.1.3. Recidivas y mortalidad.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4.1.4. Tratamiento quirúrgico.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4.1.5. Tratamiento posoperatorio.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.2. Carcinoma folicular.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5. Cáncer medular de la tiroides.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6. Cáncer tiroideo indiferenciado (anaplásico) .....</b>	<b>20</b>
<b>2.6.1. Tratamiento.....</b>	<b>22</b>
<b>2.7. Linfoma tiroideo.....</b>	<b>23</b>
<b>2.8. Cáncer tiroideo recurrente y metastásico.....</b>	<b>25</b>

2.9. Relación entre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides.....	25
<b>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>34</b>
3.1. Metodología.....	34
3.2. Justificación.....	34
3.3. Problema de investigación.....	34
3.3.1 Pregunta de investigación.....	36
3.4. Objetivos.....	36
3.4.1. Objetivo general.....	36
3.4.2. Objetivos específicos.....	37
3.5. Tipo de estudio.....	37
3.6. Población y Muestra.....	37
3.6.1 Muestra.....	38
3.6.2. Criterios de inclusión.....	38
3.6.3. Criterios de exclusión.....	38
3.7. Operacionalización de variables.....	38
3.8 Procedimientos de recolección de la Información.....	40
3.8.1. Técnica de investigación.....	40
3.8.2. Fuente de los datos.....	40
3.8.3. Instrumentos a utilizar.....	40
3.9. Plan de análisis de datos.....	40
3.10. Aspectos bioéticos.....	41
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
4.1 Resultados.....	42
4.2. Descripción general del cáncer de tiroides.....	42
4.3. Características sociodemográficas.....	42
4.4. Características según resultados de exámenes complementarios.....	45
4.5. Descripción general de la tiroiditis de Hashimoto.....	48
4.6. Características sociodemográficas.....	48
4.7. Características según resultados de exámenes complementarios.....	51
4.8. Relación entre cáncer de tiroides y tiroiditis de Hashimoto.....	53
<b>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>55</b>
5.1. Discusión.....	55
<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>63</b>
6.1. Conclusiones.....	63

<b>6.2. Recomendaciones.....</b>	<b>64</b>
<b>6.3. Limitaciones.....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>78</b>



niveles de FT4.....	<b>52</b>
<b>Tabla N° 18.</b> Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por presencia de los nódulos tiroideos.....	<b>52</b>
<b>Tabla N° 19.</b> Tipos de cáncer de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.....	<b>53</b>
<b>Tabla N° 20.</b> Distribución de la población por presencia concomitante de enfermedad de Hashimoto y cáncer de tiroides.....	<b>54</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AITD:** Enfermedad tiroidea autoinmune
- ANTI TPO:** Anticuerpos peroxidasa
- ANTI TG:** Anticuerpos tiroglobulina
- CFT:** Carcinoma folicular de tiroides
- CHOP:** (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
- CM:** Centímetros
- CMT:** Carcinoma medular de tiroides
- CPT:** Carcinoma papilar de tiroides
- FT4:** Tetrayodotironina libre
- HPAS:** Hospital Pablo Arturo Suárez
- IESS:** Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
- INEC:** Instituto nacional de encuestas y censos
- I131:** Yodo radiactivo
- mCi:** Millicuries
- MM:** Milímetros
- MSP:** Ministerio de Salud Pública
- OMS:** Organización mundial de salud
- OPS:** Organización panamericana de salud
- PAAF:** Punción de tiroides con aguja fina
- PUCE:** Pontificia universidad católica del Ecuador
- SOLCA:** Sociedad de lucha contra el cáncer
- SNC:** Sistema nervioso central
- SNS:** Sistema nacional de salud
- TH:** Tiroiditis de Hashimoto
- TG:** Tiroglobulina
- TNM:** Tamaño, diseminación y metástasis
- TSH:** Hormona estimulante de tiroides
- T3:** Triyodotironina
- T4:** Tetrayodotironina

## RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue describir la relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides en el Hospital Pablo Arturo Suárez en los años 2014 a 2017. Se realizó un estudio transversal en Quito-Pichincha-Ecuador. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas registradas en estadística, donde se reportaron 105 casos de cáncer de tiroides: 15 varones (14,3%) y 90 mujeres (85,7 %). El grupo de edad más afectado fue de 41 - 50 años (28,6%). Un (67.5%) de los pacientes provenía de la sierra. En los paraclínicos prevaleció el hipotiroidismo subclínico con promedio de TSH: de 5.5 uUI/mL y FT4 de 0.9 ng/dL. Fue más frecuente el tamaño de nódulo entre 11 – 16 mm (39%) y el tipo papilar con un (81%). En la tiroiditis de Hashimoto un (86%) fueron mujeres, la edad promedio fue de 41- 50 años (42.8%), un (80.9%) provenía de la sierra. Los paraclínicos mostraron un predominio de pacientes con hipotiroidismo subclínico con promedio de TSH: de 5.51 uUI/mL y FT4 de 1.1 ng/dL.

Conclusión: un 20% de los pacientes con cáncer de tiroides tuvieron el antecedente de tiroiditis de Hashimoto.

**Palabras clave:** tiroiditis, cáncer de tiroides, tiroiditis de Hashimoto.

## ABSTRACT

The aim of this research was to describe the relationship between Hashimoto's thyroiditis and thyroid carcinoma at the Hospital Pablo Arturo Suárez in the years 2014 to 2017. A cross-sectional study carried out in Quito-Pichincha-Ecuador. The data were obtained from the clinical records registered in statistical area, 105 cases of thyroid cancer were reported: 15 men (14.3%) and 90 women (85.7%). The most affected age group was 41 - 50 years old (28.6%). One (67.5%) of the patients came from the sierra region. The paraclinicals showed subclinical hypothyroidism with TSH average of 5.5 uUI / mL and FT4 of 0.9 ng / dL. The nodule size predominated between 11 - 16 mm (39%) and the papillary type with (81%). In Hashimoto's thyroiditis (86%) was women, the most affected age group was between 41-50 years (42.8%), one (80.9%) came from the sierra region. The paraclinics showed a predominance of patients with subclinical hypothyroidism with average of TSH: 5.51 uUI / mL and FT4 with 1.1 ng / dL.

Conclusion: 20% of patients with thyroid cancer had a history of Hashimoto's thyroiditis.

**Key words:** thyroiditis, thyroid cancer, Hashimoto's thyroiditis.

## CAPÍTULO I

### 1.1. INTRODUCCIÓN

La patología de la glándula tiroidea, incluye múltiples entidades, la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10), las divide en síndrome congénito por carencia de yodo, trastornos tiroideos relacionados con carencia de yodo y afecciones afines, hipotiroidismo subclínico por carencia de yodo, otros tipos de hipotiroidismo, tirotoxicosis, tiroiditis, otros trastornos tiroideos y carcinoma de tiroides (Organización mundial de la Salud, 1992).

En los últimos años a nivel mundial y en nuestro país existe un incremento en la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y de patologías de la glándula tiroidea como el cáncer de tiroides y tiroiditis de Hashimoto (Organización Mundial de la Salud, 1992)

Según la organización mundial de la salud (OMS), la incidencia en Ecuador de cáncer en general en pacientes de sexo masculino fue de 125,9 casos por 100000 habitantes, y en el sexo femenino de 134,9 casos por 100000 habitantes, ubicándose dentro de los primeros 5 puestos de morbilidad, además se puede evidenciar una mayor prevalencia de estas patologías en comparación con otros países de Sudamérica como Perú y Venezuela, que tienen mayor población (OMS, 2013).

A nivel mundial existen aproximadamente 300.000 nuevos casos de cáncer de tiroides por año, 230.000 en mujeres y 70.000 en hombres (La Vecchia et al., 2015). En su investigación (Paredes, 2016: 26), evidenció que en Ecuador en el hospital Militar de la ciudad de Quito, de 70 pacientes que tienen antecedentes de patología de la glándula tiroidea, el 32.9% tenían diagnóstico de tiroiditis de

Hashimoto, mediante la medición de anticuerpos antiperoxidasa (ANTI TPO) por electroquimioluminiscencia.

Según la literatura (Narvárez, 2016: XV), en un estudio retrospectivo con 80 pacientes que tenían patología tiroidea en el Hospital de la Policía de la ciudad de Quito, evidenció que el 35% tiene el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, usando el equipo INMUNOLITE 2000 para determinación de ANTI TPO. A nivel mundial la incidencia de tiroiditis autoinmune es de 800 casos por cada 100.000 habitantes (Halder, Dastidar, Bhattacharya, & Maji, 2016).

En el año 2015 (Goodoy, Ibañez y Reyes, 2015: 1) realizaron un estudio donde encontraron que pacientes con cáncer de tiroides en un 11.1% tuvieron antecedentes de tiroiditis de Hashimoto, también (Uhlárová & Hajtman, 2017), mediante una investigación retrospectiva durante 9 años, realizaron el análisis de 2117 pacientes sometidos a tiroidectomía, de los cuales 318 (15%) tuvieron tiroiditis de Hashimoto y se relacionó en mayor porcentaje con microcarcinoma de tiroides.

En otra investigación (Yujuan Liu y colaboradores, 2017, 3) analizaron 927 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides y 927 pacientes de grupo control, encontrando una fuerte relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides en el grupo de 18 – 30 años con un OR = 1.58 y  $p = 0.001$ . La explicación de la relación entre estas dos patologías según (Resende de Paiva, 2017) radica en que la inflamación producida por la tiroiditis predispone el desarrollo de carcinoma, ya que se han encontrado leucocitos en el tejido neoplásico.

El trabajo de investigación se encuentra dividido en 5 capítulos de la siguiente manera:

Capítulo I: donde se realiza una breve introducción al tema desarrollado.  
Capítulo II Marco Teórico: aquí se explica las variables de estudio con apoyo de la bibliografía existente: edad, sexo, provincia de residencia, tiroiditis de Hashimoto, cáncer de tiroides, niveles de TSH y FT4, antecedentes patológicos familiares, presencia de nódulos en tiroides y tipos de cáncer de tiroides.

Capítulo III Metodología: donde se aborda la justificación, planteamiento del problema, objetivos, operacionalización de variables, procedimiento de recolección de datos, plan y técnica de análisis. Capítulo IV Análisis de resultados: se presenta los resultados de la investigación organizados en tablas y gráficos, en un inicio el análisis univariado y posteriormente el análisis bivariado.

Capítulo V y VI Discusión: aquí se hace un análisis comparativo de los resultados obtenidos con las publicaciones de otros investigadores, conclusiones en base a los objetivos planteados en un inicio, las recomendaciones y limitaciones desarrolladas por el investigador. Finaliza con la bibliografía utilizada para el desarrollo del trabajo y los anexos en donde se incluye el instrumento empleado en la recolección de los datos.

## CAPÍTULO II

### 2.1. MARCO TEÓRICO

### 2.2. TIROIDITIS DE HASHIMOTO

Según (Gardner y Shoback, 2012), la tiroiditis crónica también llamada tiroiditis de Hashimoto (TH) o tiroiditis linfocítica es la causa más común de hipotiroidismo, provoca bocio en niños y en adultos jóvenes y es la causa de mixedema idiopático, que representa una etapa terminal de la tiroiditis de Hashimoto, con destrucción total de la glándula.

#### 2.2.1. Epidemiología:

En (Melmed et al., 2017), menciona que un 90% de los casos de hipotiroidismo no iatrogénico son provocados por esta patología, su incidencia por años es de 80 hombres y 350 mujeres por cada 100.000 habitantes, puede existir esta enfermedad en cualquier edad pero la media de presentación es de 40 a 60 años, es menos frecuente en personas de raza negra que en blancos y asiáticos,

En la literatura (Londo et al., 2012), habla que su prevalencia es de 1 hombre y 4 mujeres por cada 1000 habitantes, se presenta con mayor frecuencia en japoneses, se manifiesta como hipotiroidismo subclínico en 6 a 8% en mujeres (10% en mayores de 60 años) y 3% en varones, el riesgo de evolucionar a hipotiroidismo clínico por año es de 4% cuando se detectan anticuerpos positivos contra la peroxidasa tiroidea.

#### 2.2.2. Etiología y patogenia:

Conforme a (Gardner y Shoback, 2012), la tiroiditis de Hashimoto es un trastorno inmunitario en el cual los linfocitos quedan sensibilizados a antígenos tiroideos y se producen autoanticuerpos que reaccionan con estos antígenos. En la tiroiditis de Hashimoto, se forman tres anticuerpos: antitiroglobulina, anti

TPO (anticuerpos anti peroxidasa tiroidea) y anticuerpos bloqueadores de TSH-R.

En fases tempranas de la tiroiditis de Hashimoto, los anticuerpos antitiroglobulina están más elevados que los anti TPO. Más tarde, los anticuerpos antitiroglobulina disminuyen hasta incluso desaparecer, pero los anti TPO están presentes durante muchos años. Pueden estar presentes anticuerpos bloqueadores de TSH-R en pacientes con tiroiditis atrófica y mixedema y rara vez en madres que dan a luz lactantes sin tejido tiroideo detectable.

En el microscopio se observa un infiltrado denso de linfocitos que daña totalmente la estructura tiroidea normal. Puede encontrarse folículos linfoides y centros germinales. Las células epiteliales foliculares por lo general están agrandadas y contienen un citoplasma eosinofílico cargado con células de Hürthle (mitocondrias). El daño en la glándula da por resultado un nivel bajo de T3 y FT4 séricas y un incremento de la TSH.

En un inicio la TSH puede mantener síntesis hormonal normal mediante el aumento de tamaño de la glándula tiroidea, pero a menudo se hace insuficiente lo que nos lleva a hipotiroidismo con bocio o sin él. La TH es una enfermedad con componente familiar y puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes; entre ellas anemia perniciosa, insuficiencia corticosuprarrenal, hipoparatiroidismo idiopático, miastenia grave y vitíligo, un ejemplo es el síndrome de Schmidt que consta de tiroiditis de Hashimoto, insuficiencia suprarrenal idiopática y diabetes tipo 1. Este fenómeno se conoce como síndrome poliglandular autoinmunitario.

Según (Melmed et al., 2017), se produce una destrucción de los folículos tiroideos mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ que contienen perforina. Estos linfocitos T se incrementan a lo largo de la evolución de la enfermedad y reconocen tanto la tiroglobulina como la peroxidasa. La apoptosis también interviene en la destrucción de las células tiroideas, en la tiroiditis de Hashimoto las células foliculares de la tiroides expresan tanto Fas (CD95) como el ligando

de Fas (CD95L), por lo que pueden autodestruirse cuando estas moléculas interactúan. Hay incremento en el número de linfocitos Th17 proinflamatorios intratiroideos.

Las citocinas liberadas por los linfocitos T y otras células inflamatorias provocan la formación de células de Hürthle y a la disfunción de la glándula tiroidea. Las células tiroideas responden a las citocinas mediante la expresión de diversas moléculas proinflamatorias, como moléculas de adhesión celular y quimiocinas, que aumentan el potencial de citotoxicidad y de unión a linfocitos T.

### **2.2.3. Factores de riesgo:**

En la literatura (Melmed et al., 2017), hay factores de riesgo genéticos y no genéticos.

#### **Factores Genéticos:**

**1.- Predisposición genética:** existe casos de tiroiditis de Hashimoto en varios integrantes de una misma familia, esto se debe a polimorfismos de la región (HLA)-D del antígeno leucocítico humano, también se asocia a HLA-DR3 y en menor medida, a HLA-DR4. Los polimorfismos en el gen CTLA4 también predisponen esta enfermedad y en menor medida los polimorfismos en el gen CD40 y en el gen que codifica la tiroglobulina.

#### **Factores de riesgo no genéticos:**

**1.- Sexo y gestación:** el aumento de casos de tiroiditis autoinmune en el sexo femenino puede deberse a las hormonas sexuales (Rial, 2014) menciona que los estrógenos modulan la diferenciación, la activación de linfocitos T y B, la expresión de citoquinas y la supervivencia de células autorreactivas; también

se ha propuesto como otra explicación la inactivación sesgada del cromosoma X.

**2.- Yodo y selenio:** En pacientes con predisposición, una ingesta alta de yodo puede precipitar la tiroiditis autoinmunitaria, ya que el incremento en esta sustancia genera metabolitos de oxígeno reactivo. Existen estudios epidemiológicos que mencionan que la falta de selenio empeora la tiroiditis de Hashimoto, pero los ensayos realizados aún no son concluyentes.

**3.- Fármacos y tabaquismo:** varios medicamentos como los inhibidores de la tirosinasa, litio y derivados del antraceno pueden también provocar tiroiditis de Hashimoto. Se ha observado que el uso de citocinas predispone el apareamiento de enfermedad tiroidea autoinmunitaria como tiroiditis de Hashimoto o en forma de enfermedad de Graves. El tabaquismo se relaciona con un menor riesgo de tiroiditis autoinmunitaria, sin embargo aumenta temporalmente cuando se suspende el tabaco. El consumo de bebidas alcohólicas en moderada cantidad también tiene efecto protector.

**4.- Radiación:** Varias investigaciones mostraron que la exposición a la radiación induce la aparición de autoanticuerpos tiroideos y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Doce años después de los incidentes en Japón y Chernóbil se observó incremento en la prevalencia de hipotiroidismo y anticuerpos antitiroideos positivos en análisis sanguíneos.

**5.- Edad e infecciones:** la tiroiditis autoinmune persiste durante toda la vida (excepto en personas longevas por asociación a inmunorregulación superior), la prevalencia de esta patología incrementa con la edad. No hay evidencia de que los procesos infecciosos provoquen tiroiditis autoinmunitaria, aunque existe alguna literatura que menciona que el virus de la hepatitis C puede precipitar la enfermedad tiroidea en pacientes con predisposición.

#### **2.2.4. Signos y síntomas:**

En (Gardner y Shoback, 2012), menciona que la tiroiditis de Hashimoto por lo general se presenta con incremento en el tamaño de la glándula en un paciente con niveles hormonales normales o que tiene hipotiroidismo leve. El proceso es asintomático y el paciente no se da cuenta del incremento de tamaño glandular a menos que se haga muy evidente. Los pacientes adultos mayores pueden tener hipotiroidismo grave con una glándula tiroidea pequeña, firme y atrófica.

Según lo escrito por (Melmed et al., 2017), la presencia de bocio es el sello distintivo de la enfermedad de Hashimoto clásica, este se desarrolla gradualmente y se detecta mediante el examen físico o por ecografía. El aumento de tamaño de la glándula en la mayoría de los casos es no doloroso, de tamaño moderado y de consistencia firme, tiene movilidad al momento de la deglución, su contorno puede ser liso o nodular, el aumento de tamaño es bilateral aunque la glándula puede ser asimétrica. En pocos casos resultan comprimidas estructuras adyacentes como la tráquea, el esófago y el nervio laríngeo recurrente.

En menor porcentaje se presenta tiroiditis atrófica, que se considera como el resultado final del daño autoinmunitario de la glándula. Es una enfermedad de lenta progresión, con incremento de tejido fibroso y pérdida de células foliculares tiroideas. El bocio sin tratamiento se mantiene sin cambios o aumenta gradualmente de tamaño a lo largo de los años. Los síntomas del hipotiroidismo son diversos y se desarrollan durante un período de años en pacientes que inicialmente tenían función tiroidea normal.

#### **2.2.5. Datos de laboratorio:**

En (Londo et al., 2012), manifiesta que el diagnóstico se hace con la presencia de autoanticuerpos tiroideos séricos, los autoanticuerpos anti TPO y anti tiroglobulina aparecen incrementados. En ocasiones zonas de la glándula con tiroiditis autoinmunitaria tiene el aspecto de un nódulo tiroideo firme al tacto, en estos casos debe complementarse con una ecografía cervical y punción con aguja fina, donde se evidenciara la infiltración linfocitaria.

### **2.2.6. Diagnóstico diferencial:**

En lo descrito por (Gardner y Shoback, 2012), la tiroiditis de Hashimoto se diferencia de otras causas de bocio no tóxico mediante estudios de anticuerpos séricos y con la realización de punción con aguja fina. Según (Londo et al., 2012), el bocio difuso no tóxico por lo general es más blando que el de la tiroiditis de Hashimoto, donde se evidencia textura ecográfica heterogénea difusa parchada o micronódulos hipoecoicos con tabiques ecogenicos.

La compresión del nervio laríngeo recurrente acompañado de ronquera es patognomónica del carcinoma de tiroides avanzado. Si hay aumento reciente y brusco de tamaño del bocio se debe pensar en neoplasias malignas como carcinoma y linfoma. El hallazgo de ganglios linfáticos regionales también se relaciona con neoplasia maligna tiroidea, no es común en la tiroiditis autoinmunitaria.

### **2.2.7. Complicaciones y secuelas:**

Como nombra la literatura (Gardner y Shoback, 2012), el hipotiroidismo progresivo es la principal complicación de la tiroiditis de Hashimoto, la mayoría de los pacientes en un inicio tienen un pequeño incremento de tamaño de la glándula acompañado de hipotiroidismo subclínico, puede acompañarse de síntomas leves de hipotiroidismo, dislipidemias y con el pasar del tiempo puede haber progresión hacia hipotiroidismo sintomático, en especial si la concentración sanguínea de anticuerpos antitiroideos es elevada.

La tiroiditis silenciosa o indolora es una variante de la tiroiditis de Hashimoto, tiende a presentarse durante el periodo posparto y aparece en alrededor de 5% de las mujeres posparto. Aquí las pacientes tienen clínica de hipertiroidismo leve sin alteraciones oculares pero puede ser difícil de distinguir de la enfermedad de Graves y amerita un examen físico detallado y estudios complementarios.

Aunque se desconoce la causa del linfoma tiroideo, la tiroiditis de Hashimoto es un factor de riesgo definido, se piensa que éste es resultado de una expansión de una clona anormal de una población inmortalizada de linfocitos intratiroideos. En el linfoma tiroideo hay crecimiento rápido de la glándula pese a estar en tratamiento de remplazo con hormona tiroidea.

#### **2.2.8. Tratamiento:**

En la literatura existente (Melmed et al., 2017), manifiesta que los pacientes con función tiroidea normal y que se encuentran asintomáticos no necesitan tratamiento, tienen que evitar cierto tipo de medicamentos como el litio que interfiere en la formación de hormonas tiroideas, la aminoglutetimida, la etionamida, ácido paraaminosalicílico y la fenilbutazona que disminuyen la unión orgánica del yodo y la síntesis de hormonas tiroideas.

Hay dos indicaciones para tratamiento de tiroiditis de Hashimoto descritas por (Gardner y Shoback, 2012): el bocio e hipotiroidismo sintomático. La cirugía está indicada cuando el bocio no muestra disminución y causa síntomas compresivos. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico se inicia cuando hay: síntomas leves, dislipidemia que podría disminuir mediante terapia con hormona tiroidea y títulos positivos de anticuerpos antitiroideos que predicen una probabilidad más alta de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto con el tiempo. Se administra suficiente hormona tiroidea para normalizar la TSH y permitir la regresión del bocio.

#### **2.2.9. Evolución y pronóstico:**

Según (Melmed et al., 2017), la tiroiditis de Hashimoto sin tratamiento progresa desde bocio e hipotiroidismo subclínico hacia hipotiroidismo sintomático. En casos graves, el mixedema y el coma mixedematoso pueden presentarse al no recibir hormona tiroidea. Con la terapia farmacológica el bocio se resuelve no siempre por completo y los síntomas de hipotiroidismo desaparecen.

La tiroiditis de Hashimoto puede formar parte de un síndrome de enfermedades autoinmunitarias múltiples, por lo que es necesario vigilar al paciente respecto a otras enfermedades como anemia perniciosa, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus tipo 1. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto también pueden presentar enfermedad de Graves, en algunos casos con alteraciones oftalmológicas y dermatológicas graves. Cuando la tiroiditis es crónica, el paciente puede presentar complicaciones oculares o cutáneas de enfermedad de Graves sin tirotoxicosis manifiesta, a lo que se denomina enfermedad de Graves eutiroidea.

### **2.3. CÁNCER TIROIDEO**

En la descripción de las neoplasias malignas tiroideas hecha por (Gardner y Shoback, 2012), manifiesta que comprenden lesiones diferenciadas que se inician a partir de células foliculares, cánceres anaplásicos o indiferenciados y otros tumores poco comunes como: plasmacitomas, paragangliomas, linfomas, carcinomas de células escamosas, sarcomas, teratomas y cánceres tiroideos metastásicos (riñón, pulmón, piel, mama y otros tumores de la cabeza y el cuello).

### **2.4. CÁNCER DIFERENCIADO TIROIDEO**

Tiene 2 variantes: papilar y folicular.

#### **2.4.1. CÁNCER PAPILAR:**

Como menciona (Melmed et al., 2017), se caracteriza por la formación de papilas y cambios en el núcleo celular. Constituye entre el 50 al 90% de todas las neoplasias tiroideas siendo más frecuente a nivel mundial. Su incidencia en los estados unidos es de 5 casos por cada 100.000 habitantes.

El carcinoma papilar aparece como un tumor no encapsulado o poco encapsulado y firme, en algunos casos son parcialmente necróticos y en otros son quísticos. El hallazgo de necrosis e índice mitótico elevado se asocia con

aumento de su agresividad, siendo parecido al cáncer tiroideo poco diferenciado. Tiene mayor cantidad de estructuras papilares, consistentes en un núcleo fibrovascular revestido de una sola capa de células epiteliales.

Los núcleos celulares son mayores que en las células foliculares normales y se solapan los límites, son irregulares, pueden tener fisuras parecidas a los granos de café, la cromatina es hipodensa y con frecuencia contienen una invaginación del citoplasma. Hay estructuras microscópicas de capas calcificadas en el núcleo de las papilas o en el estroma de la tumoración denominadas como cuerpos de Psamoma. Estas características se toman en cuenta para el diagnóstico el momento de realizar la punción con aguja fina.

#### **2.4.1.1. Patogenia molecular**

Las alteraciones en la estructura cromosómica del brazo largo del cromosoma 10 se identifican en aproximadamente un 50% de los carcinomas papilares. En el cromosoma 10q11.2 se ubica el protooncogén RET, este codifica un receptor transmembrana con un dominio de tirosincinasa. Hay tres formas del gen RET, estas se producen por reordenamientos oncógenos que fusionan el dominio tirosincinasa del gen RET con el dominio 5' de otros genes, la frecuencia de estos cambios en adultos no expuestos a radiación cervical en la infancia es inferior al 10%.

Una mutación que activa los genes RAS se ha encontrado en el 10 a 20% de los carcinomas papilares, otra mutación que se activa de manera aislada en el codón 600 del gen BRAF se ha encontrado en un 40% de los carcinomas papilares en adultos. Genes como el NTRK1 que codifica el receptor de factor de crecimiento neural con un dominio de tirosincinasa se ha encontrado en pacientes con carcinoma papilar en menos de un 10% de los casos, también mutaciones en el promotor del gen de la telomerasa transcriptasa inversa se encontraron en un 12% de los carcinomas papilares.

El oncogén MET que codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos es una tirosincinasa transmembrana, su baja expresión se ha

asociado con metástasis a distancia. La tasa de recidiva tumoral fue 8,5 veces mayor en pacientes que presentan mutaciones del gen MET y en el gen promotor de la telomerasa.

Se ha encontrado una alta incidencia de cáncer de tiroides en pacientes con poliposis adenomatosa cólica según (Melmed et al., 2017), que presentan un aspecto histológico con áreas sólidas y células alargadas y con hamartomas múltiples (enfermedad de Cowden). El riesgo familiar de cáncer de tiroides es de un 3 - 10% de los carcinomas papilares, su evolución es igual o levemente más agresiva que la de los no familiares.

#### ***2.4.1.2. Características de presentación.***

Se presenta en cualquier grupo etario, con mayor frecuencia en pacientes entre 30 y 50 años (promedio 45 años), un 60 a 80% son mujeres. Los tumores primarios miden de 1 a 4 centímetros, en los últimos años se ha realizado mayor cantidad de estudios tiroideos con lo que ha aumentado la detección de tumores de menor tamaño, puede ser bilateral en un 20 a 80% de los casos. La invasión a tejidos blandos adyacentes se da en alrededor del 15% de los casos (5 a 34%).

El 35 a 50% de los ganglios cervicales extraídos durante cirugía presentan afectación histológica. En pacientes de 17 años o menos, la afectación ganglionar se da hasta en un 90%. El carcinoma papilar presenta metástasis en el momento del diagnóstico entre el 1 al 7% de los casos.

#### ***2.4.1.3. Recidivas y mortalidad***

En este tipo de carcinoma pueden existir tres tipos de recidiva:

- 1.- Metástasis ganglionares.
- 2.- Recidiva local: se define como la neoplasia confirmada por estudio histopatológico que afecta al lecho tiroideo remanente luego de la tiroidectomía o a los tejidos cercanos del cuello.

### 3.- Metástasis a distancia.

Luego de 20 años de seguimiento, las metástasis ganglionares se identificaron en un 9% de los casos, la recidiva local se observó en un 5% y la metástasis a distancia en un 4%.

En el cáncer papilar (Melmed et al., 2017) menciona que la tasa de mortalidad fue del 2% a los 5 años, de 4 y 5% a los 10 y 20 años respectivamente. Un 15 a 25% de los pacientes están expuestos a posible recidiva de la enfermedad y menos de un 5% presentan un pronóstico fatal, los cuales suceden a los 5 - 10 años del diagnóstico.

Hay varios factores que incrementan la mortalidad como: metástasis inicial, el tamaño grande del tumor primario, edad avanzada del paciente, presencia de invasión extratiroidea, el grado histopatológico y la integridad de la resección del tumor inicial. Existe una variante del cáncer papilar de tiroides denominado mortal, donde el 20% de los pacientes fallecen 1 año luego del diagnóstico y hasta un 80% en los 10 años posteriores.

#### **2.4.1.4. Tratamiento quirúrgico:**

Según (Gardner y Shoback, 2012), los carcinomas papilares de menos de un 1 cm o también llamados mínimos, tienen un buen pronóstico y se tratan con lobectomía, este procedimiento es el tratamiento indicado para cánceres de riesgo bajo, intratiroideos, unifocales y cuando no hay antecedentes de radiación de la cabeza, región cervical o antecedentes familiares de metástasis hacia ganglios cervicales o cáncer tiroideo.

Los casos de pacientes con neoplasias de alto riesgo o bilaterales se tratan con la tiroidectomía total o casi total. Existen varias opiniones sobre el tratamiento para el cáncer de tiroides diferenciado de riesgo bajo mayor de 1 cm. Varios autores recomiendan tiroidectomía total por las siguientes razones:

- 1) Se puede utilizar yodo radiactivo para diagnosticar enfermedad recurrente, metastásica y para tratamiento.
- 2) Los niveles de tiroglobulina son un indicador de la presencia de recaídas.
- 3) La tiroidectomía total elimina el riesgo de crecimiento de cáncer oculto en el lóbulo contralateral y baja el riesgo de recaídas.
- 4) Reduce la progresión hacia cáncer indiferenciado en un 1%.
- 5) Disminuye el riesgo de nuevas intervenciones en caso de recurrencia central en el cuello.

Los investigadores que apoyan la lobectomía tiroidea señalaron que:

- 1) La tiroidectomía total tiene una tasa de complicaciones más elevada.
- 2) Menos del 5% de las recurrencias se presenta en el tejido tiroideo.
- 3) La multicentricidad dentro de la glándula no es relevante clínicamente.
- 4) El pronóstico en pacientes con tumores de bajo riesgo en quienes se realiza lobectomía es bueno.

Datos recolectados de manera retrospectiva indican que la tasa de recidiva de pacientes con cáncer de bajo riesgo tiroideo diferenciado es de aproximadamente el 10% y que la mortalidad es del 4% a los 10 a 20 años. En pacientes que presentaron recurrencias 33 a 50% muere por cáncer tiroideo.

Dentro de las recomendaciones hechas por la Asociación Americana de Tiroides sugieren la tiroidectomía casi total o total para cánceres tiroideos mayores de 1 cm a menos que haya contraindicaciones para la cirugía. Estudios que incluyeron aproximadamente 50000 pacientes con cánceres papilares mostraron que la tiroidectomía total se asocia con una tasa menor de recurrencia y aumento en la supervivencia incluso en pacientes con tumores de bajo riesgo.

La tiroidectomía total se recomienda: en pacientes con tumores mayores de 4 centímetros, en particular si hay nódulos en ambos lados, cuando se observa atipia evidente en la punción con aguja fina, si hay sospecha de carcinoma papilar o si hay antecedentes familiares de cáncer tiroideo o radiación de la cabeza y el cuello.

#### **2.4.1.5. Tratamiento posoperatorio**

Un estudio de cohorte que fue llevado a cabo por (Mazzaferri y Jhiang, 2011), indicó que la terapia con yodo radiactivo luego de la tiroidectomía reduce las tasas de recurrencia de la neoplasia y mejora la supervivencia en pacientes que tienen tumores de bajo riesgo.

Existen varios datos que incrementan el riesgo de recidiva como son: ciertos subtipos histológicos como la variante de células cilíndricas, altas, insulares, sólidas y neoplasia tiroidea poco diferenciada, presencia de invasión vascular intratiroidea o enfermedad multifocal microscópica o macroscópica.

Según las pautas recién publicadas por la Asociación Americana de Tiroides, el yodo radiactivo se indica para pacientes con metástasis a distancia, extensión tumoral independientemente del tamaño fuera de la glándula o tumores mayores de 4 cm. También está recomendado para pacientes con tumores de 1 a 4 cm con metástasis hacia ganglios linfáticos u otros datos de riesgo alto. En contraste la yodoterapia no está indicada para pacientes con cánceres unifocales menores de 1 cm de diámetro o enfermos con varios tumores menores de 1 cm sin otros datos de alto riesgo.

La terapia con levotiroxina se usa como reemplazo y también se administra en dosis elevadas para suprimir la concentración de TSH a 0.1  $\mu$ U/L en pacientes de bajo riesgo y menor de 0.1  $\mu$ U/L en pacientes de alto riesgo, lo que disminuye el estímulo de crecimiento para células de cáncer tiroideo, valorando posibles complicaciones como tirotoxicosis subclínica, incremento del dolor precordial en pacientes con cardiopatía isquémica, aumentado de riesgo de fibrilación auricular y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

#### **2.4.2. CARCINOMA FOLICULAR.**

El cáncer de tiroides folicular aparece en la población de mayor edad comparado con otros cánceres de tiroides diferenciados, entre las edades de 40 y 60 años. Es tres veces más común aproximadamente en mujeres que en

hombres (Noone AM et al., 2018). En las regiones del mundo con deficiencia de yodo existe una mayor prevalencia de cáncer folicular en comparación con otros lugares con suficiente yodo. Con la suplementación de yodo, algunos estudios mostraron disminución de la incidencia de cáncer de tiroides folicular, mientras que el cáncer de tiroides papilar incrementa (Pettersson B et al., 2009).

En lo descrito por (Gardner y Shoback, 2012), una variante del carcinoma folicular es la neoplasia de células oxífilas o de Hürthle, que se define por la presencia de células grandes individuales con citoplasma que se vuelve rosado al añadir la tinción, tienen gran cantidad de mitocondrias. Su comportamiento es similar al de la neoplasia folicular, la diferencia es que rara vez captan yodo radiactivo.

Los factores de riesgo incluyen: antecedentes de exposición a la radiación durante la infancia y antecedentes de cáncer de tiroides en un familiar de primer grado. También se toma en cuenta mutaciones en el oncogen RAS en un 40 por ciento de las neoplasias, estas alteraciones en el cáncer de tiroides folicular parecen estar asociadas con mayor agresividad e incremento en la mortalidad según (Zhu Z, 2003). La mutación en el gen PAX8-PPAR gamma 1, se encontró en un 10 por ciento de los adenomas foliculares y 41 por ciento de los cánceres foliculares en lo descrito por (Fagin JA, 2005).

Como menciona (Nikiforov YE, 2004), otros factores como alteraciones del gen p53, c-myc, c-fos, mutaciones del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa y mutaciones del receptor de la hormona estimulante de la tiroides, también han sido implicados.

En la literatura (Ricarte-Filho, 2009) manifiesta que los pacientes con cáncer de tiroides folicular suelen presentar un nódulo tiroideo, que en ocasiones se lo

encuentra como un hallazgo incidental durante el examen físico de rutina. La histología varía desde epitelio normal, bien diferenciado con desarrollo folicular y coloide a pobremente diferenciado con crecimiento sólido, ausencia de folículos, atipia nuclear marcada y extensa invasión vascular y/o capsular (asociado con un peor pronóstico).

Los cánceres foliculares de tiroides se clasifican en uno de los tres grupos siguientes según el tipo y el grado de invasión de acuerdo a la (American Thyroid Association, 2016).

- 1.- Cáncer de tiroides folicular mínimamente invasivo: demuestra invasión solo de la cápsula del tumor sin invasión vascular o tumor de bajo riesgo.
- 2.- Cáncer de tiroides folicular angioinvasivo encapsulado: muestra invasión vascular en menos de 4 focos de angioinvasión dentro del tumor o cápsula del tumor con o sin invasión capsular (tumor de bajo riesgo ATA).
- 3.- Cáncer de tiroides folicular ampliamente invasivo: se caracteriza por amplia invasión de la cápsula tumoral, se define como un tumor multinodular sin una cápsula bien definida que invade la tiroides con invasión vascular extensa, más de 4 focos de angioinvasión (tumor de alto riesgo ATA).

La diseminación a los ganglios linfáticos es poco común y ocurre en 8 a 13 por ciento de los casos como menciona (Moretti F, 1995), se disemina por vía hematológica, las metástasis distantes ocurren en 10 a 15 por ciento de los pacientes, incluso en aquellos con tumores primarios pequeños. Los sitios de metástasis a distancia son hueso (con lesiones líticas) y pulmón, con menos frecuencia: cerebro, hígado, vejiga y piel. En cuanto al diagnóstico, la aspiración con aguja fina es la herramienta inicial de elección en la evaluación del nódulo tiroideo. Los cánceres papilares y foliculares se tratan de manera similar.

## 2.5. CÁNCER MEDULAR DE LA TIROIDES (CMT)

En lo mencionado por (Melmed et al., 2017), la neoplasia medular puede ser familiar o esporádica, representa aproximadamente el 5% de los cánceres tiroideos. Existen tres formas familiares: MEN 2A, MEN 2B y neoplasia medular de tiroides familiar. En general es más agresiva la variante MEN 2B que el tipo MEN 2A y el carcinoma medular familiar es más agresivo que el CMT esporádico. El incremento de la concentración sanguínea de calcitonina proporciona un marcador de enfermedad recidivante o residual y la secreción de esta produce diarrea y enrojecimiento facial.

Se debe sospechar en esta enfermedad cuando hay un nódulo tiroideo solitario en la parte superior de la glándula, ya que las células C se ubican predominantemente en este sitio. En el momento del diagnóstico el 70% de los pacientes tienen afectación a ganglios linfáticos cervicales, un 15% tienen síntomas de compresión del tracto aerodigestivo superior, como disfagia o ronquera y aproximadamente del 5 al 10% tienen metástasis en hígado, pulmones, huesos y con menos frecuencia el cerebro y la piel (Wells S, 2015).

Como menciona (Bhanot P, 2007), el diagnóstico de cáncer medular de tiroides se realiza mediante biopsia por aspiración con aguja fina, la sensibilidad de esta prueba es del 50 a 80%. Se puede obtener una mayor sensibilidad realizando tinción inmunohistoquímica para calcitonina. En algunos casos, el diagnóstico de CMT se realiza después de la lobectomía tiroidea, las piezas quirúrgicas muestran células en forma de huso, con frecuencia pleomorfas sin desarrollo de folículos ya que estas células se originan a partir de las células C que producen calcitonina.

En todos los pacientes con neoplasia medular, se indica investigar la presencia de mutaciones del gen *RET*, ya que es posible ofrecer valoración por el servicio de genética a las personas con resultados positivos para mutaciones y realizar seguimiento a sus familiares. El tratamiento del CMT es la tiroidectomía total, a

diferencia de los tumores diferenciados, la terapia con yodo radiactivo no está indicada, ya que en el carcinoma medular no hay captación de esta sustancia. La radioterapia y quimioterapia están indicadas como medida paliativa en los pacientes en los que la enfermedad está en estadios avanzados.

Según (Gardner y Shoback, 2012), los pacientes que se presentan con MTC deben investigarse en busca de hiperparatiroidismo y feocromocitoma. En la terapia quirúrgica, los feocromocitomas deben tratarse antes de la tiroidectomía a fin de evitar precipitar una crisis hipertensiva intraoperatoria.

## **2.6. CÁNCER TIROIDEO INDIFERENCIADO (ANAPLÁSICO)**

Las neoplasias anaplásicas de tiroides son tumores indiferenciados del epitelio folicular, son extremadamente agresivos, con una mortalidad cercana al 100 por ciento (Neff RL, 2008). Como refiere (Smallridge RC, 2010) la incidencia es de 1 a 2 casos por cada 1.000.000 de personas, representa del 0,9 al 9,8 por ciento de las neoplasias tiroideas en el mundo, 60 a 70 por ciento de los tumores ocurren en el sexo femenino. La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años y en menores de 50 años un 10 por ciento aproximadamente.

Un 20 por ciento de pacientes con neoplasia de tiroides anaplásica tienen historial de cáncer diferenciado de tiroides y de 20 a 30 por ciento tienen la coexistencia de un cáncer diferenciado. Un mayor porcentaje de los tumores de tiroides añadidos son cánceres papilares, pero también se ha informado cánceres foliculares coexistentes. Aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes con cánceres de células Hürthle tienen focos de cáncer anaplásico (McIver B, 2001).

El cáncer anaplásico se desarrolla por mutaciones activadoras en los genes *BRAF* y *RAS*, esta se observa en neoplasias malignas tiroideas bien

diferenciadas. También se encontraron mutaciones en la proteína de supresión tumoral p53, 16p, catenina (proteína asociada a cadherina), beta 1 y *PIK3CA* (Smallridge RC, 2009).

Hasta un 50% de los pacientes tienen antecedentes de bocio multinodular y algunos tienen antecedentes de tiroidectomía parcial por bocio. Los pacientes con cáncer anaplásico presentan masa tiroidea, en un 90% de los casos la diseminación regional o metástasis a distancia son evidentes en el momento del diagnóstico inicial (Tennvall J, 2002). Los lugares de afectación regional pueden incluir la laringe, tráquea, grasa y músculos peritiroideos, ganglios linfáticos, el esófago, la amígdala y los grandes vasos del cuello y el mediastino.

Las metástasis distales se encuentran en la presentación inicial de la enfermedad en un 15 a 50 por ciento de los casos. Los pulmones son el sitio más común de metástasis a distancia (hasta 90 por ciento). Se evidencian metástasis óseas en 5 al 15 por ciento de los pacientes, hay metástasis cerebrales en un 5 por ciento de los casos y algunos tienen metástasis en el páncreas, corazón, las glándulas suprarrenales, piel, hígado y los riñones.

El síntoma principal del cáncer anaplásico es la presencia de una masa en el cuello que crece rápidamente y puede producir tiroiditis en un el 85 por ciento de los pacientes, esta masa puede causar sensibilidad y dolor en el cuello, comprimir el tracto aerodigestivo superior que provoca ronquera (25%), tos y hemoptisis (25%) disnea (35%), disfagia (30%). Los síntomas menos comunes son dolor precordial, dolor óseo, cefalea, desorientación y dolor abdominal por metástasis. Pueden tener síntomas constitucionales como anorexia, pérdida de peso, fatiga y fiebre de origen desconocido (Quiros RM, 2005).

Al examen físico, la mayoría de los pacientes tienen un incremento bilateral asimétrico de la tiroides. El bocio es duro y nodular, puede ser sensible, si este es suave y fluctuante indica una necrosis tumoral focal. El bocio se puede fijar a las estructuras circundantes y no se mueve al tragar. En el momento del diagnóstico, el tumor primario generalmente mide más de 5 cm de diámetro aproximadamente. Un 50 por ciento de los pacientes tienen adenomegalias cervicales.

Otros hallazgos de diseminación local del tumor incluyen desviación traqueal, estridor, parálisis de las cuerdas vocales debido a invasión traqueal, dilatación venosa y síndrome de la vena cava superior debido al crecimiento retroesternal tumoral. La piel que cubre el tumor puede ser ulcerada o eritematosa, puede haber metástasis en la piel torácica y abdominal. Pueden estar presentes síntomas neurológicos que sugieran metástasis cerebrales.

La mayoría de los pacientes tienen concentraciones sanguíneas normales de hormona tiroidea y hormona estimulante de la tiroides (TSH), con excepción de los que presentan tiroiditis en relación con hipertiroidismo por crecimiento rápido del tumor y destrucción del tejido (Murakami T, 1999). Las concentraciones sanguíneas de tiroglobulina pueden ser altas. Pocos pacientes tienen leucocitosis debido a la secreción tumoral de linfoquinas.

El diagnóstico de cáncer anaplásico se realiza mediante el examen citológico de células obtenidas mediante biopsia por aspiración con aguja fina o de tejido obtenido con aguja grande o biopsia quirúrgica. En la citopatología, los patrones morfológicos del cáncer de tiroides anaplásico incluyen células fusiformes, células gigantes pleomórficas y/o escamosas.

#### **2.6.1. TRATAMIENTO: este depende del estadio de la enfermedad.**

Cuando el tumor es localizado en la tiroides o enfermedad localmente avanzada: para pacientes que presentan tumores operables, se sugiere la resección completa seguida de radioterapia y quimioterapia combinadas. En el caso de enfermedad inoperable localmente avanzada: para pacientes que presentan una neoplasia irresecable localmente avanzada que desean terapia activa, se sugiere radioterapia y quimioterapia combinadas para el control local de la enfermedad. La resección quirúrgica para tumor residual podría considerarse si la enfermedad responde (De Crevoisier R, 2004).

Metastática: no existe un tratamiento efectivo para el cáncer de tiroides anaplásico metastásico por la mortalidad de la enfermedad. En una serie de casos la supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides anaplásico con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial fue de 4,2 meses, en comparación con seis meses en aquellos sin metástasis.

La resección locorregional está indicada cuando hay obstrucción de la vía aérea o esofágica. La muerte puede producirse por obstrucción y asfixia de la vía aérea superior (a menudo a pesar de la traqueostomía) en 50 a 60 por ciento de los pacientes y a una combinación de complicaciones de la enfermedad local y distal (Ito K, 2012). En pacientes con metástasis óseas, la radioterapia puede ser beneficiosa para mejorar el dolor.

Los cánceres de tiroides anaplásicos son muy agresivos, con una mortalidad específica de la enfermedad cercana al 100 por ciento. La mediana de supervivencia del diagnóstico oscila entre tres y siete meses y las tasas de supervivencia a uno y cinco años son del 20 al 35 por ciento y del 5 al 14 por ciento, respectivamente (Pierie JP, 2002).

## **2.7. LINFOMA TIROIDEO**

En lo publicado por (Melmed et al., 2017), los linfomas primarios tiroideos no son tumores frecuentes constituyen el 2,5% del total de los linfomas no hodgkinianos y menos del 2% de los cánceres de tiroides. Su máxima incidencia se registra aproximadamente a los 70 años de edad y la relación mujer: hombre es de 3:1.

El linfoma primario de tiroides suele tener un linaje de linfocitos T, son de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) y pueden desarrollarse en un contexto de tiroiditis de Hashimoto. Se caracterizan por baja malignidad, poca velocidad de crecimiento y tendencia a la recaída en diferentes localizaciones como las vías respiratorias, el aparato digestivo, el timo o las glándulas salivales.

Los tipos histológicos encontrados son los linfomas de células grandes difusos en el 70 - 80%, se ha observado transformación de linfomas MALT de bajo grado en linfomas de linfocitos B de grado alto. Los linfomas tiroideos se presentan como una masa cervical indolora que crece rápidamente. Un 30% de los pacientes presenta síntomas compresivos. La masa está a menudo adherida a los tejidos cercanos y un 50% presenta adenopatía cervical.

En el eco, la masa se muestra pseudoquística, asimétrica, sólida e hipoecoica, la mayoría de los pacientes presentan anticuerpos séricos antiperoxidasa y anti tiroglobulina positivos. El diagnóstico se establece mediante citología por punción aspiración con aguja fina, sobre todo el tipo difuso de linfocitos B grandes. En ocasiones se necesita biopsia para tinción inmunohistoquímica que permita diagnosticar tiroiditis autoinmunitaria asociada y linfomas de células pequeñas. En algunos casos se hace estudio de monoclonalidad de linfocitos para detección de inmunoglobulina de cadena ligera y confirmar el linfoma.

El tratamiento se administra dependiendo de la extensión de la enfermedad, subtipo histológico y en el caso del linfoma B difuso de células grandes, del índice pronóstico internacional ajustado por edades. Los tumores pequeños se tratan como cánceres tiroideos primarios mediante cirugía, en ocasiones se necesita radioterapia adicional en linfomas de lento crecimiento.

Para los linfomas de linfocitos B de alto grado, el tratamiento combinado con rituximab es la terapia estándar. La quimioterapia consiste en 4 - 6 ciclos de régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) cada 3 semanas. Para linfomas MALT, se recomienda tiroidectomía total y radioterapia. Cuando es diseminado puede administrarse quimioterapia sola con un único fármaco, como el clorambucilo o combinada con radioterapia local (Melmed et al., 2017).

## **2.8. CÁNCER TIROIDEO RECURRENTE Y METASTÁSICO.**

Según (Gardner y Shoback, 2012), la concentración de tiroglobulina debe ser indetectable luego de la tiroidectomía total y terapia con yodo radiactivo. Los valores de tiroglobulina superiores a 2 ng/ml sin anticuerpos contra tiroglobulina elevados nos indica persistencia de la enfermedad.

Las neoplasias tiroideas pueden dar metástasis a los pulmones, hígado, hueso y a cerebro. Las metástasis pulmonares microscópicas en la variante papilar y folicular se tratan con yodoterapia y quirúrgicamente la enfermedad macroscópica. La radiación se utiliza para enfermedad no operable, recurrente, localmente invasiva y para tratar metástasis óseas con captación mínima de yodo radiactivo.

## **2.9. RELACION ENTRE TIROIDITIS DE HASHIMOTO Y CÁNCER DE TIROIDES.**

A mediados de esta década (Goodoy, Ibañez y Reyes, 2015) en su estudio se plantearon como objetivo hacer una revisión del comportamiento del cáncer diferenciado de tiroides sobre la tiroiditis de Hashimoto mediante un estudio retrospectivo. Se revisó 550 pacientes con cáncer papilar entre los años 2012 a 2014, de todos estos se seleccionó 61 pacientes que tuvieron diagnóstico analítico y anatomopatológico de tiroiditis de Hashimoto.

El resultado del análisis de estos pacientes fue: la prevalencia de tiroiditis de Hashimoto fue del 11,1% (61 pacientes: 54 mujeres y 7 hombres,). 33 pacientes se encontraban en un rango de edad mayor o igual a 45 años (54,1%), 13 presentaron un tamaño tumoral mayor a 2 cm clasificados como T2NxMx (21,3%) y 9 confirmaron afectación ganglionar metastásica al diagnóstico denominados TxN1Mx (14,8%). Ningún paciente presentó una tiroglobulina anual mayor de 0,5 ng/ml.

En el año 2017 (Uhliarova & Hajtman, 2017), realizaron una investigación retrospectiva durante 9 años, que tuvo como objetivo determinar la coexistencia entre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides mediante análisis de biopsias del material obtenido por tiroidectomía. Se realizó el análisis de 2117 pacientes, 1738 hombres y 379 mujeres desde Enero del 2005 hasta Diciembre del 2014 de los cuales 318 (15%) tuvieron tiroiditis de Hashimoto y se relacionó en mayor porcentaje con microcarcinoma (menor de 10 milímetros) de tiroides.

Con estos resultados se demostró que la tiroiditis de Hashimoto fue asociada con microcarcinoma de tiroides ( $p = 0.048$ ), la coexistencia entre estas dos patologías no afecta el tamaño tumoral del carcinoma de tiroides o microcarcinoma ( $p = 0.251$ ,  $p = 0.098$  respectivamente), en cuanto a la afectación bilateral de la neoplasia, fue encontrada con mayor frecuencia cuando hay el antecedente de tiroiditis de Hashimoto ( $p = 0.041$ ).

Los pacientes con carcinoma de tiroides fueron más jóvenes de los que tenían alteraciones benignas en la glándula ( $p = 0.002$ ), el tipo papilar fue la neoplasia tiroidea más frecuente encontrándose en 62% de los pacientes con carcinoma tiroideo y en un 94% de pacientes con microcarcinoma.

En otra investigación (Yujuan Liu y colaboradores, 2017), plantearon que la asociación entre la tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides no está clara, por lo que se desarrolló un estudio para analizar esta relación, de manera más

específica con el microcarcinoma de tiroides, se incluyeron todos los pacientes a quienes se les practicó tiroidectomía por carcinoma papilar desde Enero 2014 hasta Junio 2015, se excluyeron pacientes menores de 18 años de edad y con otro carcinoma adicional.

Para valorar la presencia de disfunción tiroidea se tomaron valores de TSH de 0.27 a 4.20  $\mu$ IU/ml, para tiroiditis de Hashimoto anti TPO de 0 to 34 IU/ml, todos los casos de cáncer fueron confirmados por histopatología. Se estudiaron 927 pacientes: 706 mujeres y 221 hombres, la edad promedio fue de 46 años, la media de los valores de TSH fue de 1.88  $\mu$ IU/ml, 171 pacientes tuvieron resultado de anti TPO positivo y 217 con anti TG positivo. Se concluyó que existe un importante riesgo de microcarcinoma papilar de tiroides en adultos jóvenes con TH en el grupo de 18 – 30 años de edad, con un OR = 1.58 y p = 0.001.

En un metanálisis publicado en el 2017 (XingjianLai, YuXia, Bo Zhang, Jianchu Li and YuxinJiang, 2017), mencionan que en 1955 Dailey y colaboradores fueron los primeros en describir la relación entre estas dos patologías, vinculando los cambios neoplásicos a la inflamación crónica. Sin embargo algunos estudios no demostraron el aumento del riesgo.

En su investigación (Lee JH, 2013) publicó un metanálisis y encontró que el cáncer papilar se asocia significativamente con tiroiditis de Hashimoto, confirmada histopatológicamente. Sin embargo (Jankovic b; 2013) encontró que no hubo una correlación estadísticamente significativa entre tiroiditis de Hashimoto y neoplasia papilar en base a 8 estudios de aspiración con aguja fina (FNA) y 8 estudios de tiroidectomía.

En la publicación descrita en párrafos anteriores (XingjianLai et al., 2017), se identificaron 514 estudios potencialmente elegibles, pero solo 27 investigaciones cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, 5 estudios de

cohortes y 22 estudios de casos y controles, 11 se desarrollaron en Europa, 9 en Asia y 7 en los Estados Unidos, 24 estudios evaluaron la asociación entre TH y CPT y 3 estudios investigaron las asociaciones entre TH y cáncer de tiroides. Un total de 76,281 pacientes de los cuales 12,476 tuvieron cáncer tiroideo.

Hubo tres tipos de estudios en este metaanálisis, el primer tipo consistió en análisis histopatológico de tejido obtenido mediante tiroidectomía, donde se observó la coexistencia de TH y CPT. En el segundo tipo de investigación incluyó todos los pacientes sometidos a PAAF (aspiración con aguja fina) y el tercer tipo de estudio analizó los pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de malignidad sometidos a PAAF o tiroidectomía.

La tasa de CPT en pacientes con TH de los 18 estudios de tiroidectomía (47,235 pacientes) varió de 9,46% a 96,67%, con una tasa media de 40,11%. Dos estudios desarrollados en Corea revelaron una tasa elevada de (96.67% y 92.75%), excluyendo estas investigaciones como posibles valores atípicos, la tasa promedio en el grupo de tiroidectomía sería del 33,28%.

La tasa de CPT entre los pacientes con TH de los 6 estudios del segundo grupo (25,777 pacientes) varió de 0,12% a 20,87%, con una tasa media de 6,46%. Azizi y colaboradores encontró una tasa significativamente más alta que la de los otros estudios (20.87%). Si se excluye esa investigación como posible valor atípico, la tasa de prevalencia promedio en este grupo sería del 3,58%. La tasa de CPT entre los pacientes con TH de los 3 estudios del tercer grupo (11.793 pacientes) varió de 0,67% a 1,77%, con una tasa media de 1,12%.

El OR combinado, basado en estudios globales, fue 2.12 (IC 95%: 1.78-2.52). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios. En conclusión este metaanálisis incluye los datos existentes más completos

sobre el riesgo de TH y CPT hasta la fecha, con un gran tamaño de muestra, lo que confirma que existe asociación entre estas dos patologías.

En otra publicación (I-Shuan Lee, 2017), estudió 847 pacientes mayores de 18 años que se sometieron a tiroidectomía desde enero de 1999 hasta diciembre de 2015. De estos pacientes a 603 se les realizó tiroidectomía total y a 244 lobectomía tiroidea. Los pacientes con diagnóstico adenoma folicular (37 casos), carcinoma folicular de tiroides (8 casos), carcinoma tiroideo poco diferenciado (1 caso), cáncer medular de tiroides (1 caso) y otros tumores como condrosarcoma, schwannoma y carcinoma de células escamosas (3 casos), fueron excluidos del análisis.

Se analizaron varios datos como:

1.- Valores de TSH, estos resultados se dividieron en cuatro percentiles (percentil 5: 0,017 mUI/L, percentil 25: 0,14 mUI/L, percentil 50: 1,04 mUI/L, Percentil 75: 1,92 mUI/L, y percentil 95: 4,52 mUI/L).

2.- Niveles de anti-TPO, Ab anti-Tg y TRAb para análisis de subgrupos adicionales. Los intervalos de referencia normales para los niveles de Ab anti-TPO y anti-Tg Ab fueron 0-34 UI/ml y 0-115 UI/ml, respectivamente, el rango de referencia normal para TRAb fue 0-15%.

3.- Indicación de intervención quirúrgica: todos los pacientes incluidos se sometieron a tiroidectomía con una de las siguientes indicaciones: (1) resultados de PAAF (punción de tiroides con aguja fina) que fueron positivos para malignidad; (2) resultados de PAAF que fueron altamente sospechosos de malignidad; (3) bocio nodular con signos de compresión; (4) bocios nodulares múltiples con un aumento progresivo en el tamaño de la glándula; y (5) pacientes con enfermedad de Graves que seleccionaron el tratamiento quirúrgico.

La TH fue diagnosticada como autoanticuerpos tiroideos positivos (Ab anti-TPO o Ab anti-Tg) o por hallazgos histopatológicos que incluyen la presencia de infiltración de linfocitos difusos, folículos linfoides, formación de centros germinales y cambios en las células de Hürthle. La enfermedad de Graves se definió como un tipo de problema autoinmune que causa que la glándula tiroidea produzca en exceso hormonas tiroideas con inmunoglobulinas estimuladoras. Micro PTC se definió como un tumor con un diámetro  $\leq 1.0$  cm en los exámenes histológicos.

La estadificación clínico patológica se realizó con el sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (7ª Edición, Nueva York, NY: Springer-Verlag, 2010). Los ganglios linfáticos se evaluaron de acuerdo a la evidencia de metástasis en los ganglios extirpados durante la cirugía. La malignidad adicional se definió como el diagnóstico de una neoplasia maligna no tiroidea o tumor dentro de los 6 meses primeros meses del diagnóstico de CPT. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para evaluar las relaciones entre TRAb positivos y los estadios, así como los subtipos de pacientes con CPT.

Dentro de los resultados se analizó un total de 533 pacientes, 159 de los cuales tenían CPT y 374 tenían lesiones benignas. Significativamente más pacientes mujeres tuvieron CPT que lesiones benignas (88.7% versus 80%). El análisis de las características clínico histopatológicas de todos los pacientes sometidos a tiroidectomía, mostró que el grupo con lesiones benignas tenía valores más altos de FT4 (1.8 ng/dl versus 1.3 ng/dl), T3 (144 ng/dl versus 111 ng/dl,) y TRAb positivo (84% versus 9%) en comparación con el grupo CPT.

Con base en los datos patológicos los pacientes con enfermedad de Graves que recibieron cirugía como tratamiento no tuvieron CPT. Sin embargo, el nivel de TSH en suero fue similar entre los dos grupos (1,6 mUI/L frente a 1,9 mUI/L). El 12,6% de los pacientes con CPT tenían tumores malignos o tumores sintomáticos en comparación con el grupo benigno. Los tumores malignos no tiroideos asociados fueron el carcinoma ductal de mama (30%), pólipo

hiperplásico de colon (15%), adenoma tubular de colon (10%), adenoma tubulovelloso de colon (10%). y adenocarcinoma de colon (10%).

Un total de 127 pacientes con CPT se compararon con 241 pacientes con lesiones benignas. Tanto el CPT como los grupos benignos tuvieron un predominio femenino similar (88.2% versus 82.2%, respectivamente). Las edades medias de los pacientes en el CPT y los grupos benignos fueron ( $47,7 \pm 12,7$ ) y ( $46,1 \pm 14,7$ ), respectivamente. Los pacientes con CPT tenían un nivel de TSH en suero significativamente mayor (1.59 mUI/L frente a 0.96 mUI/L), menor FT4 (1.3 ng/dl versus 1.8 ng/dl) y T3 (112 ng/dl versus 144 ng/dl) comparados con el grupo de lesiones benignas.

No hubo diferencias significativas en el nivel de Ab anti-TPO o anti-Tg Ab entre los dos grupos, pero un nivel significativamente mayor de TRAb (69.1% versus 29.6%,) en el grupo benigno. De los pacientes con CPT, 12.6% tenían tumores malignos o tumores no tiroideos sincrónicos. La prevalencia de CPT se predijo por subgrupos según el nivel de TSH sérico. Los resultados del análisis de subgrupos de los niveles de TSH mostraron una mayor prevalencia de CPT en el subgrupo con un nivel de TSH más alto

Se realizó un análisis de subgrupos de los pacientes con CPT con TH coexistente. Un total de 38 pacientes con CPT tenían TH coexistente, y los comparamos con 70 pacientes con lesiones benignas. Los resultados mostraron que los pacientes con CPT tenían un predominio femenino mayor que el grupo benigno (94.7% versus 80%). Las edades medias del CPT y los grupos benignos fueron  $44.2 \pm 10.5$  y  $40.3 \pm 16$  años, respectivamente. El grupo benigno tuvo niveles más altos de FT4 y T3 en comparación con el grupo de PTC (2.4 ng/dl versus 1.3 ng/dl, y 191 ng/dl versus 126 ng/dl, respectivamente).

El grupo CPT también tuvo una tasa menor de TRAb positiva (82.0% versus 27.3%), pero esto no estaba relacionado con la metástasis a los ganglios linfáticos. De los pacientes con CPT con TH coexistente, 15.8% tenían tumores

malignos o tumores no tiroideos sincrónicos. En el análisis de subgrupos por nivel de TSH, el subgrupo con mayores niveles de TSH tenía un mayor riesgo de CPT. La prevalencia de CPT con TH coexistente se predijo por subgrupos según el nivel de TSH sérico.

Este estudio exploró las asociaciones significativas de CPT en pacientes con AITD (enfermedad tiroidea autoinmune). Aproximadamente, el 29.8% de los pacientes con AITD en este estudio se vieron afectados por CPT, se encontraron valores más altos de FT4, T3 y TRAb positivo en pacientes con lesiones benignas que en pacientes con CPT. Además, encontramos que un nivel más alto de TSH en suero se asoció con un mayor riesgo de cáncer de tiroides.

También se encontró que los pacientes con TH con niveles más altos de TSH sérica tenían una mayor incidencia de CPT. Se ha informado que la TSH sérica actúa como un promotor de malignidad en AITD. Varios estudios han demostrado un riesgo aproximado de 11% a 30% de desarrollar varios tipos de cáncer, como mama, próstata, riñón, saliva, escroto, neural y leucemia después del cáncer primario de tiroides.

En su estudio, (Gómez, 2014, 2), menciona que la relación entre el carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis de Hashimoto desde hace mucho tiempo sigue siendo objeto de controversia, ya que se piensa que el concepto de inflamación crónica e infiltración linfocitaria da lugar a la neoplasia. Esta inflamación ha llevado a considerar la inmunoterapia en el cáncer metastásico de tiroides, ya que existiría un defecto inmunológico generalizado.

La explicación de la infiltración linfocitaria radica en que el propio tumor actúa desencadenando localmente una reacción contra el huésped. Otra posibilidad es que la obstrucción linfática por trombos tumorales puede bloquear el retorno linfático. La presentación conjunta de cáncer de tiroides y tiroiditis de Hashimoto es sobre todo evidente en áreas con abundancia de yodo, ya que la yodación aumenta la autoinmunidad tiroidea.

Se ha observado una mayor incidencia de carcinoma papilar en pacientes con nódulos, tiroiditis de Hashimoto y tirotrópina elevada (mayor de 4.0 mIU/L). La probabilidad de carcinoma papilar tiroideo aumentaría un 11% aproximadamente por cada mUI/l de incremento en la tirotrópina, y el tamaño tumoral sería más grande. La prevalencia de carcinoma papilar de tiroides y tiroiditis linfocitaria es de un 27,5% en los estudios realizados en tiroidectomías.

Varios estudios mostraron que la concurrencia de tiroiditis linfocitaria crónica y carcinoma papilar se asocia con mejor pronóstico del cáncer, incluyendo menos metástasis a ganglios. Es posible también que el incremento de la tirotrópina predisponga a la mutación *BRAF* tal como se ha visto en modelos experimentales; ésta mutación se relaciona con extensión tumoral fuera de la glándula, invasión linfática y estadios tumorales más avanzados.

En base a la evidencia presentada donde existe relación entre estas dos patologías es necesario realizar estudios en nuestro medio, con el propósito de conocer la realidad en el país a fin de conocer si el patrón descrito se encuentra presente en el Ecuador, de esta manera se tendrá el sustento para individualizar el seguimiento a cada paciente con patología tiroidea y diagnosticar en etapas tempranas el cáncer de tiroides, teniendo en cuenta que el cáncer tiroideo tiene lento crecimiento.

## **CAPÍTULO III**

### **3.1. METODOLOGÍA**

### **3.2. JUSTIFICACIÓN**

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP, 2015) reportó que las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo y tiroiditis de Hashimoto representan una fuerte carga económica para el sistema de salud, se ha calculado que el tratamiento de un paciente crónico puede tener un costo de entre 554 y 23.248 dólares por paciente cada año, según el grado de la enfermedad y la existencia o no de complicaciones, lo que para el país representa una carga de 700 millones de dólares anuales, considerando a los sectores público y privado.

Según (Arévalo: 2016, 1) Ecuador es una zona endémica con patología de la glándula tiroidea. El cáncer de tiroides en todas sus presentaciones según la OMS (2013:1) ocupó el quinto lugar en hombres con 195 casos y en mujeres el tercer puesto con 114 casos en el país. Por esta razón, es importante realizar una mejor búsqueda de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de este carcinoma para prevenir su desarrollo y que los pacientes tengan un tratamiento oportuno.

En nuestro país no se han llevado a cabo estudios que relacionen el antecedente de tiroiditis de Hashimoto con cáncer de tiroides, en investigaciones realizadas en otros países se encuentra una relación de aproximadamente un 10% - 35%, por lo que es necesario desarrollar investigaciones que nos permitan conocer la realidad en nuestro medio para individualizar el seguimiento de los pacientes.

### **3.3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

El Ecuador según los informes emitidos por el INEC (Instituto nacional de encuestas y censos), (2014: 2), es un lugar endémico de patologías de la glándula tiroidea, con valores de 5 a 8% en la población adulta y 1% en recién nacidos, sobre todo en mujeres, encontrándose un predominio en la sierra, alcanzando hasta un 25% en zonas de la sierra central.

En un estudio hecho en el 2010 (Sandoval, 2010:1) mencionó que en Ecuador la aparición de cáncer tiroides comparado con los registros mundiales disponibles, revela una mayor incidencia relativa que el promedio mundial, ubicándonos en el primer cuartil en mujeres y en el segundo cuartil en hombres en varios años de análisis.

En un metaanálisis desarrollado por (XingjianLai et al., 2017) donde se incluyó 27 investigaciones con un total de 12476 pacientes con cáncer de tiroides, encontraron en todos los estudios reporte de relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides apoyando la hipótesis de que, la respuesta inflamatoria puede causar daño al ADN a través de la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en mutaciones que eventualmente conducen al desarrollo de cáncer papilar de tiroides.

En otra publicación (I-Shuan Lee, 2017, 6) estudió 159 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides de los cuales 38 pacientes equivalente al 35.5% tuvieron el antecedente de tiroiditis de Hashimoto en sus registros clínicos. En su estudio (Gómez, 2014, 2) observó más casos de cáncer de tiroides en pacientes con nódulos tiroideos y el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto.

Como menciona en la literatura (Marotta & Vincenzo, 2017) afirma que la relación entre el carcinoma de tiroides y tiroiditis de Hashimoto está asociada con mejor pronóstico de la enfermedad, ya que el tamaño de los nódulos fue más pequeño y menos pacientes recibieron terapia con yodo radiactivo en comparación del grupo sin tiroiditis.

En base a la evidencia presentada donde existe relación entre estas dos patologías es necesario realizar estudios en nuestro medio, con el propósito de conocer la realidad en el país a fin de determinar si el patrón descrito se encuentra presente en el Ecuador, de esta manera se tendrá el sustento para individualizar el seguimiento a cada paciente con patología tiroidea y diagnosticar en etapas tempranas el cáncer de tiroides, teniendo en cuenta que la neoplasia tiroidea tiene lento crecimiento.

Según (Hermida, 2016. 1) los pacientes con cáncer papilar de tiroides tienen una tasa de supervivencia a los 10 años del 80-95 %; sin embargo, cuando hay metástasis a distancia la tasa de supervivencia global a 10 años se reduce al 40 %, por lo que es importante estudiar los factores de riesgo asociados para hacer un diagnóstico temprano.

### **3.3.1- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides en el Hospital General Provincial Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito de Enero 2014 a Diciembre 2017?

## **3.4. OBJETIVOS**

### **3.4.1. OBJETIVO GENERAL**

- Describir la relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides en el Hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito en los años 2014 a 2017.

### **3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar asociación entre cáncer de tiroides y función tiroidea, antecedentes personales y/o familiares y la presencia o no de nódulos tiroideos.
- Reconocer si la edad, el sexo, la función tiroidea, los antecedentes familiares y la presencia o no de nódulos tiroideos están asociados con la tiroiditis de Hashimoto.
- Indicar los tipos de cáncer relacionados con el antecedente de tiroiditis de Hashimoto.

### **3.5. Tipo de estudio**

Se desarrolló un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en base a recolección de datos, con su correspondiente análisis estadístico que facilitó establecer relaciones entre las variables de estudio.

Se diseñó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, porque los datos del estudio fueron obtenidos en un solo momento, es decir en un tiempo determinado y específico, analizando el comportamiento de las variables y su relación (Sampieri, Fernández, & Baptista, 2014). Se logró desarrollar la investigación a través de la revisión de todas las historias clínicas con diagnóstico de cáncer de tiroides en pacientes adultos en el periodo de Enero 2014 a diciembre 2017 del Hospital Pablo Arturo Suárez.

### **3.6. Población y Muestra**

Fue finita y constituyo pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, que ingresaron al área clínica y quirúrgica del Hospital Pablo Arturo Suárez con diagnóstico de cáncer de tiroides en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

### 3.6.1 Muestra:

Se revisó las historias clínicas de todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de cáncer de tiroides, que ingresaron en el hospital Pablo Arturo Suárez en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre del 2017, que fueron un total 105 pacientes. Se escogió este hospital por ser un hospital docente que permite la rotación de postgradistas de medicina interna de la PUCE.

### 3.6.2. Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides atendidos en el hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito en los años 2014 a 2017.

### 3.6.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que no tengan resultado de ANTI TPO, ultrasonido de tiroides y pruebas de función tiroidea, previo al diagnóstico de cáncer de tiroides, debido a que sin estos resultados no se podría describir la presencia de alteraciones estructurales de tiroides, el antecedente de tiroiditis de Hashimoto y valorar la función tiroidea.

### 3.7. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE VERIFICACIÓN
EDAD	Años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Años cumplidos	Menor de 30 años 31 – 40 años 41 – 50 años 51 – 60 años 61 – 70 años 71 – 80 años >80 años	Catógica	Porcentaje. Frecuencia Absoluta y relativa

<b>SEXO</b>	Condición de tipo orgánica que diferencia hombres de mujeres	Fenotipo	Masculino  Femenino	Cualitativa Nominal	Cedula de identidad.
<b>PROVINCIA DE RESIDENCIA</b>	Ubicación de casa, departamento o lugar similar donde se reside.	Porcentaje	Sierra Costa Oriente Región Insular	Cualitativa Politémica.	Historia Clínica
<b>TIROIDITIS DE HASHIMOTO</b>	Presencia de anticuerpos Anti – TPO positivos	SI NO  SI NO	Positivos  Negativos	Cualitativa Dicotómica	Historia Clínica
<b>NIVELES DE TSH REALIZADO POR QUIMIOLUMINISCENCIA, PREVIO AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES.</b>	Estudio de laboratorio que valora la cantidad de hormona estimulante tiroidea	Porcentaje.	Eutiroideo 0.4 - 4 uUI/ml Hipotiroidismo subclínico 4 - 10 uUI/ml Hipotiroidismo > 4 uUI/ml Hipertiroidismo < 0.4 uUI/ml	Categórica	Historia Clínica
<b>NIVELES DE FT4</b>	Estudio de laboratorio que valora la cantidad libre de la tiroxina	Media Mediana Moda	< 0.8 ng/dl 0.8 – 1.8 ng/dl > 1.8 ng/dl	Categórica	Historia Clínica
<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES.</b>	Predisposición familiar de desarrollar enfermedades de la glándula tiroides	Porcentaje	Hipotiroidismo Hipertiroidismo Cáncer de tiroides Tiroiditis de Hashimoto No recuerda No tiene	Cualitativa nominal Politémica	Historia clínica
<b>PRESENCIA DE NODULOS</b>	Lesión focal localizada en el espesor de la	SI NO	< 5 mm 6 - 10 mm 11 - 15 mm	Categórica	Historia Clínica

<b>EN TIROIDES</b>	glándula tiroidea.		16 - 20 mm > 20 mm		
<b>TIPOS DE CÁNCER DE TIROIDES</b>	Neoplasia maligna de la glándula tiroides	Porcentaje	Papilar Folicular Medular Anaplásico Otros tipos	Cualitativa Politémica	Reportes Anatómo Patológicos

Elaborado por: Montúfar M. (2018)

### 3.8 Procedimientos de recolección de la Información

#### 3.8.1. Técnica de investigación:

Revisión documental, (Restrepo L, 2014) La define como el método investigativo en relación a la revisión de artículos, libros, bibliografías, videos, textos y películas ya existentes sobre de un tema y que pueden ser utilizadas para dar inicio o traer a flote un tema ya tratado.

#### 3.8.2. Fuente de los datos:

Historias clínicas

#### 3.8.3. Instrumentos a utilizar:

Matriz de recolección de datos. (Anexo 1)

### 3.9. Plan de análisis de datos

Se realizó en base a mediciones numéricas con su respectivo análisis estadístico que permitió establecer los patrones de comportamiento de las patologías que se estudió. Se desarrolló un diseño de corte transversal, dado que los datos de la investigación fueron obtenidos en los años 2014 a 2017. La

información recolectada durante el estudio se organizó a través del programa Excel, después se ingresó la base de datos en el programa SPSS versión 24.0. Posteriormente se puso en práctica el análisis univariable y bivariado.

- Para las variables cualitativas en la parte descriptiva se obtuvo porcentajes y frecuencia.
- Se utilizó cuadros, tablas de contingencia, diagramas de sectores, gráfico de barras para datos categóricos, histograma para variables cuantitativas continuas, gráfica de frecuencia acumulada para conjunto de datos cuantitativos.

### **3.10. Aspectos bioéticos**

En la presente investigación se tomó en cuenta los aspectos éticos de la investigación en salud con seres humanos de la OPS/OMS y los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki. (Organización Panamericana de la Salud & Organización mundial de la Salud, 2013), (Asociación Médica Mundial, 2013). Este estudio fue enviado, revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Además fue autorizado por las autoridades del Hospital Pablo Arturo Suárez.

## CAPÍTULO IV

### 4.1 RESULTADOS

### 4.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL CÁNCER DE TIROIDES

En el estudio se incluyeron un total de 105 pacientes con antecedentes de Cáncer de Tiroides, quienes fueron atendidos en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suarez, desde Enero del 2014 a Diciembre de 2017, procedentes de diferentes provincias del país y que cumplieron con los criterios de inclusión descritos anteriormente.

**Tabla N° 1.** Descripción general del cáncer de tiroides

	<b>EDAD (Años)</b>	<b>NIVELES DE TSH (uUI/mL)</b>	<b>FT4 (ng/dl)</b>	<b>TAMAÑO DEL NÓDULO (mm)</b>
<b>MODA</b>	49	5,6	0,7	11,4
<b>MEDIANA</b>	46	4,7	0,9	14,5
<b>PROMEDIO</b>	47,25	5,53	0,92	18,05

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

Como se observa en la tabla el promedio de edad del carcinoma de tiroides fue de: 47 años, los valores de TSH: 5,5 uUI/mL, FT4: 0,9 ng/dl y el tamaño del nódulo de 18 mm.

### 4.3. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS:

De acuerdo con los datos obtenidos de las 105 Historias clínicas, que corresponden al 100%, el mayor porcentaje corresponde al sexo femenino

representando el 85.7% (90 pacientes); y el 14.3% (15 pacientes) al sexo masculino, en proporción de 5.9 mujeres por cada hombre. De esta manera se evidencia que el cáncer tiroideo es más frecuente en mujeres que en hombres.

**Tabla N° 2.** Distribución del cáncer de tiroides por sexo

<b>SEXO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>HOMBRE</b>	15	14,3
<b>MUJER</b>	90	85,7
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

**Tabla N° 3.** Distribución del cáncer de tiroides por edad

<b>RANGO DE EDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>&lt;30</b>	14	13,3
<b>31-40</b>	19	18,1
<b>41-50</b>	30	28,6
<b>51-60</b>	21	20,0
<b>61-70</b>	10	9,5
<b>71-80</b>	7	6,7
<b>&gt;80</b>	4	3,8
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

Del total de 105 pacientes estudiados se evidencia que la edad más frecuente se encuentra en el intervalo entre los 41 a 50 años con el 28.6% (30 pacientes), seguido de la categoría de 51 a 60 años que representa el 20% (21 pacientes) de la población estudiada, otro porcentaje significativo constituyen aquellos paciente con edades comprendidas entre los 31 a 40 años en un porcentaje de 18.1% (19 pacientes). De esta manera se puede determinar que la edad adulta joven e intermedia son los más afectados con esta patología.

**Tabla N° 4.** Distribución del cáncer de tiroides por región de procedencia

REGIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SIERRA	69	65,7
COSTA	19	18,1
ORIENTE	15	14,3
INSULAR	2	1,9
<b>Total</b>	105	100,0

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

En el estudio realizado se evidenció que de los 105 pacientes analizados, en orden decreciente el mayor porcentaje procede de la región sierra representado por el 65.7% (69 pacientes), seguido de la región costa con el 18.1% (19 pacientes); el oriente con el 14.3% (15 pacientes); y de la región insular un escaso porcentaje del 1.9% (2 pacientes).

En lo concerniente a los antecedentes familiares se pudo evidenciar que el 42.9% (45 pacientes) no recuerda los antecedentes familiares, el 36.2% (38 pacientes) presenta como antecedente hipotiroidismo, el 7.6% (8 pacientes) indica tener como antecedente cáncer de tiroides, siendo un dato importante

dentro del estudio, al igual que el 3.8% (4 pacientes) menciono tener como antecedente familiar tiroiditis de Hashimoto y un 7.6 % (8 pacientes) de la población estudiada no refirió antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

**Tabla N° 5.** Distribución del cáncer de tiroides por antecedentes familiares

<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	38	36,2
<b>HIPERTIROIDISMO</b>	2	1,9
<b>CANCER TIROIDES</b>	8	7,6
<b>TIROIDITIS HASHIMOTO</b>	4	3,8
<b>NO RECUERDA</b>	45	42,9
<b>NO</b>	8	7,6
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

#### **4.4. CARACTERÍSTICAS SEGÚN RESULTADOS DE EXÁMENES**

##### **COMPLEMENTARIOS:**

En lo referente a los niveles de TSH se puede evidenciar que un gran porcentaje de pacientes presenta niveles de TSH elevados comprendidos entre 4.1 a 10 ml/L (hipotiroidismo subclínico), representado el 50.5% de la población estudiada, el 38.1% (40 pacientes) presenta niveles entre 0 y 4 ml/L (eutiroidismo), y un escaso porcentaje de 11.4% (12 pacientes) presenta niveles superiores de 10 ml/L (hipotiroidismo); de esta manera se puede determinar que la mayor parte de la población estudiada presenta alteraciones en los niveles de TSH.

**Tabla N° 6.** Distribución del cáncer de tiroides por niveles de TSH

<b>NIVELES DE TSH</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>0-4 uUI/mL</b>	40	38,1
<b>4,1 - 10 uUI/mL</b>	53	50,5
<b>&gt;10 uUI/mL</b>	12	11,4
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

**Tabla N° 7.** Distribución del cáncer de tiroides por niveles de FT4

<b>NIVELES DE FT4</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>&lt;0,8 ng/dl</b>	47	44,8
<b>0,8 - 1,8 ng/dl</b>	56	53,3
<b>&gt;1,8 ng/dl</b>	2	1,9
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

En las pruebas de función tiroidea se evidencio que los niveles de FT4 en la mayoría de los pacientes se encuentra dentro de parámetros normales, es decir, que el 53% (56 pacientes) presentan niveles de FT4 entre 0.8 a 1.8 ng/dl (eutiroidismo), el 44.8% (47 pacientes) presentaron niveles inferiores a los normales <0,8 ng/dl (hipotiroidismo), y un porcentaje escaso de 1.9% (2 pacientes) presentaron niveles de FT4 >1.8 ng/dl.

**Tabla N° 8.** Distribución del cáncer de tiroides por tamaño del nódulo tiroideo

<b>TAMAÑO DEL NÓDULO TIROIDEO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<5 mm	2	1,9
6-10 mm	11	10,5
11 -15 mm	41	39,0
16 - 20 mm	18	17,1
>20 mm	33	31,4
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

De las historias clínicas analizadas se obtuvo que el 39% (41 pacientes) presentan nódulo tiroideo con dimensiones entre 11 a 15 mm, un 31.4% (33 pacientes) presentan nódulo tiroideo con dimensión >20 mm, seguidos del 17.1% (18 pacientes) quienes presentaron nódulo tiroideo entre 16 a 20 mm. Estas cifras constituyen datos relevantes dentro de la investigación.

**Tabla N° 9.** Tipos de cáncer de tiroides

<b>TIPOS DE CÁNCER</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>PAPILAR</b>	85	81,0
<b>FOLICULAR</b>	20	19,0
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

De los 105 pacientes estudiados el 81% (85 pacientes) presentaron cáncer papilar de Tiroides, coincidiendo con las estadísticas descritas en la literatura, al ser el tipo de neoplasia de tiroides más frecuente. Un porcentaje inferior correspondiente con el 19% (20 pacientes) presentó cáncer folicular de Tiroides.

#### 4.5. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA TIROIDITIS DE HASHIMOTO

**Tabla N° 10.** Descripción general de la tiroiditis de Hashimoto

	<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>NIVELES TSH (uUI/mL)</b>	<b>NIVELES FT4 (ng/dl)</b>	<b>TAMAÑO DEL NÓDULO (mm)</b>
<b>PROMEDIO</b>	47	5,51	1,17	16,58
<b>MODA</b>	44	1,6	0,9	14,8
<b>MEDIANA</b>	46	4,8	1,1	14,6

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo  
Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

Como se observa en la tabla el promedio de edad de la TH fue de: 47 años, los valores de TSH: 5,5 uUI/mL, FT4: 1,1 ng/dl y el tamaño del nódulo de 16 mm.

#### 4.6. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS:

De los 21 pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, el mayor porcentaje corresponde al sexo femenino representando el 86% (18 pacientes); y el 14% (3 pacientes) al sexo masculino. De esta manera se evidencia que la tiroiditis de Hashimoto es más frecuente en mujeres que en hombres.

**Tabla N° 11.** Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por sexo

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMBRE	3	14
MUJER	18	86
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo  
Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

**Tabla N° 12.** Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por edad

RANGO DE EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<30	2	9,5
31-40	3	14,2
41-50	9	42,8
51-60	4	19,0
61-70	2	9,5
71-80	1	4,7
>80	0	0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo  
Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

Del total de 21 pacientes estudiados, se evidencia que la edad más frecuente se encuentra entre los 41 a 50 años con el 42.8% (9 pacientes), seguido del intervalo de 51 a 60 años con el 19% (4 pacientes) de la población estudiada. De esta manera se puede determinar que la edad adulta intermedia son los más afectados con esta patología.

**Tabla N° 13.** Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por región de procedencia

REGIÓN DE PROCEDENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SIERRA	17	80,9
COSTA	3	14,2
ORIENTE	1	4,7
INSULAR	0	0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

En el estudio realizado se evidencio que de los 21 pacientes analizados, el mayor porcentaje procede de la Región Sierra, representando el 80.9% (17 pacientes), seguido de la Región Costa con el 14.2% (3 pacientes) y el Oriente con el 4.7% (1 paciente).

**Tabla N° 14.** Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por antecedentes familiares

ANTECEDENTES FAMILIARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HIPOTIROIDISMO	3	14,2
HIPERTIROIDISMO	0	0
CÁNCER TIROIDES	1	4,7
TIROIDITIS HASHIMOTO	3	14,2
NO RECUERDA	11	52,3
NO	3	14,2
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

En lo referente a los antecedentes familiares se puede evidenciar que el 52.3 % (11 pacientes) no recuerda los antecedentes patológicos, el 14.2 % (3 pacientes) presento como antecedente hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y no refieren antecedentes familiares de patología tiroidea.

#### 4.7. CARACTERÍSTICAS SEGÚN RESULTADOS DE EXÁMENES

##### COMPLEMENTARIOS:

**Tabla N° 15.** Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por niveles de TSH

NIVELES DE TSH	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0-4ml/L	9	42,8
4,1 - 10 ml/L	10	47,6
>10 ml/L	2	9,5
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

En lo referente a los niveles de TSH se puede evidenciar que un gran porcentaje de pacientes presenta niveles de TSH elevados comprendidos entre 4.1 a 10 ml/L, representado el 47.6% de la población estudiada, el 42.8%, presenta niveles entre 0 y 4 ml/L, y un escaso porcentaje del 9.5% (2 pacientes) presenta niveles superiores de 10 ml/L; de esta manera se puede determinar que la mayor parte de la población de estudio tiene hipotiroidismo subclínico.

**Tabla N° 16.** Distribución de la tiroiditis de Hashimoto por niveles de FT4

<b>NIVELES DE FT4</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>&lt;0,8 ng/dl</b>	5	23,8
<b>0,8 - 1,8 ng/dl</b>	14	66,6
<b>&gt;1,8 ng/dl</b>	2	9,5
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo  
Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

En las pruebas de función tiroidea se evidencia que los niveles de FT4 en la mayoría de los pacientes se encuentra dentro de parámetros normales, es decir que el 66.6% (14 pacientes) presento niveles de FT4 entre 0.8 a 1.8 ng/dl, el 23.8% (5 pacientes) presento niveles inferiores a los normales <0,8 ng/dl, y un porcentaje bajo de 9.5% (2 pacientes) presento niveles de FT4 >1.8 ng/dl.

**Tabla N° 17.** Distribución de la TH por tamaño del nódulo tiroideo.

<b>TAMAÑO DEL NÓDULO TIROIDEO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>&lt;5 mm</b>	0	0
<b>6-10 mm</b>	3	14,2
<b>11 -15 mm</b>	10	47,6
<b>16 - 20 mm</b>	4	19
<b>&gt;20 mm</b>	4	19
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo  
Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

De las historias clínicas analizadas se obtiene que el 47.6% (10 pacientes) presentaron nódulos tiroideos con dimensiones entre 11 a 15 mm, un 19% (4 pacientes) con tamaños entre 16 a 20 mm y 20mm.

**Tabla N° 18.** Tipos de cáncer de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto

TIPOS DE CÁNCER	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PAPILAR	15	71,4
FOLICULAR	6	28,5
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

De los 21 pacientes estudiados el 71.4% (15 pacientes) presento cáncer papilar de tiroides, como describe la literatura. Un porcentaje inferior correspondiente con el 28.5% (6 pacientes) presento cáncer folicular de Tiroides.

#### **4.8. RELACIÓN ENTRE CÁNCER DE TIROIDES Y TIROIDITIS DE HASHIMOTO:**

En lo referente a la asociación entre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides se evidenció un 20% de pacientes con antecedente de enfermedad tiroidea autoinmune.

**Tabla N° 19.** Distribución de la población por presencia concomitante de enfermedad de Hashimoto y cáncer de tiroides

<b>TIROIDITIS DE HASHIMOTO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SI</b>	21	20,0
<b>NO</b>	84	80,0
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo  
Suárez de Enero 2014 a Diciembre 2017

**Elaborado por:** Montúfar M. (2018)

## CAPÍTULO V

### 5.1. DISCUSIÓN

La presente investigación se realizó en 105 pacientes del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito, que fueron atendidos en el periodo enero 2014 a diciembre 2017 y cumplieron los criterios de inclusión y exclusión a fin de describir la relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides.

En este trabajo, la prevalencia de cáncer de tiroides según el género tuvo predominio en las mujeres (85.7%) a razón de 5,9 mujeres por cada hombre. Similares resultados se encontraron en estudios internacionales como la revisión sistemática de Resende de Paiva (2017) con porcentaje de mujeres con neoplasia de tiroides de 82.1%. De Garavito (2011) en Colombia, reportó 7,9 mujeres por 100.000 habitantes y para hombres fue de 0,8 por 100.000 habitantes y en el estudio nacional de Toscano (2015) en el cuál se evidenció que la relación mujer hombre fue de 4:1.

Estos hallazgos sugieren que el género es un factor clave en el cáncer de tiroides, independientemente del tipo, en la literatura Zarate (2010) menciona que se debe a la variación en la concentración sanguínea de niveles de estrógenos que hacen a la mujer más susceptible a modificaciones en su respuesta inmunológica. Por lo descrito, etapas como la pubertad, embarazo, puerperio y menopausia deben modificar el funcionamiento tiroideo.

El rango de edad de presentación del cáncer de tiroides en los pacientes estudiados fue entre los 19 a 88 años. El grupo etáreo que presentó más casos fue de 41 a 50 años (28,67 %), seguido de la categoría de 51 a 60 años (20 %) y 31 a 40 años (18.1%), hallazgos que concuerdan con otras literaturas. American Cancer Association (2016), describe la mayor prevalencia de cáncer de tiroides en el grupo etáreo de 40 a 59 años.

En otro estudio desarrollado por Chala, Franco & Aguilar (2010) en Colombia, la mayoría de los pacientes estaba entre los 30 y 60 años de edad (65%) y en el estudio de cáncer de tiroides de Toscano (2015) menciona que el grupo etáreo entre 40 a 59 años es la edad más frecuente en Ecuador.

El lugar de residencia más frecuente fue en la sierra con (65.7%), seguido de la costa con (18.1%), oriente con (14.3%) y región insular con (1.9%), estos resultados son similares a los descritos por Coello C (2018), Sociedad de lucha contra el cáncer (2013) y Torres C (2010), quienes describen que el cáncer de tiroides es más frecuente en la sierra que en la costa.

En su publicación Ramos J (2016), menciona que el cáncer de tiroides se presenta en zonas de la sierra central debido a la exposición a ceniza volcánica que produce contaminación ambiental al emitir varias sustancias tóxicas, entre las que se encuentran: hidrógeno, nitrógeno, ácido clorhídrico, ácido sulfhídrico, hidrocarburos, metano, cloruros, dióxido de carbono, azufre, óxido de silicio, mercurio, aluminio, radón 222, bromo y cadmio que forman parte del agua de vertientes y durante la potabilización forman trihalometanos que son compuestos cancerígenos.

En la presente investigación 36.2% de casos presentaban antecedentes de hipotiroidismo y solo 7.6% de cáncer de tiroides. La Sociedad Americana de Cáncer (2016) menciona que tener un familiar de primer grado (padre, madre, hermana o hijo) con cáncer de tiroides, incluso sin un síndrome hereditario conocido en la familia, aumenta su riesgo de cáncer de tiroides. En Brasil Ward (2006), afirma que existe un componente familiar en este tipo de carcinoma y en Ecuador, Rodríguez & Corrales, (2016) describen que el 49.1% de pacientes con patología tiroidea tiene antecedente familiar.

En este trabajo el tipo más frecuente de carcinoma fue por mucho el tipo el papilar (81%), seguido de folicular (19%), estos hallazgos se encontraron en varias investigaciones: con porcentaje de 87% para el papilar y 7.7% para el folicular en el estudio ya mencionado desarrollado en Colombia por Chala,

Franco & Aguilar, (2010); 83.5% para el tipo papilar y 7.5% para el folicular en la revisión hecha en Ecuador por Ugarte (2004) en SOLCA de Guayaquil y 80% de neoplasia papilar con 15% de la variante folicular en el trabajo ya descrito en párrafos anteriores por Toscano (2015).

En cuanto se refiere a los niveles de TSH previo a la cirugía en los pacientes con cáncer de tiroides se evidenció un predominio de valores superiores a 4 ml/L (61.9%) correspondiente a hipotiroidismo, de los cuales (50.5%) presentaron hipotiroidismo subclínico, 11.4% hipotiroidismo sintomático.

En lo descrito por Polyzos SA, Kita M & Poulakos P, (2008); Rago T, Fiore E, Scutari & M, Santini (2010) y Fiore (2012), concuerdan con los resultados ya que afirman que mientras más elevado es el valor de TSH se incrementa el riesgo de cáncer de tiroides. En esta última revisión describe que luego de unirse a su receptor en la membrana de las células foliculares la TSH produce estimulación de las vías del segundo mensajero que involucran la producción de cAMP .y solo en concentraciones más altas de inositol 1, 4, 5 - trisfosfato y diacilglicerol lo que finalmente produce una modulación de la expresión génica tiroidea.

Los modelos animales experimentales indicaron que la estimulación de la TSH está involucrada en el desarrollo del cáncer de tiroides. Se ha demostrado en ratones alimentados con una dieta baja en yodo que la sobreestimulación de la tiroides por TSH conduce a hiperplasia y eventualmente al desarrollo de cáncer. Los cánceres de tiroides bien diferenciados conservan la capacidad de respuesta a la TSH por lo que los pacientes aprovechan el tratamiento supresivo con Levotiroxina para disminuir la progresión de la enfermedad, tasas de recurrencia y la mortalidad relacionada con el cáncer.

El cáncer papilar de tiroides frecuentemente presenta mutaciones puntuales del gen BRAF y los reordenamientos RET/PTC. Estas dos alteraciones genéticas se encuentran en más del 70% de las CPT. En un artículo, Franco *et al*, (2011) han mostrado un papel clave de la TSH en la patogenia de la CPT inducida por el gen BRAF en un modelo de ratón. Los autores han demostrado que los

tirocitos que expresan BRAF pueden dar lugar a carcinomas invasivos con una latencia muy corta y que estos ratones también tienen niveles altos de TSH debido a la desregulación de los genes implicados en la biosíntesis de la hormona tiroidea.

En lo que respecta a los niveles de FT4 como ya se mencionó anteriormente, predominaron en valores normales en 53.3%, 1.9% de los pacientes presentaron niveles de FT4 elevados. Estos hallazgos son comparables con los obtenidos por Cho, Kong & Shin (2014) y Jonklaas, Maktabi & Soldin (2008), donde mencionan que los niveles de hormonas tiroideas eran normales en la mayoría de los participantes del estudio.

Sin embargo, los niveles relativamente altos de FT4 mostraron una asociación positiva con el riesgo de cáncer de tiroides. Estos datos concuerdan con los encontrados por Sasson, Rivest & Shoukrun (2017), donde describen un mayor riesgo de malignidad cuando los valores de la FT4 son altos, estos autores explicaron que a medida que se desarrolla la malignidad en la tiroides, existe una expresión alterada de la yodotironina desyodasa tipo 1, esto reduciría la tasa de conversión del estado inactivo de FT4 al estado activo de FT3.

En relación al análisis de los nódulos tiroideos los mayores de 2 cm se relacionaron con malignidad en un 39.0% y los de 1.6 cm a 2.0 cm en un 31.4%. Estos resultados son similares a los encontrados por Kamran, (2013), Raparia (2009) y Mendelson, (2009). En el primer estudio se analizó casi 5000 pacientes con más de 7000 nódulos tiroideos.

Se detectó un efecto de umbral de malignidad a los 2,0 cm en el diámetro del nódulo. A partir de entonces, el tamaño de los nódulos no incrementa el riesgo de neoplasia, incluso si es de 4.0 cm o más. Sin embargo, los nódulos más grandes, si son malignos, son significativamente más propensos a ser carcinomas de células foliculares u otros tumores malignos raros, en comparación con los nódulos más pequeños.

Una explicación es que el crecimiento de los nódulos aumenta el riesgo de mutaciones genómicas secundarias que transforman un nódulo benigno (como un adenoma folicular) en un nódulo maligno (como un carcinoma folicular). Aunque es posible, una explicación alterna donde menciona que las características histológicas del carcinoma folicular (invasión capsular y vascular), pueden ocurrir solo una vez que un nódulo se expande más allá de cierto tamaño (o número de células) incluso si las mutaciones oncogénicas están presentes en su inicio.

En esta investigación se sugiere que el tamaño grande de los nódulos, cuando es maligno, influye en el tipo específico de carcinoma de tiroides en sí. El carcinoma papilar está en gran parte predeterminado en su inicio y no está influenciado por el crecimiento o la expansión celular. En contraste, el carcinoma folicular es mucho más probable en nódulos más grandes. Aunque la importancia de esto sigue siendo incierta. En la presente investigación un 30% de los pacientes con neoplasia folicular tuvieron nódulos mayores de 2 cm.

En lo que respecta a la tiroiditis de Hashimoto se encontró que es más frecuente en mujeres (86%). Estos resultados se repiten en varias descripciones como en: Pozo V (2016) hecho en Ecuador donde menciona que se presenta en un 83% en mujeres; Lee SL (2013) y en Takashi A (2017) donde refiere que es 15 veces más frecuente en el sexo femenino. Según Khan D, (2018) se presenta más en mujeres ya que los estrógenos tienen un efecto modulador de la respuesta inmune y están asociados con algunas enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

Los rangos de edad de presentación de la tiroiditis de Hashimoto fueron entre los 23 a 66 años. Se presentaron más casos en el grupo de 41 a 50 años (42,8%). Estos hallazgos que concuerdan con otras literaturas ya mencionadas anteriormente: Pozo V (2016) donde se describe el promedio de edad de 51 y 60 años y en Lee SL (2013) realizado en los estados Unidos, donde afirma que el promedio de edad fue de 31 a 50 años. En otro estudio desarrollado por

Narváez A (2016) en el Hospital de la Policía de Ecuador, la mayoría de los pacientes estaban entre los 41 y 60 años de edad (43%).

En cuanto a los niveles de TSH, se evidenció un predominio de valores superiores a 4 uUI/mL (57.1%), estos resultados se repiten en el estudio ya mencionado en el párrafo anterior de Narváez A (2016), donde el 83% de los pacientes tiene valores de TSH superiores a 3.6 uIU/ml; en la investigación de Stegall L, Holladay M & Abdelrehiem A (2016) y en la revisión de García C (2016) hecha en México, donde relatan que la TSH se encuentran elevada. Esto se debe a que la tiroiditis es una enfermedad autoinmune que produce daño glandular, se expresa por hipofunción con elevación de la TSH como menciona (Astarita, 2012) en sus publicaciones.

Los valores de FT4 obtenidos en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune fueron de 0.8 a 1.8 ng/dl (66.6%) y menor de 0.8 ng/dl (23.8%), estos resultados se obtuvieron en algunas investigaciones: como la realizada en Ecuador en la ciudad de Riobamba hecha por Salazar E, (2016), donde la mayor cantidad de las personas involucradas en el estudio fueron eutiroideos; Djurovic M, Pereira & Smit J (2018) reporto resultados parecidos y en Londo et al., (2012), menciona que hasta el 25% de los pacientes tienen función tiroidea conservada debido a las respuestas adaptativas de las desyodasas al hipotiroidismo.

Cabe recalcar que a pesar de tener anticuerpos positivos, los pacientes tienen valores de FT4 normales con elevación de TSH en un estado de hipotiroidismo subclínico, este hallazgo concuerda con lo descrito por Akamizut, (2017) que afirma que la tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad de lenta progresión que tiene varias fases.

La descripción de los nódulos tiroideos asociados con tiroiditis de Hashimoto fueron de 11 - 15 mm (47.6%) y de más de 16 mm (38.0%). En México Martínez & Mizmart, (2010), describieron que el porcentaje de pacientes con tiroiditis de Hashimoto y nódulos tiroideos es similar al de la población en general; Torres A (2017) menciona lo mismo y que hasta un 8% de la población

en general tienen nódulos tiroideos. Moreira Lima et al (2013) en su investigación reportó que un 50.7% de pacientes con tiroiditis de Hashimoto tiene nódulos tiroideos.

Como relata Torres A (2017), los nódulos en la tiroiditis de Hashimoto pueden representar agrandamientos focales por infiltrados linfocitarios, hiperplasia de tejido folicular inducida por la TSH o un tumor tiroideo, siendo la ecografía de gran ayuda para diferenciar estas patologías.

En este trabajo se encontró que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tenían antecedentes familiares de hipotiroidismo y enfermedad autoinmune tiroidea en el mismo porcentaje (14.2%). Algunos autores como Oleaga A (2016); Vanderpump M (2015) y Vieyra J (2014) con su investigación realizada en México, concuerdan que existe predisposición familiar para desarrollar esta enfermedad.

Según Vanderpump M (2015), la patología tiroidea autoinmune y su predisposición familiar está ampliamente descrita, se ha identificado un número importante de genes de susceptibilidad. Existe asociación con los antígenos de la histocompatibilidad HLADR3 y DR5. En el mecanismo de destrucción autoinmune se encuentran implicadas la inmunidad celular y humoral. La destrucción celular y el desarrollo de hipotiroidismo está mediado por células T citotóxicas y citoquinas (especialmente interferón  $\gamma$  y TNF).

En cuanto a la relación entre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides obtenida en éste estudio fue del 20%, este resultado es similar al reportado en otras investigaciones como: Liang J (2017) donde encontraron que estas dos patologías se asociaban en un 25.6%; Paparodis R (2014) estudió a 2811 sujetos con neoplasia tiroidea y demostró que 582 (21%) tenían tiroiditis de Hashimoto y Chen Y (2013) encontró que la coexistencia de estas dos enfermedades fue de 1.68 veces más alta que en los pacientes sin enfermedad tiroidea autoinmune.

De los pacientes que tuvieron neoplasia de tiroides asociada a tiroiditis de Hashimoto en ésta investigación, la mayoría de los casos fue de tipo papilar (71.4%) seguido de folicular (28.5%). Este hallazgo se repite en otras investigaciones como: Anand A, (2014); Liang J, (2017) ya mencionado en el párrafo anterior y Boi F; (2017).

Según Ehlers M, (2014), existen tres mecanismos patogénicos para explicar el vínculo entre éstas dos enfermedades; incluye la autoinmunidad preexistente que conduce a la malignidad por inflamación, la inmunidad hacia las células tumorales preexistentes que conducen a la autoinmunidad específica y la tolerancia inmune que conduce a la malignidad a pesar de la autoinmunidad.

Como se ha relatado en párrafos anteriores el Ecuador es un lugar con alta prevalencia de cáncer de tiroides, Moreno P (2015) en su estudio hecho en la ciudad de Quito, refiere que esta neoplasia ocupa el 15% de todos los tipos de cáncer, con 1309 nuevos casos por año como describe SOLCA (2013) en sus estadísticas.

Por lo descrito anteriormente es importante identificar los factores de riesgo asociados a esta enfermedad, de esta manera se podría individualizar el seguimiento a los pacientes y justificar la realización de estudios complementarios. Esta investigación nos sirve para encontrar relación entre el cáncer de tiroides y la enfermedad tiroidea autoinmune ya que al momento no existen estudios previos sobre el tema.

## CAPÍTULO VI

### 6.1. CONCLUSIONES:

- La presente investigación muestra que la epidemiología del cáncer de tiroides, tiroiditis de Hashimoto y la relación entre estas dos patologías en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, son similares a las descritas en diferentes estudios.

- En el perfil epidemiológico del cáncer de tiroides pone en evidencia que existe predominio en el sexo femenino; el grupo etáreo con mayor número de casos fue el comprendido entre los 41 - 50 años. Un 67.5% de los pacientes provenía de la sierra y un 35.3% tuvo en antecedentes familiares de hipotiroidismo.

- En los datos paraclínicos prevaleció el hipotiroidismo subclínico con valores promedio de TSH: de 5.5 uUI/mL y FT4 de 0.9 ng/dL. En cuanto al tamaño del nódulo tiroideo se encontró predominio del tamaño entre 11 – 16 mm en un 39% de los pacientes. - El tipo de cáncer de tiroides que se presentó con mayor frecuencia fue el papilar con un 81%.

- Con respecto a la epidemiología de la tiroiditis de Hashimoto hubo predominio del sexo femenino con un 86%, la edad promedio fue de 41- 50 años con un 42.8%, la mayoría de los pacientes provenía de la sierra en un 80.9% y tuvo antecedentes familiares de hipotiroidismo con 14.2% y tiroiditis de Hashimoto con el mismo porcentaje.

- Los estudios complementarios reflejaron un predominio de pacientes con hipotiroidismo subclínico con valores promedios de TSH: de 5.51 uUI/mL y FT4 de 1.1 ng/dL. En las ecográficas el tamaño del nódulo tiroideo que se presentó con mayor frecuencia fue entre 11 – 16 mm con un 47.6% de los pacientes.

- La coexistencia de tiroiditis de hashimoto y cáncer de tiroides se presentó en 20% de los casos con esta neoplasia, de los cuales el 71.4% fue de tipo papilar.

## 6.2. RECOMENDACIONES:

- Se debería implementar un formato de historia clínica detallada sobre los antecedentes epidemiológicos y clínicos, ya que muchos de ellos se omiten en la anamnesis de los pacientes. Esto facilitaría la identificación de factores de riesgo.
  
- Como se evidenció en la investigación el cáncer de tiroides es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro medio, por lo que se debería realizar campañas de información sobre factores de riesgo, que permitan a los pacientes que los presenten buscar un diagnóstico oportuno.
  
- Se debe implementar y fortalecer la capacitación e información sobre esta patología a los médicos de atención primaria y secundaria para que puedan orientar a los pacientes y evitar la carga del sistema de salud con pruebas innecesarias.
  
- Se recomienda para futuras investigaciones de tipo prospectivas el estudio de factores de riesgo asociados al cáncer de tiroides como los mencionados en el marco teórico, entre estos: factores genéticos, niveles de yodo en nuestra población y ubicación del nódulo tiroideo.
  
- Desarrollar protocolos sobre diagnóstico y seguimiento de pacientes con tiroiditis de Hashimoto.
  
- Realizar protocolos a nivel país para el adecuado tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides.
  
- Dentro de la institución se debería tratar de unificar o cumplir criterios para reporte de eco de tiroides que cuenten con la descripción completa y necesaria para la caracterización de TIRADS y el riesgo de malignidad.

### **6.3. LIMITACIONES:**

- Faltan datos importantes en la anamnesis como es la exposición a radiación, que si bien se conoce su impacto en la incidencia de cáncer, no se pudo evaluar en esta población específica, tampoco se pudo analizar los antecedentes familiares de los pacientes, ya que 42.9% de los archivos clínicos no contaba con este dato.
  
- Fue una revisión retrospectiva que se desarrolló en una sola institución. Lo que limitó el tamaño de la muestra.
  
- En las descripciones ecográficas no se mencionaban todas las características necesarias para la clasificación TIRADS, por tal motivo no se las incluyó para este estudio.
  
- Falta el cumplimiento de pruebas de seguimiento en cáncer de tiroides como son la tiroglobulina y anti tiroglobulina por lo que no se pudieron analizar en este trabajo de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ai, C. C., Hi, F. O., Cd, A., & Cir, R. C. (2010). Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia.
2. Akamizu, T., & Amino, N. (2017). Published in <http://www.thyroidmanager.org/> © 2017 CHAPTER 16. HASHIMOTO'S THYROIDITIS, 1912(1).
3. Alberto, J., & Pérez, H. (2016). medicina general y de familia Carcinoma papilar tiroideo con metástasis osteolíticas en. *Medicina General y de Familia. Edición Digital*, 5(4), 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.mgyf.2016.03.002>.
4. Alday, A. O., Lizarraga, A., & Goñi, F. (2015). Chapter · November 2015, (February 2016).
5. Alfaro, A. L., Nacional, H., & Mayo, D. De. (2016). Hashimoto's thyroiditis associated to subacute thyroiditis, (January).
6. Ambato – Ecuador Noviembre, 2015. (2015).
7. Anand, A., & Singh, K. R. (2014). Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood, 5(September), 199–204. <https://doi.org/10.1007/s13193-014-0325-4>.
8. Arevalo, Alexandra, (2015), *Melasma y su asociación con trastornos hipotiroideos en pacientes que asisten a la consulta externa de*

*dermatología del Hospital Carlos Andrade Marín 2014-2015* (Tesis previo la obtención del título de Dermatología), Recuperada del Repositorio de la UCE (Núm 0006-159).

9. Armayor, M. R. (2006). *Anticuerpos Antitiroperoxidasa y su relación con sexo, edad y TSH. Importancia de su screening*. INFORME ALAC. AÑO XI N° 2.
10. Astarita, G., Gauna, A., Gurfinkiel, M., & Sequera, A. (2012). Autoinmunidad tiroidea : Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves Thyroid Autoimmunity: Common and Distinctive Pathogenic Mechanisms in Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease, *49*, 138–144.
11. Barbora Uhliarova, Andrej Hajtman (2017) Hashimoto's thyroiditis an independent risk factor for papillary carcinoma, *Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY*, Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012>.
12. Bhanot, P., Yang, J., Logron, R., & Schnadig, V. J. (2007). Role of FNA Cytology and Immunochemistry in the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Carcinoma : Report of Six Cases and Review of the Literature, *35*(5), 285–292. <https://doi.org/10.1002/dc>.
13. Boi, F., Pani, F., & Mariotti, S. (2017). Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies, 178–186. <https://doi.org/10.1159/000468928>.

14. Braverman, LE., Utiger, RD., Lippincott Williams y Wilkins. (2005). *The Thyroid de Werner and Ingbar*. Philadelphia..
15. Carneiro, P., Lima, M., Neto, A. M., Tambascia, M. A., Engelbrecht, D., & Wittmann, Z. (2013). Risk Factors Associated with Benign and Malignant Thyroid Nodules in Autoimmune Thyroid Diseases, 2013.
16. Casos, D. (2009). Carcinoma Papilífero da Tireoide Associado à Tireoidite de Hashimoto: uma Série de Casos Hashimoto Disease Linked to Thyroid Papillary Carcinoma: a Number of Cases, 55(3), 255–261.
17. Catálogo de Estadísticas y Servicios Director Ejecutivo Dirección de Comunicación Social. (n.d.).
18. Chailurkit, L., Aekplakorn, W., & Ongphiphadhanakul, B. (n.d.). The relationship between circulating estradiol and thyroid autoimmunity in males, (7), 1–5. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0455>.
19. Chen, Y., Lin, C., Cheng, F., Sung, F., & Kao, C. (2013). Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study, 109(9), 2496–2501. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.597>.
20. Clinic, T. P. (2015). The epidemiology of thyroid disease, (March). <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>.
21. Crino, E., & Gy, L. O. (n.d.). *No Title*.

22. De, C., Gloria, D., González, G., Internista, M., & Instituto, E. (2008). Carcinoma papilar Carcinoma folicular, 49–56.
23. Del, D., Carlos, H., Marin, A., Del, D., Carlos, H., & Marin, A. (2015). No Title.
24. Djurovic, M., Pereira, A. M., Smit, J. W. A., Vasovic, O., Damjanovic, S., Jemuovic, Z., Asanin, M. (n.d.). Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1649-6>.
25. Doblás, M., Cuadro, T., & Doblás, M. (n.d.). Nódulo tiroideo.
26. Eguez, G. P. (2000). Cáncer de tiroides en SOLCA 1991-2000 : Estudio de resultados terapéuticos Thyroid Cancer in SOLCA 1991-2000 : Study of therapeutic results, 198–202.
27. Ehlers, M., & Schott, M. (2014). Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(12), 656–664. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.09.001>.
28. Endocrine, N., Diseases, M., & Service, I. (2013). Hashimoto's Disease, 1–8.
29. Epidemiology, C., & Quito, I. N. (2010). *REGISTRO NACIONAL DE TUMORES / NATIONAL CANCER REGISTRY*.

30. Es, Q. U. É., & Glándula, L. A. (2017). Cáncer de Tiroides (de tipo Papilar y folicular) Cáncer de Tiroides (de tipo Papilar y folicular).
31. Esp, R., Pediatr, E., Suplemento, V., De, P., Pediatría, S. De, Endocrinología, U. De., Candelaria, N. (2014). Daño y respuesta inmune en las tiroiditis., 9–12.
32. Factors, R. (n.d.). Thyroid Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention.
33. Fernández, P., Vila, S., Mt, A., & Montero, C. (1997). Investigación: Determinación de factores de riesgo Determinación de factores de riesgo. *Cad Aten Primaria Actualización*, 4(1910), 75–78.
34. Fiore, E., & Vitti, P. (2012). Nodular Thyroid Disease, 97(April), 1134–1145. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2735>.
35. Gardner, D. G. (2012). *Endocrinología básica y clínica*.
36. Gallardo-Solarte K, BenavidesAcosta (2015). *Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana*. *RevCienc Salud*. 2016; 14 (1):103-114. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.09](https://doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.09).
37. Gomez, José (2014) Chronicautoimmunethyroiditis and thyroid cáncer, *Endocrinología y Nutrición*, recuperado de:<http://www.elsevier.es>, day 05/10/2017.

38. Grani, G., Calvanese, A., Carbotta, G., D'Alessandri, M., Nesca, A., Bianchini, M., Fumarola, A. (2015). Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. *Head & Neck*, 37(2), 260–264. <https://doi.org/10.1002/hed.23587>.
39. Guyton, A., & Hall, J. (2011). Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. *Guyton & Hall: Tratado de Fisiología Médica*, 987–1002.
40. Halder, T., Dastidar, R., Bhattacharya, S., & Maji, D. (2016). Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis and Its Association with Vitamin D Deficiency in West Bengal, India. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 12(7), 1–10. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/21714>.
41. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., ... Steward, D. L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
42. Int, M. (2016). Fisiología tiroidea, 32(5), 569–575.
43. Interna, M. (n.d.). *No Title*.
44. Kamran, S. C., Marqusee, E., Kim, M. I., Frates, M. C., Ritner, J., Peters, H., Alexander, E. K. (2013). Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer, 98(February), 564–570. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2968>.

45. Khan, D., Cowan, C., & Ahmed, S. A. (2012). Estrogen and Signaling in the Cells of Immune System, *3*, 73–93. <https://doi.org/10.3233/NIB-2012-012039>.
46. La Vecchia, C., Malvezzi, M., Bosetti, C., Garavello, W., Bertuccio, P., Levi, F., & Negri, E. (2015). Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *International Journal of Cancer*, *136*(9), 2187–2195. <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>.
47. Lai, X., Xia, Y., Zhang, B., Li, J., & Jiang, Y. (2017). A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk, *8*(37), 62414–62424.
48. Lee, I., Hsieh, A., Lee, T., Lee, T., & Chien, Y. (2017). The Association of Thyrotropin and Autoimmune Thyroid Disease in Developing Papillary Thyroid Cancer, *2017*.
49. Lee, J., Kim, Y., Choi, J., & Kim, Y. (2013). The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis, 343–349. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903>.
50. Liang, J., Zeng, W., Fang, F., Yu, T., Zhao, Y., Fan, X., Province, L. (2017). Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients, 393–400. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1709>.
51. Liu, Y., Li, C., Zhao, W., & Wang, Y. (2017). Hashimoto's Thyroiditis is an Important Risk Factor of Papillary Thyroid Microcarcinoma in Younger

- Adults. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones ET Metabolisme*, 49(10), 732–738. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117892>.
52. Lun, Y., Wu, X., Xia, Q., Han, Y., Zhang, X., Liu, Z., Zhang, J. (2013). Hashimoto's Thyroiditis as a Risk Factor of Papillary Thyroid Cancer May Improve Cancer Prognosis. <https://doi.org/10.1177/0194599812472426>.
53. Manuel, J., & Sáez, G. (2016). Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer, 30–33. <https://doi.org/10.24966/HE-9640/100003>.
54. Margolles García, P. (2015). 5000 Frases Precocinadas Para Textos Científicos. *NeoScintia*, 118.
55. Marotta, V., Sciammarella, C., Chiofalo, M. G., & Gambardella, C. (2017). Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer, (July), 1–22.
56. Martínez, W. K., & Mizmar, A. (2010). Manejo actualizado del nódulo tiroideo, 55.
57. Melmed, S., President, S. V., Angeles, L., Polonsky, K. S., Crane, R. T., Service, D., ... Kronenberg, H. M. (n.d.). *No Title*.
58. Organización Mundial de la Salud. (1992). Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. *Sld.Cu*, 1–52. <https://doi.org/9788479034924>.

59. Organización mundial de la salud, (2013), *Estadísticas del cáncer. Ecuador: autor.*
60. Pacheco, Elvia, (2015), *Determinación de Tiroglobulina en pacientes entre 25 a 65 años en el seguimiento de cáncer diferenciado de tiroides, atendidos en el hospital oncológico Solón Espinosa Ayala de la ciudad de Quito* (Tesis previo la obtención del título de Bioquímica y Farmacia), Recuperada del Repositorio de la UCE (Núm 0008-083).
61. Paparodis, R., & Imam, S. (2014). Hashimoto's Thyroiditis Pathology and Risk for Thyroid Cancer, *24(7)*, 1107–1114. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0588>.
62. Paredes, Verónica, (2015), *Frecuencia de alteraciones autoinmunes tiroideas mediante anticuerpos antiperoxidasa en el Hospital de especialidades de las FF.AA.n°1, en el período septiembre 2015-enero 2016* (Tesis previo la obtención de Licenciada en Laboratorio Clínico), Recuperada del Repositorio de la UCE (Núm 0006-009).
63. Pedreira, M., Junior, N., Pedro, M., Camandaroba, G., & Miranda, J. S. (2009). Carcinoma papilífero da tireoide e suas variantes histológicas associados à tireoidite de Hashimoto, 389–393.
64. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, (2012), *Ejemplos de uso del estilo APA*. Quito: Autor: Victoria Torres Almeida.
65. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, (2012), *Formato de protocolo de investigación*. Quito: Autor.

66. Resende de Paiva, C., Grønhøj, C., Feldt-Rasmussen, U., & von Buchwald, C. (2017). Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Frontiers in Oncology*, 7(April), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00053>.
67. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. (2015), 34(Supl 1), 2015.
68. Salud, I. D. (23 de 03 de 2010). *Sistema de Información Estadística, primeras causas de mortalidad según el CIE-10 2007*. Obtenido de [http://www.ids.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=51:info2007&catid=1&Itemid](http://www.ids.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=51:info2007&catid=1&Itemid).
69. Salud, S. De. (2006). Factores genéticos que predisponen al cáncer de tiroides, 2.
70. Sasson, M., Kay-rivest, E., Shoukrun, R., Florea, A., Hier, M., Forest, V., ... Payne, R. J. (2017). The T4 / T3 quotient as a risk factor for differentiated thyroid cancer: a case control study, 2–7. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0208-0>.
71. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, (2014), *Epidemiología del Cáncer en Quito*. Quito: Autor: Patricia Cueva.
72. Stegall, L. P., Holladay, M. C., Abdelrehiem, A. M., Olin, B. R., & Clinical, A. (2016). Hypothyroidism : Overview and Treatment Options, 1–8.

73. Tobar, B. (n.d.). Prevalencia de Cáncer tiroideo en personal permanente de un Hospital General en Ambato., 9–16.
74. Uhliarova, B., & Hajtman, A. (2017). - an independent risk factor for papillary carcinoma &. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, (xx). <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012>.
75. Wells, S. A., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., ... Al, W. E. T. (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma, *25*(6), 567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>.
76. XingjianLai, YuXia, Bo Zhang, Jianchu Li and YuxinJiang, (2017) A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk, *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 37), pp: 62414-62424, Doi: [10.18632/oncotarget.18620](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18620).
77. Yujuan Liu, (2017) Hashimoto's Thyroiditis is an Important Risk Factor of Papillary Thyroid Microcarcinoma in Younger Adults, *Endocrine Care*, recuperado de: DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-117892> C.
78. Zárate, A., Hernández, A., Basurto, L., & Saucedo, R. (2010). frecuente en la mujer, (2), 84–87.
79. Zhu, Z., Gandhi, M., Nikiforova, M. N., Fischer, A. H., & Nikiforov, Y. E. (2003). Molecular Profile and Clinical-Pathologic Features of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma An Unusually High

Prevalence of ras Mutations, 71–77.  
<https://doi.org/10.1309/ND8D9LAJTRCTG6QD>.

## ANEXO N°1

### 1.- Matriz de recolección de información.

PACIENTE	SEXO	EDAD	VALOR DE TSH	VALOR DE ANTI TPO	NODULOS TIROIDEOS	TIPO DE CANCER DE TIROIDES	PROCEDENCIA	VALORES DE FT4	ANTECEDENTES FAMILIARES

### 2.- Base de datos.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1			DATOS					
2		SEXO	EDAD	TSH	HASHOMOTO	NODULOS TIROIDEOS	TIPOS DE CANCER	LUGAR DE PROCEDENCIA
3		HOMBRE: 0	< 30: 0	0 - 4 mU/L: 0	SI: 0	< 5 MM: 0	PAPILAR: 0	SIERRA: 0
4		MUJER: 1	31 - 40: 1	4.1 - 10 mU/L: 1	NO: 1	6 - 10 MM: 1	FOLICULAR: 1	COSTA: 1
5			41 - 50: 2	> 10 mU/L: 2		11 - 15 MM: 2	MEDULAR: 2	ORIENTE: 2
6			51 - 60: 3			16 - 20 MM: 3	INDIFERENCIADO: 3	REGION INSULAR: 3
7			61 - 70: 4			> 20 MM: 4	ANAPLASICO: 4	
8			71 - 80: 5				OTROS: 5	
9			> 80: 6					
10	1	0	1	1	1	4	0	0
11	2	1	2	1	1	2	1	1
12	3	1	1	1	0	2	0	0
13	4	1	3	1	1	2	0	0
14	5	1	0	0	1	2	0	2
15	6	1	2	1	0	3	0	0
16	7	1	0	0	1	3	0	0
17	8	1	5	2	1	4	0	2

## ANEXO N°2

### HOSPITAL GENERAL PABLO ARTURO SUÁREZ



### SERVICIO DE EMERGENCIA HPAS



## SERVICIO DE MEDICINA INTERNA HPAS



## SERVICIO DE ESTADÍSTICA HPAS



