



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CÁNCER DE TIROIDES EN RELACIÓN A TIROTROPINA,
INSULINORESISTENCIA Y ESTADO DE AUTOINMUNIDAD
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2012-2013**

**PRESENTADA POR
SUSANA LUISA TARA BRITTO**

**ASESOR
PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2017**



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CÁNCER DE TIROIDES EN RELACIÓN A TIROTROPINA,
INSULINORESISTENCIA Y ESTADO DE AUTOINMUNIDAD
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2012-2013**

TESIS

PARA OPTAR

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTADA POR
SUSANA LUISA TARA BRITTO**

**ASESOR
DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

LIMA, PERÚ

2017

JURADO

Presidente: Rosa Gutarra Vilchez, doctora en Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Salud Pública

Miembro: Juan Carlos Velasco Guerrero, maestro en Administración de Servicios de Salud

Miembro: Rosa Angélica García Lara, maestra en Educación

A mis amados padres Luisa y Hugo, quienes dieron un medio ambiente óptimo para la expresión adecuada de sus amados genes y que hoy pueden ser la razón de la elaboración de esta tesis

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes con cáncer de tiroides que luchan con valentía contra esta enfermedad día a día y ponen toda su confianza en nuestro quehacer diario: la medicina.

Al doctor Paul Rubén Alfaro, docente y guía en cada etapa de la elaboración de esta tesis.

A la maestra Rosa García, por brindar su experiencia y sapiencia en la corrección de estilo de esta tesis.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vii
Abstract	viii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes	4
1.2 Bases teóricas	8
1.3 Definición de términos básicos	14
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
2.1 Formulación de la hipótesis	16
2.2 Variables y su operacionalización	18
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1 Tipo y diseño de la investigación	19
3.2 Diseño muestral	20
3.3 Procedimientos de recolección de datos	21

3.4 Procesamiento y análisis de los datos	22
3.5 Aspectos éticos	23
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	24
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	38
RECOMENDACIONES	39
FUENTES DE INFORMACIÓN	40
ANEXOS	
1. Instrumentos de recolección de datos	
2. Clasificación de estadios clínicos según riesgo de mortalidad ATA	
3. Clasificación de riesgos de recurrencia del cáncer de tiroides ATA	

RESUMEN

La razón de esta tesis fue establecer una relación de riesgo de malignización de un nódulo tiroideo hacia cáncer con marcadores bioquímico hormonales. El objetivo fue determinar la asociación de la tirotropina (TSH), los anticuerpos antitiroideos: antitiroglobulina (AbTg) y antitiroperoxidasa (AbTPO), y la resistencia a Insulina según método HOMA con el riesgo de presentar cáncer de tiroides en pacientes tiroidectomizados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012-2013.

El estudio tuvo una cohorte de 604 pacientes operados por bocio nodular, cumplieron los criterios de inclusión 337 pacientes, 158 casos (cáncer de tiroides) y 179 controles (patología benigna). Se realizó un estudio de casos y controles en una cohorte anidada. Paquete estadístico STATA 14.0, se usó test de chi cuadrado ($p < 0.005$) para variables cualitativas, T exacta de Fisher ($p < 0,001$) para las numéricas, estudio bivariado y multivariado con Regresión Logit. OR con IC 95% para realizar ajuste epidemiológico y estadístico. Los resultados son: los niveles de TSH por encima de 1.5mUI/L se asociaron a mayor riesgo de presentar cáncer de tiroides OR 11,17 IC 95%, Ab-Tg se asoció a mayor riesgo de cáncer 2.7 con IC 95%. Proceder de la sierra tuvo un riesgo 3.3 veces mayor IC 95%. Ab-TPO se asoció a menor riesgo de presentar cáncer 0.34 IC 95%, como la edad mayor de 60 años. Las conclusiones son: Tirotropina (TSH), los Ab-Tgs y proceder de la sierra son factores de riesgo para presentar cáncer de tiroides bien diferenciado. Los Ab-TPOs fueron factores protectores para el cáncer de tiroides bien diferenciado.

Palabras clave: TSH, tirotropina, anticuerpos antitiroglobulina , anticuerpos antitiroperoxidasa, resistencia a insulina, índice HOMA.

ABSTRACT

Aim: To establish the relationship between the risk of malignation of nodullary thyroid disease to cancer and biochemical hormonal markers. To determine the association between Thyrotropin (TSH), Antithyroglobulin (AbTg) and Anti-Thyroperoxidase (Ab-TPO) Antibodies and Insulin Resistance by HOMA index with the risk to get Thyroid Cancer in thyroidectomized patients in Edgardo Rebagliati Martins Hospital during 2012-2013. The cohort of 604 patients with nodullary thyroid disease were getting to surgery, we selected 337 patients: 158 cases (thyroid cancer) and 179 controls (benign pathology). Cases and Controls study was designed in anidated cohort. Statistics STATA14.0 was used. Chi square test with $p < 0.005$, t-Fisher was utilized in relation type of variables $p < 0.001$. Logistic Regression was made OR CI95%.**Results:** Results: TSH was significantly major in patients with thyroid cancer since 1.5mUI/L level, OR 11.17 CI95% , Ab-Tg OR 2.7 CI 95% Andean people OR 3.3 CI95% ($p < 0.001$). On the other hand protective factors were Ab-TPO OR 0.34 CI95%, and age plus 60 OR0.27. ($p < 0.001$) . TSH and Ab-Tg are risk thyroid cancer biochemical and hormone factors. Ab-TPO are protective thyroid cancer factors.

Key words: TSH, thyrotropin, anti-thyroglobulin antibodies, anti-thyroperoxidase antibodies, insulin resistance, HOMA index.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los principales problemas de salud en el Perú y el mundo, ya sea por el aumento de su frecuencia, la recurrencia y la mortalidad.^{1,2} Los avances en el estudio del cáncer, como el mejor conocimiento de los factores etiopatogénicos, han permitido incorporar nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas, así como las conductas saludables protectoras.

El cáncer de tiroides, según las diferentes series mundiales es el que más aumento de incidencia ha reportado en los últimos años en ambos sexos y es el más importante problema oncológico en endocrinología.²⁻⁵

Actualmente, existe una importante prevalencia e incidencia de las enfermedades metabólicas como la *Diabetes mellitus* tipo 2, prediabetes y resistencia a la insulina y nuestro país tiene una tasa de diabetes de 7%.³ Existen varios reportes sobre la asociación de la resistencia a insulina y diferentes tipos de cánceres, dentro de ellos en de tiroides bien diferenciado.^{4,5} Hoy se van conocimiento los mecanismos celulares tumorales y la resistencia a insulina. Por ello, se está incluyendo el uso de Metformina para el tratamiento coadyuvante.⁵⁻⁸

Aunque existen controversias entre la asociación como factor de riesgo, de protección o agresividad de la autoinmunidad con el cáncer de tiroides, la biología molecular de la célula folicular sugiere una relación causal con el anticuerpo antitiroglobulina (Ab-Tg).⁹⁻¹¹

La población peruana ha padecido por muchos años los riesgos de cáncer Folicular y Anaplásico de tiroides, por las áreas de Bocio endémico ubicadas en la sierra y selva del país. La deficiencia de iodo genera mutaciones en

codones 12, 13 y 60 del proto-oncogen RAS(K-RAS, H-RAS) que dan origen al cáncer folicular de tiroides y al desdiferenciarse llega a ser un cáncer anaplásico.¹² Sin embargo, con la suplementación de Yodo, el 80% de los cánceres son Papilares, 10 % foliculares, 5 % medulares y el resto son una miscelánea entre anaplásicos y linfomas.¹³ El bocio nodular es la lesión inicial que produce cualquier factor de riesgo reconocido para la tiroides, como la radiación.^{12,14,15} La asociación de radiación y cáncer se detectó hace años por Reordenamiento del oncogen RET (RET/PTC1,RET/PTC2, RET/PTC5-7) y^{12,15,16} actualmente por mutaciones de B-RAF.^{12,16} Todos los cambios moleculares que producen el reordenamiento, mutaciones, deleciones génicas en la célula folicular para llevar al nódulo y cáncer de tiroides dependen de la hormona TSH y su receptor. Sin embargo, no se le ha dado el valor necesario a una prueba tan simple y valiosa en nuestro país.^{4,10-12,14,17-19}

Es necesario hacernos la pregunta que si somos una población con mayor prevalencia e incidencia de cáncer por tener aún poblaciones en sierra y selva con deficiencia de yodo o por el uso indiscriminado de pruebas radioisotópicas, o las malas conductas de radioprotección o la prevalencia incrementada de enfermedades metabólicas.

No hay estudios nacionales que asocien factores de riesgo hormonal o bioquímico con el cáncer de tiroides con un modelo matemático de factores de riesgo asociados.

El motivo de esta tesis fue determinar los factores de riesgo hormonales como la Tirotropina (TSH), de autoinmunidad como los anticuerpos antitiroideos Antitiroglobulina (AcTg) y Anti-tiroperoxidasa AcTPO) y de la resistencia a la Insulina como el Índice HOMA que se asociaron en una población de pacientes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins a la mayor prevalencia del cáncer papilar de tiroides entre los años 2012-2013.

Consideramos que el estudio fue justificado por la importancia que tiene el cáncer de la población mundial y del Perú, el mejor conocimiento de factores de riesgo fácilmente medibles y controlables con una adecuada prevención primaria y secundaria podrá tener impacto en la salud de las personas. También considerando que el mundo está siendo víctima de conductas alimenticias poco saludables que han traído como consecuencia la mayor prevalencia de enfermedades metabólicas como la *diabetes mellitus*, prediabetes y resistencia a la insulina, que ya en las últimas décadas se ha visto asociada a varios tipos de cáncer.

Este estudio ha pretendido conocer el comportamiento de nuestra población y etnias en relación a lo publicado en el mundo sobre el cáncer, la hormona Tirotropina, los anticuerpos antitiroideos y la resistencia a Insulina y dar el aporte para uniformizar conceptos en la población médica a cargo del manejo del cáncer de tiroides bien diferenciado.

Para este propósito, hemos usado un Estudio de Casos y Controles anidado en una cohorte, todos los pacientes con Bocio nodular o multinodular operados en el servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins constituyeron la cohorte, los casos fueron los positivos a cáncer bien diferenciado de tiroides (Cáncer papilar y folicular de tiroides) y los controles fueron los que resultaron lesiones benignas. Fue un estudio cuantitativo, observacional, analítico, longitudinal que intentó probar que existe un modelo matemático bioquímico que no será operador dependiente como la ecografía, ni invasivo como la biopsia de tiroides con aguja fina eficiente, aplicable y oportuno.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

Existen varios factores de riesgo demográficos, clínicos y patológicos ya determinados, donde la edad, el sexo, la presencia de familiares afectados, dieta deficiente o con exceso de yodo, los humos volcánicos, algunas microelementos como el Selenio , vitaminas ²⁰, alcohol y otros han sido determinantes en las diferentes poblaciones.^{7,11-13,15,17-23}

En relación a la Tirotropina (TSH) , Shi *et al* publicaron en 2016 un metanálisis realizado en 1870 pacientes chinos evaluados en los servicios de cabeza y cuello y otorrinolaringología, donde demostraron que el aumento de Tirotropina (TSH) se relacionaba a presencia de cáncer y los valores más altos si se asociaron al estadio clínico más avanzado del cáncer.²⁴

Hang *et al* publicaron en enero de 2017 un estudio de casos y controles para evaluar el efecto de la Tirotropina (TSH) y las hormonas tiroideas en el desarrollo del cáncer papilar de tiroides(CPT), en una población de 741 pacientes con cáncer confirmado por cirugía. Se usaron modelos de regresión logística para calcular OR con intervalos de confianza del 95%. Ellos encuentran que el nivel de TSH dentro de los rangos normales se correlaciona negativamente con la presencia de Cáncer de tiroides. TSH por debajo de los valores normales se asocia a mayor riesgo de cáncer en mujeres con OR 3,74 CI 95% p <0,005 y valores altos de TSH se asociaron a cáncer en varones. p 0,041.¹⁹

Mc Leod *et al* en el año 2012 realizaron un metanálisis con la revisión de 28 estudios con 42022 pacientes, 5786 cánceres lograron establecer que los valores más altos de Tirotropina (TSH) se asociaron a cáncer de tiroides según dosis respuesta, los OR 1.72 valores mayores de 1mIU/ml se asociaron a cáncer. Encontraron también una relación con la autoinmunidad.²⁵

Mc Leod *et al* en 2014, publicaron el valor pronóstico que tienen TSH y los Anticuerpos antitiroglobulina (AbTg) tomados en el periodo perioperatorio. Para ello evaluaron estadio de cáncer, recurrencia, agresividad y tiempo de supervivencia en un promedio de 5.5 años. La cohorte de TSH fueron 617 pacientes y la de AbTg 1770 pacientes. Se usaron modelos COX para supervivencia y tests no paramétricos para TSH. Demostraron que los valores más altos de TSH se asociaron a gran extensión extratiroidea y a metástasis ganglionar. Los AbTg no fueron predictores independientes de mal pronóstico en cáncer.²⁶

Nieto y Boalert, en 2016, revisan varios estudios para establecer la importancia de TSH como factor independiente para el cáncer bien diferenciado de tiroides, y establecen la importancia de los puntos de corte que determinan la presencia del cáncer de tiroides.²⁷ Así por ejemplo, consignan que Figuera *et al* en el 2015 estudiaron 622 pacientes brasileños y establecen el riesgo de que un nódulo progrese a cáncer con 1.64mIU/L de TSH.¹⁴ Kim *et al* estudiaron 1759 pacientes de Corea del Sur y encontraron que los niveles más altos de TSH dentro del rango normal es un factor de riesgo independiente para cáncer diferenciado de tiroides y debe usarse para hacer el diagnóstico inicial. Ellos encontraron el corte en 2.3mUI/L.²⁸

Uno de los estudios pioneros y más grandes fue el de Fiore *et al* que en 2009 estudiaron 10178 pacientes en un estudio multicéntrico italiano, encontrando que los valores de TSH mayores se asociaron a cánceres con metástasis ganglionar y que los nódulos autónomos (con TSH suprimida) tuvieron menos riesgo de asociarse a cáncer. El punto de corte de asociación con cáncer fue 1.6mUI/L.²⁹

Finalmente no debemos dejar de mencionar a Boelaert *et al*, los pioneros en los estudios de Tirotropina (TSH) sérica como un nuevo predictor de malignidad en Biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF). En un cohorte prospectivo, 1500 pacientes sin disfunción tiroidea con bocio entre 1984 y 2002 evaluados con BAAF. Demostraron que TSH predijo malignidad con una

sensibilidad y especificidad de 88% y 84%, respectivamente. El riesgo de diagnóstico de malignidad aumentó directamente con el valor de TSH mayor a 0,9mU/L, comparada con TSH bajas menores de 0.4 mUI/L.²⁷

En relación a la autoinmunidad Boelaert *et al* en 2009 publicaron una revisión sobre la asociación entre TSH, Tiroiditis de Hashimoto y cáncer papilar de tiroides que fue mayor en los pacientes con presencia incrementada de Anticuerpos antitiroperoxidasa.²⁷

Cho *et al*, en 2014, publicaron un estudio de casos y controles de 257 casos y 257 controles para definir si los marcadores de autoinmunidad tiroidea como los anticuerpos antitiroperoxidasa (Ac-TPO) y Anti Tiroglobulina (Ac-Tg) podrían considerarse marcadores de riesgo para cáncer de tiroides. Por un modelo de regresión logística mostró que TSH para el tercil medio tuvo un OR 1,75 (1,1-2,75) y para Ac-TPO mayor de 30mU/ml tuvo un OR de 8,45. Concluyen que para la población coreana la autoinmunidad, especialmente por Ac-TPO podría considerarse un biomarcador de riesgo de cáncer de tiroides.³⁰

Actualmente, se considera que la más importante pandemia la constituyen las enfermedades metabólicas, dentro de ellas la *Diabetes mellitus*, prediabetes con y sin resistencia a insulina. Igualmente, se ha determinado que son los grupos étnicos mestizos e indígenas los más afectados.^{3,8,21,32} La resistencia a insulina y el hiperinsulinismo se asocian a diferentes tipos de cáncer.³³ Pero existe alguna controversia en la asociación con el cáncer de tiroides.^{18,33-35}

El metanálisis realizado por Yeo *et al* en el 2016 demostró que existía asociación de cáncer de tiroides con diabetes preexistente solo en mujeres diabéticas, con un riesgo mayor de 1.65, luego de aplicar las pruebas de sensibilidad a los estudios no hubo significancia estadística para la asociación con varones.⁽³⁶⁾

Bae *et al* en 2016, en estudio de casos y controles demostraron alta

prevalencia de cáncer papilar de tiroides (CPT) en mujeres coreanas con resistencia a insulina (RI). Los casos fueron 735 mujeres con PTC y 537 controles. El análisis de regresión logística múltiple para la asociación de HI / RI en la ocurrencia de CPT demostró que la prevalencia de CPT se correlacionó significativamente con el incremento de insulina, los niveles de glucosa, HOMA-IR. OR en la prevalencia de PTC. El estudio patológico asoció los valores más altos con multifocalidad en CPT. Concluyen que estos factores se asocian con desarrollo de CPT, pero no con la severidad de la enfermedad.⁴

Inclusive, la aplicación de terapia contra la resistencia a insulina ha sido aplicada para prevenir varios cánceres, la metformina se utiliza para Bocio nodular y también varios cánceres. El grupo argentino del Dr. Nieponietshe fue uno de los pioneros. Así lo expresa el estudio de Rezzónico *et al* donde propone el tratamiento con metformina para pequeños nódulos benignos de tiroides. Estudia el efecto de metformina sola o con levotiroina para reducir nódulos benignos, nódulos hiperplásicos menores de 2 cm de diámetro. Se concluyó que metformina indujo una reducción significativa de la medida del tumor en pacientes con RI, mientras que la asociación de metformina y levotiroxina fueron las más efectivas en reducir el tamaño de los nódulos.³⁷

Tu *et al* publicaron en el 2015 sobre observaciones de los factores que influyen los nódulos tiroideos en pacientes diabéticos y no diabéticos en la provincia de Zhejiang de China. Realizaron una investigación epidemiológica de desórdenes metabólicos, especialmente *Diabetes mellitus* (DM). Los resultados indicaron que de 842 casos, la incidencia de diabetes fue 5,1%. La incidencia de nódulos fue de 81,4% en diabéticos y 70,7% en no diabéticos. El análisis estadístico demostró que la morbilidad nodular en diabéticos se correlacionó con la edad y no con el sexo. Hubo una incidencia de 92,9% en pacientes mayores de 60 años. La regresión logística mostró que en los no diabéticos la modularidad se asoció a edad y sexo, TSH, GPT y FSH. En este estudio la DM no es un factor de riesgo para nodularidad como si lo es tener más de 60 años.²³

También Zhang et al. Publicaron en el 2015 una relación de pacientes que habían sido sometidas a radiación externa en tomografías y que tuvieron 2,76 más riesgo de presentar microcarcinoma papilar de tiroides.

1.2 Bases teóricas

El cáncer bien diferenciado (CBDT) de tiroides compromete a la célula folicular. La biología molecular de esta célula permite que, según reciba efectos genotóxicos o no genotóxicos, se pueda transformar en nódulo tiroideo, adenoma tiroideo, carcinoma tiroideo y carcinoma indiferenciado de tiroides progresivamente.

La presencia de Tirotropina (TSH) y su receptor celular de membrana inician muchas vías de activación de proto-oncogenes como lesiones benignas con el GSP (Adenoma toxico), Reordenamiento de oncogen RET si se asocia a la radiación, mutación de protooncogen RAS para el cáncer folicular de tiroides, la pérdida de genes supresores B-RAF, P53 o el reordenamiento PAX8/RET. TSH determina en la célula tiroidea función y crecimiento. Entonces al preguntarnos: ¿Qué factores medibles podríamos obtener tempranamente para identificar los riesgos de malignización y mayor agresividad del cáncer de tiroides bien diferenciado? Debemos recordar que esta pregunta ha sido estudiada según varios factores de riesgo. La hormona más ligada al cáncer bien diferenciado parece ser la hormona Tirotropina (TSH). En Latinoamérica, se ha investigado bastante e incluso hay estudios que proponen terapias de supresión de la TSH (para suprimir al mínimo su efecto oncogénico). Y sin embargo, en nuestro país evaluar valores de riesgo no resultan ser importantes ni para el endocrinólogo ni para el cirujano de tiroides. Los valores que asocian oncogenicidad en TSH y nódulo se encuentran dentro de los llamados valores normales, por ello el desconocimiento, resulta de alto riesgo para el paciente que puede adquirir cáncer a partir de un nódulo tiroideo.

Existe evidencia que la disminución de TSH con el uso de levotiroxina en dosis altas o moderadas puede disminuir el tamaño de nódulos benignos y disminuir el riesgo de recurrencia en cánceres de riesgo intermedio y alto riesgo, por lo que es indicada con el nombre de terapia supresiva.³⁸

Los valores de TSH para la terapia supresiva han cambiado según los riesgos de recurrencia en los últimos años.^{22,38,39}

Según la información que se tiene en cáncer de tiroides bien diferenciado, la prevalencia aumentada se debe también a factores medio ambientales como la radiación y deficiencia o aumento de yodo en la dieta que han influido en los proto-oncogenes para que migren a oncogenes y generen diferentes tipos de cáncer de la célula folicular de tiroides. Siendo el más prevalente el Cáncer papilar de tiroides (CPT)^{12,13,16,22,40,41}

El hecho que las estadísticas mundiales reporten aumentos en la prevalencia e incidencia del cáncer como lo publicado en Globocan 2008 y 2012, que consigna mayor incremento en los países desarrollados en relación a los países en vía de desarrollo en todos los cánceres , menos en el de tiroides, en el que todos seguimos en aumento constante: Estados Unidos de Norteamérica 10,8 por 100000 vs Colombia 6,2 x 100000, Perú con valor de 6,7 x 100000 indican que persisten los efectos nocivos para la tiroides. En el grupo de causas oncogénicas descritas se debe considera el aumento de TSH, por lo que se podría considerar una hormona oncogénica.^{1,42}

La radiación externa es el principal disruptor endocrino oncológico que produce cáncer de tiroides, se constituye en el principal factor de riesgo extrínseco y genotóxico. El aumento de la incidencia mundial del cáncer de tiroides se ha asociado a los accidentes radio nucleares de Chernóbil en 1986 y Fukushima en 2011. Estos sucesos generaron trastornos en protoncogenes como el reordenamiento del protoncogen RET; aumentando el Cáncer papilar de tiroides en todo el mundo.^{40,43}

Mientras Chernóbil era una zona agropecuaria y la contaminación mundial se dio no solo por los millones de radioisótopos lanzados al aire, que luego los vientos europeos esparcieron por el mundo, sino que, por no haber descartado todo el material agropecuario, que sin duda se consumió en todo el planeta; Fukushima es una ciudad isleña industrial, allí las personas llegan por mar para trabajar y se retiran, y se asumía una menor contaminación radiactiva mundial. Pero luego del terremoto de Fukushima, las olas del tsunami generado, activaron los 6 reactores nucleares de la isla y contaminaron con radiación todo el mar y luego este gran componente radiactivo fue llevado a todas las zonas aledañas.

Desde los primeros reportes de aumento de cáncer de tiroides en zonas de la federación rusa, y los hallazgos de cáncer en niños y jóvenes europeos, aún seguimos viendo los estragos de esta irradiación.⁽⁴³⁾ Entonces, la prevalencia de cáncer de tiroides, un tejido tan sensible a la radiación, creció notablemente en todo el mundo. Los factores de riesgo fueron: la exposición antes 18 años, la cantidad de Greys y la cercanía a la zona afectada., según la cohorte de la Federación Rusa de más de 11000 pacientes expuestos a radiación reportados por Tronko *et al*⁴⁴ Posteriormente se reportaron reordenamientos del protoncogen RET, RET/PTC.⁴⁵

Japón, por otro lado, tuvo el accidente radionuclear en el 2011 y según los estudios de Oshira *et al*, no ha habido un gran incremento de cáncer de tiroides en niños en estos 5 años post-accidente radionuclear.⁴⁶ Pero entendemos que es muy poco tiempo, y pese a las medidas de control tan estrictas, ya se ha encontrado un riesgo de cáncer de 1,65 en las zonas más cercanas al accidente y el grupo de Iiyama ha encontrado nuevos reordenamientos de cromosomas, fusiones de oncogenes asociados solo a los cánceres de niños de Fukushima.⁴⁷

En el cáncer bien diferenciado de tiroides (CTBD) la edad y también el sexo son factores importantes en el cáncer bien diferenciado de tiroides (CTBD) como lo define Tran Cao 2012. Los extremos de edad: menores de 19 y mayores de 45 tendrán mayor recurrencia, los mayores de 45 tendrán más riesgo de mortalidad. Los mayores también tienen riesgo de agresividad y mortalidad, mientras los menores tienen mayor riesgo de agresividad y menos mortalidad.¹⁶ La exposición a la radiación u otro efecto iniciador del cáncer produciría que los oncogenes pueden expresarse, suprimirse, reordenarse o duplicarse: Braf, Ras, Ret, PAX, TRK. El inicio podría ser receptor de Tirotropina (TSH) ^{12,13,16,16,40,41,45,47.}

Este estudio pretendió establecer la importancia de tener un estudio bioquímico hormonal que nos pueda predecir la posibilidad de malignización de un nódulo tiroideo hacia el cáncer de tiroides y la agresividad del mismo. Se ha definido la característica oncogénica de la hormona TSH, los que debemos establecer es a partir de qué punto de corte es nociva o se asocia a mayor riesgo de malignización. Como existen varias informaciones y aún no se indica dentro de una Guía clínica como esencial, deseamos realizar un estudio en nuestra población donde parece si relacionarse a malignidad.

Sabemos que el valor normal de TSH es de 0.4-4 mU/L, los estudios han demostrado algunas veces que por encima de 0,9, 1,8; 1,5 o 1,1IU/L existe un mayor riesgo de malignización.^{29,36,39} No existe ningún estudio peruano ni latinoamericano que lo defina en nuestra población y que por lo tanto alerte al médico internista, clínico o cirujano, que al evaluar un nódulo tiroideo, un paso importante será definir el valor de TSH, con un método no invasivo que no es operador dependiente. Entonces mediante la identificación del verdadero punto de corte nacional, podremos definir la necesidad, amplitud y oportunidad de las cirugías de tiroideas.

También nos sirve como pronosticador de agresividad, ya que podemos saber si se encuentra en estadios menos o más graves o si necesitará terapias complementarias para las respuestas terapéuticas según las clasificaciones

de respuesta a terapia o Clasificación dinámica del Dr. Tuttle, citada en las guías de American Thyroid association (ATA).³⁹

En la autoinmunidad asociada a cáncer de tiroides, existen dos diferentes tópicos: la Enfermedad autoinmune asociada Yodo (EAI) y la enfermedad autoinmune asociada al cáncer papilar de tiroides (CPT) (EACT). La ingesta de yodo modifica la respuesta inmune de la tiroides y se asocia a inducción de EAI. La Tiroglobulina (Tg) es un blanco importante en la EAI, debido a la modificación post- translacional de la Tg yodada, como se ha sugerido en modelos animales. Existe un epítipo encriptado en la Tg que induce la EAI en humanos.⁴⁸

En la EACT existen dos teorías para explicar sus mecanismos: una es típica de EAI y otra por una reacción autoinmune contra el CPT. Se ha demostrado que en la EAI el reconocimiento por los Ac-Tg contra la región inmunodominante de Tg es la norma. En la Enfermedad no EAI como asociado a bocio nodular o CPT, la infiltración linfocitaria vista en la histología, no son zonas restringidas o epítipes dominantes, sino que se une a cualquier región de la Tg. También se observa que en este último caso no es importante la autoinmunidad si no la estimulación de la función ejercida por TSH., así no es la misma Tiroiditis de Hashimoto la que produce cáncer, si no que probablemente el aumento de TSH producido por la tiroiditis podría aumentar el riesgo de CPT.

Por ello, el dosaje de Anticuerpos antitiroideos como antitiroglobulina (Ac-Tg) y antitiroperoxidasa (Ab-TPO), un estudio sérico que nos predice igualmente presencia de cáncer y agresividad, necesita ser incorporado en los estudios de diagnóstico inicial y previos a la cirugía, cuyo valor no ha sido tomado en cuenta en nuestro medio ya que puede pronosticar mayor agresividad y desdiferenciación cuando se descarta la causa autoinmune. Hay bastante experiencia con las Anticuerpos antitiroideos, (Ac-Tg) como marcador tumoral

subrogado, que sucede cuando un cáncer de tiroides bien diferenciado empieza a desdiferenciarse, pierde inicialmente el transportador Sodio Yodo (NIS) y luego la posibilidad de expresar Tg. La memoria genética dura 2 años, se sabe que si luego de 2 años se eleva progresivamente, se convierte en el nuevo marcador tumoral porque ya la Tiroglobulina (Tg) no es el marcador útil.

Por estos datos, los anticuerpos anti tiroglobulina (Ac-Tg) serían probablemente factores bioquímicos que deben ponernos en alerta antes de cualquier cirugía tiroidea y no se encuentran asociados a tiroiditis autoinmune o Tiroiditis de Hashimoto, como si lo hacen los Anticuerpos Antitiroperoxidasa. (Ac-TPO).

Sabemos que en el estudio del nódulo tiroideo no es recomendado dosar la Tg como marcador tumoral, ya que en ese momento solo es un marcador tisular, pero hay varios estudios que nos alertan sobre la importancia en definir cáncer y desdiferenciación. Es más útil e importante tener un estudio basal bien interpretado de Tirotropina (TSH), y ya que no hay estudios en nuestro país ni en Latinoamérica, por ello sería interesante definir el rango o nivel de TSH como corte que indique los riesgos de malignización. También recientemente se tiene información de la importancia de Ac-Tg para diagnóstico de cáncer y agresividad o desdiferenciación a futuro.^{10, 26, 39, 48}

Finalmente, el modelo matemático HOMA que relaciona glucosa e insulina para definir si existe resistencia a la insulina con valores mayores de 3, nos asocia más a malignización según varios estudios.^{8,37,49,50}

La resistencia a insulina se asocia a varios cánceres y será necesario usar conductas saludables y medicación que controlen este problema.^{4,36,50}

Otros factores de riesgo que no debemos dejar de lado, como refieren Pellegritti *et al*, en su estudio Siciliano publicado en 2009. Estudiaron la incidencia de cáncer papilar de tiroides en las 9 provincias de Sicilia, las cuales

tuvieron la misma incidencia de cáncer que el resto de Italia, evaluadas por el método ASR/w, que estandariza la incidencia del cáncer según edad a nivel mundial. Pero la provincia de Catania, que se encuentra en zonas de volcanes y montañas como el Etna, tuvieron 13,7 veces más cáncer que el resto y no se asoció a ingesta de yodo, pero si, a la mutación de MRaf 600E .⁵¹

Malandrino *et al.*, en 2016, verifican una incidencia 16 veces mayor en Catania, según el estudio Siciliano del 2009. Pero estudia el contenido de contaminantes del agua y líquenes de la zona. Encontraron cadmio (x2.1), mercurio (x2.6), manganeso (x3,0), paladio (x9,0), talio (x2,9), uranio (x2,0), vanadio (x8,0) y tungsteno (x2,4). Siempre la asociación de cáncer fu con el tipo papilar. Las concentraciones del agua y no con líquenes. ⁵²

Tomando en cuenta la teoría multifactorial y asociativa nos planteamos en esta tesis la siguiente teoría: que en un país como el Perú, donde existen aún zonas con deficiencia de yodo en la dieta, que elevan TSH y estimulan a la Enfermedad autoinmune asociada al cáncer papilar de tiroides; con etnias múltiples y hábitos alimenticios occidentalizados que llevan a resistencia a insulina; que se exponen a radiación en diferentes formas la presencia de niveles altos de TSH, anticuerpos antitiroideos y resistencia a insulina podrían predecir que una enfermedad nodular tiroidea tenga mayor riesgo de malignizar y que luego de convertirse en cáncer y persistiendo el estímulo, el cáncer se pueda hacer más agresivo.

1.3 Definición de términos básicos

	Descripción
Bocio Nodular	Nódulo único o múltiple dentro de la glándula tiroides
Cáncer de tiroides	Lesión maligna de la célula folicular o para folicular de la tiroides
TSH	Tirotropina, hormona producida por la hipófisis, produce acción directa sobre la célula folicular para crecimiento celular, estimulación de función y oncogenes. Receptor en membrana celular. El valor normal es de 0,4-4 mU/L
Anticuerpos antitiroglobulina	Anticuerpos producidos contra la proteína tiroglobulina, principal componente de tiroides, de donde se producen hormonas tiroideas. Su dosaje elevado invalida el valor de tiroglobulina por competición. Su valor normal es <25ng/dl
Anticuerpos anti tiroperoxidasa	Anticuerpos contra la proteína Peroxidasa de la célula folicular. Su valor normal es menos de 35ng/dl
Resistencia a la insulina	Característica de ciertos tejidos de no responder a la acción de la hormona Insulina

Índice HOMA-IR	<p>Es un modelo matemático que establece la presencia o no de Resistencia a insulina</p> <p>Fórmula= $\frac{\text{Glucosa mg/dl} \times \text{Insulina ng/L}}{405}$</p> <p>Valores mayores de 3 diagnostican Resistencia a insulina.</p>
-----------------------	---

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis principal

H₀= No existe asociación de malignización en cáncer de tiroides con valores de TSH, anticuerpos antitiroideos y resistencia a insulina evaluada por el índice matemático HOMA.

H_a= Existe una asociación de los valores de Tirotropina (TSH), la presencia de los Anticuerpos antitiroglobulina y la resistencia a la insulina evaluada por el índice matemático HOMA con la presencia del cáncer de tiroides bien diferenciado y su grado de avance.

Hipótesis derivadas

Existe una proporción de cáncer de tiroides en la cohorte anidada de bocios nodulares y multinodulares evaluados y operados en el hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 a 2013 según la edad, sexo y lugar de procedencia.

Existen niveles de TSH que se asocian a mayor riesgo de presentar cáncer de tiroides y mayor grado de agresividad del mismo.

Los Ac-Tg predicen la malignización en los nódulos tiroideos y si se asocian a mayor grado de agresividad del cáncer de tiroides.

Existe mayor riesgo de malignización en pacientes que tienen nódulos tiroideos y resistencia a Insulina medida por el Índice matemático HOMA.

Existe una asociación entre cáncer de tiroides y prediabetes con resistencia a insulina evaluada por el índice HOMA.

2.2. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Cáncer de Tiroides bien diferenciado	Neoplasia maligna de glándula tiroides derivada de la célula Folicular	Cualitativa	Presencia de células neoplásicas en glándula tiroides local o metastásica	De razón Nominal	Bajo riesgo Riesgo Intermedio Alto riesgo	T1N0M0 T2N0M0 T3N1M0 T2N1M0 T4N0M0 TxNxM1	Estudio anatómico patológico
Edad	Años cronológicos desde nacimiento hasta la evaluación	Cuantitativa	Número de años	ordinal	Niño y adolescente Adulto 1 Adulto 2	<19 años 19-44 años >45 años	Historia clínica
Sexo		Cualitativa dicotómica		De Razón Nominal	Femenino Masculino		Historia clínica
Nivel de Hormona Tirotrópica (TSH)	Hormona de tipo proteico, producida por la hipófisis y estimula crecimiento y producción hormonal en glándula tiroides	Cualitativa	Nivel sérico de hormonal Tirotrópica TSH en Unidades internacionales por Litro UI/L	Ordinal/	Hipertiroidismo Nivel 1 Nivel 2 Nivel3	<0.4 De 0.4-1.5 De 1.5-4.5 >4.5	Historia clínica

Autoinmunidad Anticuerpos Antitiroglobulina	Anticuerpos Contra la Proteína Tiroglobulina, principal marcador tisular	Cualitativa	Medida en sangre de anticuerpos antitiroglobulina y dosados por Sistema IRMA y RIA	Nominal	Positivo Negativo	35ng/dl <35ng/dl	Historia clínica
Insulino- resistencia	Estado metabólico de disfunción en el metabolismo de la glucosa que se caracteriza por aumento de insulina con inacción de la misma	Cuantitativa	Medición sérica de Glucosa e Insulina y elaboración de un índice matemático llamado HOMA Insulina x Glucosa <u>mg/dl</u> 405	Ordinal De razón	Sin Resistencia a Insulina Resistencia Leve Resistencia Grave	HOMA<3 HOMA 3-5 HOMA >5	Historia Clínica
Lugar de Procedencia	De dónde procede o nace el paciente	Cualitativa	Ciudad de procedencia	Nominal			Historia clínica

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de la investigación

El estudio que se realizó fue de casos y controles. Para determinar la importancia de los niveles de la Tirotropina (TSH) como factor oncogénico, el efecto de la autoinmunidad para la producción de cáncer medidos por los anticuerpos antitiroglobulina (Ac-Tg) y el valor de HOMA, como modelo matemático de indicación de resistencia a insulina.

Diseño, fue un estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

Según el enfoque es un estudio cuantitativo

Según la intervención del Investigador, estudio observacional

Según el efecto para evaluar efecto causal, es un estudio analítico

Según las veces que se evaluaron las o la variable en estudio, es un estudio longitudinal

Según los datos y como se recolectan, es un estudio retrospectivo

Fue un estudio cuantitativo, analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo. Estudio de casos y controles anidados en una cohorte.

Cohorte anidada: Cohorte todos los nódulos operados y los casos serían los positivos a cáncer y los controles serían los negativos a cáncer.

3.2 Diseño muestral

Población universo

Cohorte anidada. Son 293 pacientes del año 2012 y 311 pacientes del año 2013 con bocio nodular o multinodular que fueron operados de tiroidectomía total o subtotal. Un total de 604 pacientes.

Población de estudio

Fueron todos los pacientes portadores de bocio nodular y multinodular que fueron evaluados en el Hospital Edgardo Rebagliati desde enero del 2012 a diciembre del 2013 y que fueron sometidos a Tiroidectomía en el Servicio de Cirugía de cabeza y cuello. Un total de 604 pacientes

Tamaño de la población de estudio

Se revisaron 604 historias clínicas, con los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron

Muestra

Se incluyeron 337 pacientes; 159 casos, 179 controles.

Muestreo

Se usó Epidata 4.0

Proporción de casos expuestos:	56%
Proporción de controles expuestos	35.62%
Odds ratio a detectar:	2,3
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95%
Potencia	90%
Tamaño de la muestra:	
Casos:	124
Controles:	124

Criterios de selección

Casos: Son todos los pacientes con nódulo tiroideo que fueron operados y la anatomía patológica fue positiva a cáncer de tiroides.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes de cualquier edad y sexo que fueron atendidos en el servicio de endocrinología o Cirugía de Cabeza y Cuello y fueron operados de tiroidectomía total o subtotal en el Hospital Edgardo Rebagliati entre enero del 2012 a diciembre del año 2013 y que fueron positivos por el estudio anátomo-patológico a cáncer de tiroides bien diferenciado.

Los cánceres de tiroides bien diferenciados de tipo papilar con sus diferentes variantes y carcinoma folicular de tiroides.

Haber completado los estudios preoperatorios séricos de hormona Tirotropina (TSH), anticuerpos Antitiroglobulina (Ac-Tg), anticuerpos antitiroperoxidasa (Ab-TPO) y dosaje basal de glucosa e insulina para calcular el Índice matemático HOMA-IR.

Criterios de exclusión

Pacientes con cáncer medular, linfoma o cáncer anaplásico de tiroides

Pacientes sin estudios completos de hormona TSH, Ac-Tg, Ab-TPO, dosaje de Índice metabólico de resistencia a insulina HOMA.

Pacientes diabéticos usando insulina.

Controles: son los pacientes con nódulo tiroideo que tuvieron una anatomía patológica negativa a cáncer de tiroides luego de tiroidectomía.

Criterios de inclusión

Pacientes con bocio nodular o multinodular de cualquier edad y sexo que fueron operados de tiroidectomía total o subtotal y el resultado de anatomía patológica no fue cáncer de tiroides.

Tienen estudios de TSH, Ab-Tg e Índice HOMA.

Criterios de exclusión

Pacientes con estudios incompletos o ausentes de TSH, AbTg e Índice HOMA.

Pacientes diabéticos usuarios de insulina.

Finalmente se realizó el trabajo con todos los casos entre 2012 y 2013.

3.3. Procedimiento de recolección de datos

Recolección de datos

Para la recolección de datos se pidió la autorización de la Dirección del Hospital a través de las oficinas de docencia y capacitación del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Se realizó la búsqueda de historias clínicas, estudios de anatomía patológica y exámenes de laboratorio de archivo del hospital, anatomía patológica y laboratorio de Hormonas.

Técnicas e instrumentos

Se usó un instrumento para recolección de datos para obtener en forma retrolectiva los datos de los pacientes a partir de las Historias clínicas

obtenidas de Archivo de Historias clínicas del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

En el instrumento se consignaron los datos demográficos, generales de todos los pacientes operados por cáncer de tiroides que serán: edad, sexo, lugar de procedencia.

Igualmente, se consignaron los estudios de Laboratorio de Hormonas con las Variables de Estudio: Nivel de Hormona TSH, presencia de Anticuerpos Antitiroglobulina, Índice HOMA de Resistencia a la Insulina. Se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{ÍNDICE HOMA} = \frac{\text{Insulina ng/l} \times \text{Glicemia ayunas (mg/dl)}}{405}$$

Se consignó en el instrumento los estudios de anatomía patológica con los diferentes cánceres diferenciados de tiroides y las variantes patológicas, con lo cual se establecerá el Estadio de Enfermedad usando la clasificación TNM para riesgo de Mortalidad.

También se usó el estadiaje posquirúrgico para establecer el Riesgo de Recurrencia según Las Guías de la ATA 2015. (American Thyroid Association).

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico STATA versión 14.0 (Stata Corp. College Station, TX, USA) donde se realizó los siguientes análisis estadísticos: cuantitativos y cualitativos.

Los análisis cuantitativos se caracterizaron por la obtención de frecuencias y porcentajes en caso de datos cualitativos; obtención de medidas de tendencia central (medias, medianas y modas) y análisis de dispersión (desviación estándar, mínimos, máximos, etc) en caso de datos numéricos. Se buscó asociación de variables cualitativas o categóricas con la prueba estadística de Chi-Cuadrado para un nivel de confianza del 95% ($p < 0.005$), y en caso de frecuencias bajas se usó la prueba exacta de Fisher ($p < 0.001$). En el estudio bivariado se usó el test exacto de Fisher para edades agrupadas. Los modelos de regresión lineal generalizado Logit con errores estándar robustos. Estos resultados fueron presentación en tablas y gráficas. Se realizó correlación de Pearson. La asociación de factor de riesgo se realizó con ODD ratio.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente un total de 337 pacientes: 158 casos y 179 controles. Al evaluar la medición de las variables de interés, se observó que tres sujetos que no tuvieron dosaje de tirotropina (TSH), tres no tuvieron medición de antitiroglobulina (Ab-Tg) y 2 no tuvieron dosaje de antitiroperoxidasa (Ab-TPO). Asimismo, cuatro no tuvieron registro de dosaje de insulina, uno de ellos recibía tratamiento con insulina y cuatro no cuentan con valores de HOMA. Finalmente, se incluyeron 154 casos y 177 controles en el análisis.

En la tabla 1, se presenta la comparación de las variables entre los casos y controles, donde puede observarse que existieron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad, la región de procedencia, la presencia de resistencia a la insulina, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa, y niveles de tirotropina.

En la tabla 2, se presenta el análisis de regresión logística cruda y ajustada (estadística y epidemiológica). En el análisis crudo se evidencia asociación estadísticamente significativa con relación a los niveles de tirotropina de 1,5 o más (OR=11,55; IC95%: 6,89-19,35), la edad avanzada (60 a más) (OR=0,43; IC95%: 0,23-0,80), la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (OR=0,41; IC95%: 0,23-0,74), la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (OR=2,87; IC95%: 1,54-5,36), la resistencia a la insulina (OR=2,03; IC95%: 1,25-3,31) y ser procedente de la Sierra (OR=2,48; IC95%: 1,42-4,33) con la presencia de carcinoma nodular de tiroides.

En el análisis ajustado epidemiológico, se mantuvieron como factores de riesgo para desarrollar carcinoma nodular de tiroides: tener niveles de TSH de 1,5 o más (OR=10,64; IC95%: 6,05-18,72) y la presencia de anticuerpos

antitiroglobulina (OR=2,70; IC95%: 1,13-6,45). Por otro lado, los factores protectores que se mantuvieron fueron: la edad avanzada (60 a más) (OR=0,38; IC95%: 0,17-0,82) y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (OR=0,24; IC95%: 0,11-0,54) (Tabla 2).

En el análisis ajustado estadístico, se mantuvieron como factores de riesgo para desarrollar carcinoma nodular de tiroides: tener niveles de tirotrópina de 1,5 o más (OR=11,19; IC95%: 6,34-19,70), la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (OR=2,87; IC95%: 1,20-6,88) y ser procedente de la Sierra (OR=3,13; IC95%: 1,54-6,34). Por otro lado, los factores protectores que se mantuvieron fueron: la edad avanzada (60 a más) (OR=0,32; IC95%: 0,15-0,70) y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (OR=0,27; IC95%: 0,12-0,58) (Tabla 2).

La proporción de casos de carcinoma bien diferenciado de tiroides según el estadio respectivo se evidencia en la tabla 3. Predominó el estadio I y II con 57 (37,0%) y 50 (32,5%) casos respectivamente (tabla 3). Por otro lado, la cantidad de casos de carcinoma bien diferenciado de tiroides en estadio I con bajo riesgo de recurrencia fue de 44 (77,2%), mientras que en el estadio II fue solamente de 2 (4%) y en estadio III y IV no se registraron. Asimismo, se evidencia un aumento gradual del número de casos con alto riesgo de recurrencia en los estadios II, III y IV con 11 (22,0%), 18 (66,7%) y 18 (94,7%) respectivamente (figura 1).

No se encontró asociación con los marcadores bioquímicos de TSH y anticuerpos antitiroideos y estadio de cáncer de tiroides (figura 4 y 5)

TABLAS

Tabla 1. Análisis comparativo bivariado entre casos y controles

	Casos (n= 154) n (%)	Controles (n=177) n (%)	Valor p
Edad (años)	50,6±13,6	54,9±13,6	0,004*
Menor de 19	34(22,1)	29(16,4)	
20-39			0,002
40 a 59	79(51,3)	67(37,9)	
60 a más	41(26,6)	81(45,8)	
Sexo			
Masculino	20(13,0)	16(9,0)	
Femenino	134(87,0)	161(91,0)	0,250
Región de procedencia			
Lima Metropolitana	61(39,6)	89 (50,3)	
Costa sin Lima Metropolitana	22(14,3)	42(22,7)	0,001
Sierra	51(33,1)	30(17,0)	
Selva	20(13,0)	16(9,0)	
Resistencia a la insulina			
Sin resistencia	139(78,5)	99(64,3)	
Con resistencia	55(35,7)	38(21,5)	0,004
Anticuerpos antitiroglobulina			
Positivo	36(23,4)	17(9,6)	0.001

Negativo	118(76,6)	160(90,4)	
Anticuerpos antitiroperoxidasa			
Positivo	19(12,3)	45(25,4)	0,003
Negativo	135(87,7)	132(74,6)	
Tirotropina	2,9±2,5	1,5±2,1	<0,001
Menor de 0,4	7(4,6)	29(16,4)	
Entre 0,4 y menor de 0,9	13(8,4)	62(35,0)	
Entre 0,9 y menor de 1,5	18(11,7)	49(27,7)	<0,001
Entre 1,5 y menor de 4	87(56,5)	22(12,4)	
Mayor de 4	29(18,8)	15(8,5)	

*Modelo lineal generalizado familia LOGIT link log con errores estándar robustos.

**Modelo epidemiológico ajustado por variables de confusión teóricas.

***Modelo estadístico ajustado por las variables significativas en el bivariado.

Chi cuadrado

T EXACTA DE FISHER

***Tabla 2.** Asociación entre las principales variables de exposición y el carcinoma bien diferenciado de tiroides (modelos lineales generalizados LOGIT crudos y ajustados)

Variables	Categorías	Modelo crudo		Modelo ajustado**		Modelo ajustado***	
		OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Tirotropina	Menor de 1,5	Base		Base		base	
	1,5 o más	11,55 (6,89-19,35)	<0,001	10,64 (6,05-18,72)	<0,001	11,19 (6,34-19,70)	<0,001
Edad (años)	Menor de 40	Base		base		base	
	Entre 40 y 59	1,00 (0,56-1,82)	0,985	1,01 (0,50-2,07)	0,970	0,85 (0,41-1,77)	0,661
	60 a más	0,43 (0,23-0,80)	0,008	0,38 (0,17-0,82)	0,004	0,32 (0,15-0,70)	0,004
Anticuerpos Antiperoxidasa	Negativo	Base		base		base	
	Positivo	0,41 (0,23-0,74)	0,003	0,24 (0,11-0,54)	<0,001	0,27 (0,12-0,58)	0,001
Anticuerpos antitiroglobulina	Negativo	Base		base		base	
	Positivo	2,87 (1,54-5,36)	0,001	2,70 (1,13-6,45)	0,025	2,87 (1,20-6,88)	0,018
Resistencia a la insulina	Sin resistencia	Base		base		base	
	Con resistencia	2,03 (1,25-3,31)	0,004	1,79 (0,95-3,35)	0,070	1,85 (0,96-3,56)	0,065

	Lima Metropolitana	Base			base	
Región de procedencia	Resto de la Costa	0,76 (0,41-1,41)	0,388	No incluido	1,10 (0,52-2,32)	0,807
	Sierra	2,48 (1,42-4,33)	0,001	No incluido	3,13 (1,54-6,34)	0,002
	Selva	1,82 (0,87-3,80)	0,109	No incluido	1,47 (0,61-3,56)	0,389

*Modelo lineal generalizado familia LOGIT link log con errores estándar robustos..**Modelo epidemiológico ajustado por variables de confusión teóricas..***Modelo estadístico ajustado por las variables significativas en el bivariado.

Tabla 3. Proporción de estadios de los casos de carcinoma nodular de tiroides

Estadio	n (%)
Estadio I	57(37,0)
Estadio II	50(32,5)
Estadio III	29(18,2)
Estadio IV	19(12,3)

*Modelo lineal generalizado familia LOGIT link log con errores estándar robustos.

**Modelo epidemiológico ajustado por variables de confusión teóricas.

***Modelo estadístico ajustado por las variables significativas en el bivariado.

Tabla 4. Niveles de TSH en relación a estadio de cáncer de tiroides bien diferenciado

	Estadio I (n=57)	Estadio II (n=50)	Estadio III (n=28)	Estadio IV (n=19)	Valor p
Tirotropina	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	0,484
Menor de 0,4	4 (7,0)	2 (4,0)	0 (0)	1 (5,3)	
Entre 0,4 y menor de 0,9	5 (8,8)	4 (8,0)	2 (7,1)	2 (10,5)	
Entre 0,9 y menor de 1,5	6 (10,5)	7 (14,0)	3 (10,7)	2 (10,5)	
Entre 1,5 y menor de 4	34 (59,7)	31 (62,0)	12 (42,9)	10 (52,6)	
Mayor de 4	8 (14,0)	6 (12,0)	11 (39,3)	4 (21,1)	

Tabla 5. Relación de gravedad de cáncer de tiroides y valor de TSH

	Estadio I (n=57)	Estadio II (n=50)	Estadio III (n=28)	Estadio IV (n=19)	Valor p
Tirotropina	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	0,484
Menor de 0,4	4 (7,0)	2 (4,0)	0 (0)	1 (5,3)	
Entre 0,4 y menor de 0,9	5 (8,8)	4 (8,0)	2 (7,1)	2 (10,5)	
Entre 0,9 y menor de 1,5	6 (10,5)	7 (14,0)	3 (10,7)	2 (10,5)	
Entre 1,5 y menor de 4	34 (59,7)	31 (62,0)	12 (42,9)	10 (52,6)	
Mayor de 4	8 (14,0)	6 (12,0)	11 (39,3)	4 (21,1)	

GRÁFICOS

Gráfico 1. Riesgo de recurrencia según estadio de carcinoma de tiroides en los casos

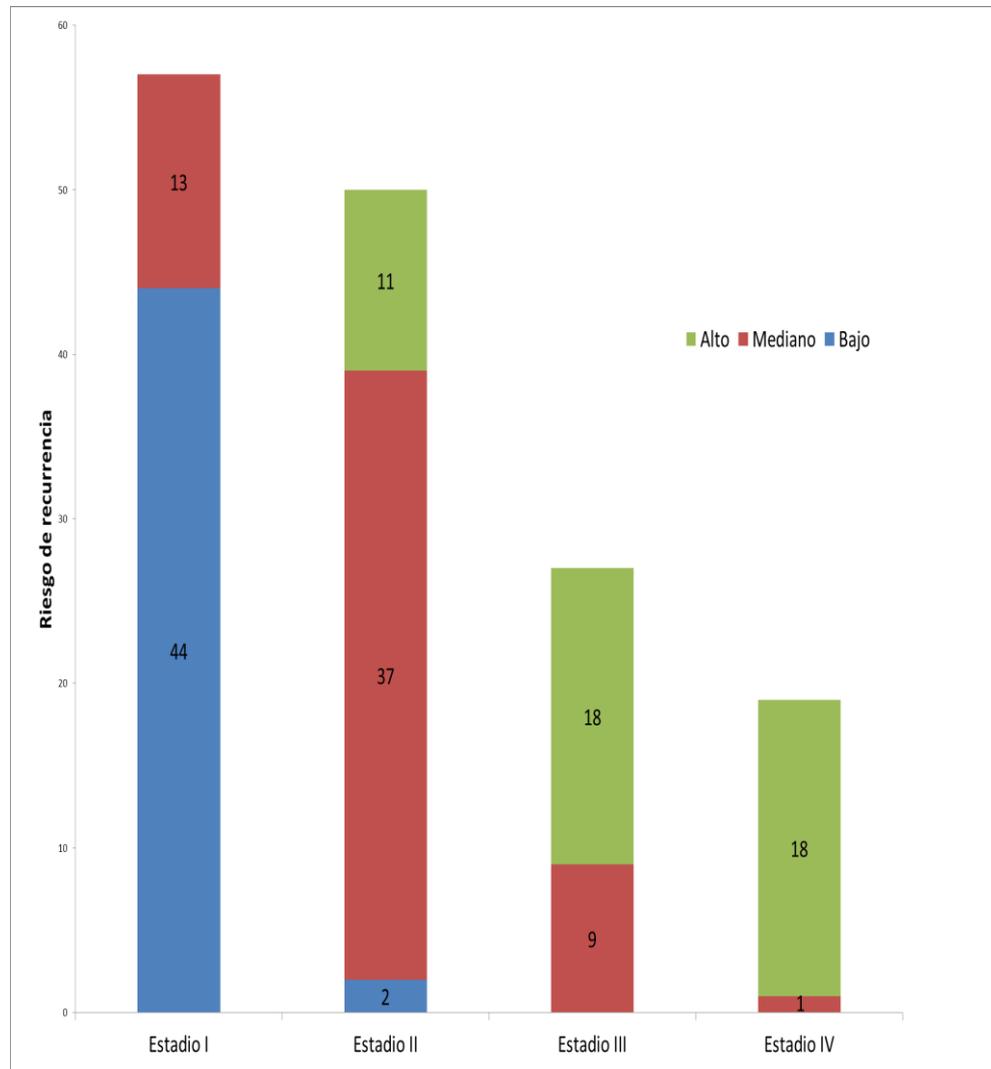


Gráfico 2. Nivel de TSH en casos y controles demostrando que por encima de 1.5nUI/L hay más presencia de cáncer de tiroides

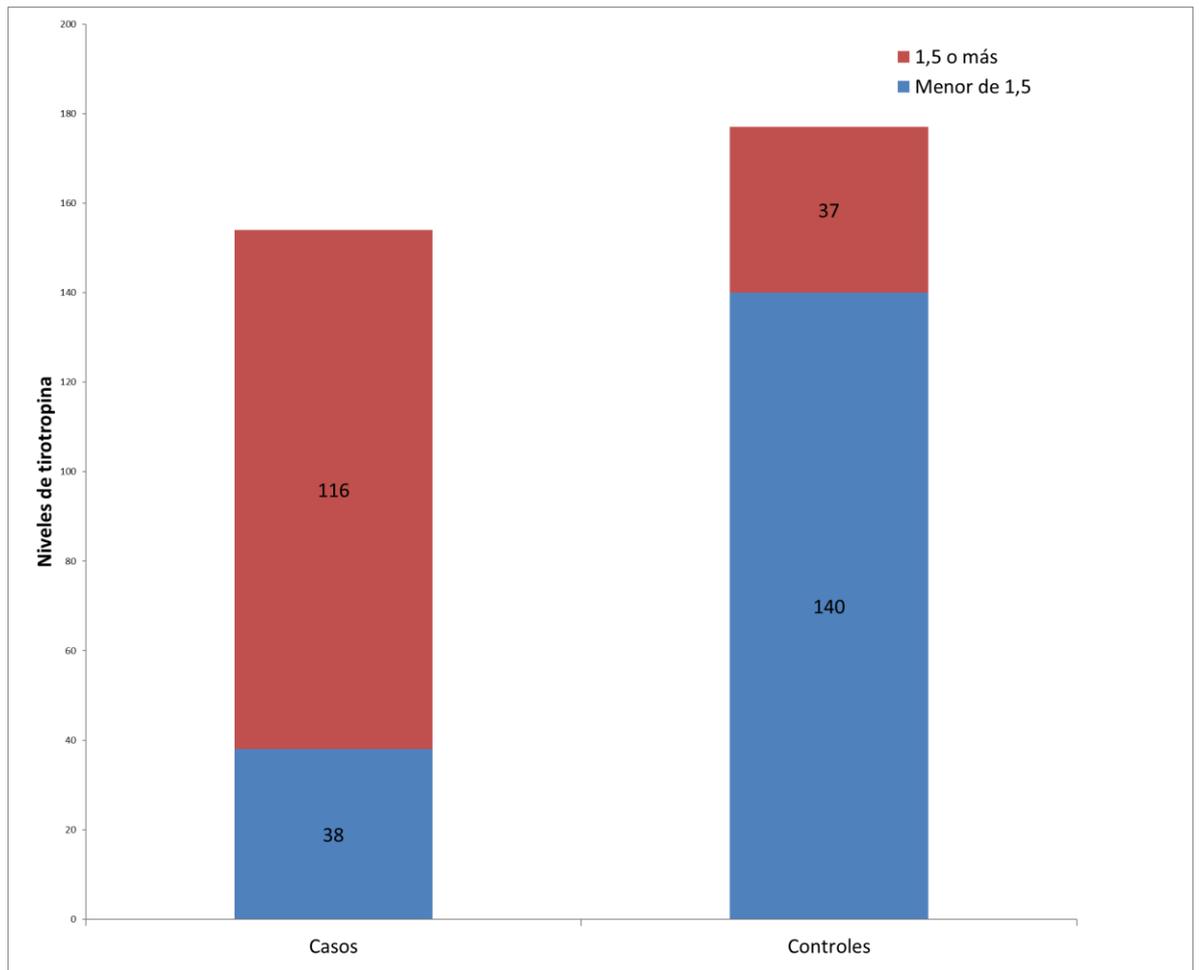
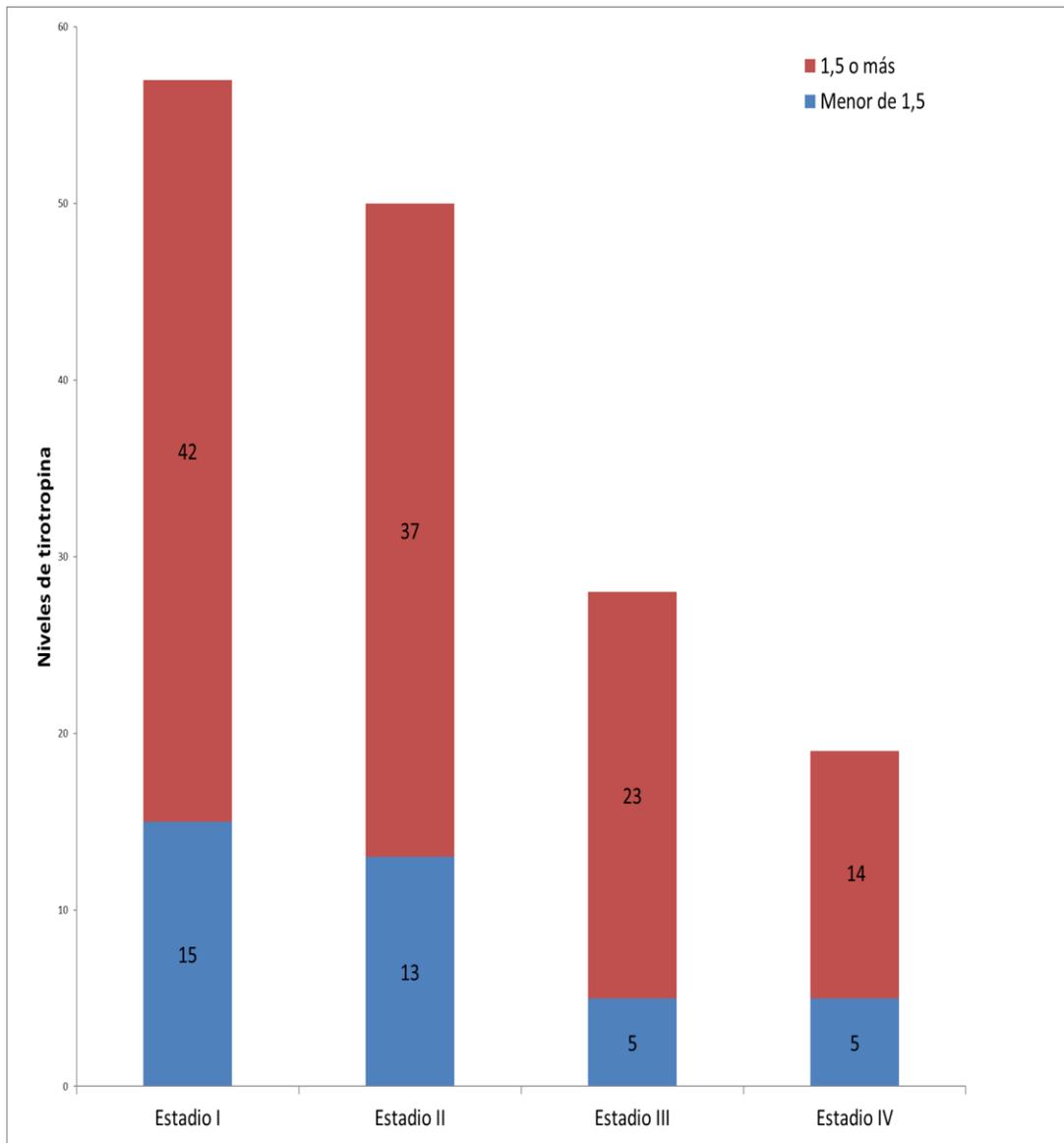


Gráfico 3. Niveles de tirotrópina según el estadio de carcinoma nodular de tiroides de los casos



CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el estudio realizado, encontramos diferencias significativas entre los casos y controles en relación a la región de procedencia; los más frecuentes son cánceres papilares en pacientes que proceden de la zona de la sierra, con un riesgo de 3,13 (1,54-6,34), $p < 0.002$, lo que se presume está asociado a la ingesta de yodo que es aún deficiente en la dieta. Como se reporta existe una mutación en oncogenes como ras y B-raf en zonas de deficiencia de yodo, que harían prevalente el cáncer en la región de la sierra. Esto es coincidente con los estudios de Poljak *et al.* quienes encuentran mayor presencia de cáncer en zonas yodoprivas¹³ y también podría asociarse a la presencia de volcanes como en el estudio de Sicilia que encuentra mayor cáncer papilar de tiroides en las zonas con volcanes, ya que nuestros pacientes de la sierra provienen principalmente de Ayacucho, Cajamarca y Arequipa donde hay nevados y volcanes.⁵¹ Lo cual fue confirmado por Malandrino *et al* en 2016, agregando la importancia de los metales disueltos en aguas y líquenes de las zonas volcánicas de Italia.⁵³

Los niveles de TSH se asociaron a cáncer a partir del valor de 1.5mUI/L, (OR 11,19 IC 95% 6.34-19.70) lo cual es similar al resultado del estudio más grande que existe, el de Fiore *et al* quienes encuentran un punto de corte de TSH de 1.64mUI/L, con un OR 1.65 CI 95%. Tomando en cuenta que este estudio italiano aún congrega una población que también tiene áreas con deficiencia de yodo, podría en cierta forma ser similar.⁵² Es similar igualmente al estudio de Figuera, quien encuentra un punto de corte de 1.6mUI/L en población brasileña.¹⁴ También es un punto de corte menor que los que reportan los grupos asiáticos que tienen exceso de yodo en sus dietas, como Chong^{2,3} y Shi²⁴. Igualmente es menor al estudio de McLeod que encuentra 2.3mUI/L.²⁵ Sin embargo, al realizar la asociación de estadio de enfermedad y valores de TSH, no se encontró relación estadísticamente significativa, como si encuentran Fiore y Boaelert. Empero, si se verifica la mayor proporción de

cánceres de bajo riesgo como los estudios descritos. Deberíamos, entonces plantearnos la importancia étnica poblacional en nuestros pacientes, cuyo cáncer parece ser muy dependiente de la hormona Tirotropina.

También se encontró un mayor riesgo de desarrollar cáncer al presentar anticuerpos antitiroglobulina con OR 2,87(IC 95% 1,20-6,88) lo cual coincide con los estudios de Boaelert *et al* , quienes encuentran un riesgo de 2,75 con la presencia de autoinmunidad asociada a antitiroglobulina.²⁶ Así mismo Kim *et al*, reportan ,asociación de cáncer y anticuerpos antitiroglobulina. ³¹Este aspecto parece también estar relacionado con el efecto que ejerce TSH en la presentación de la Enfermedad autoinmune del cáncer de tiroides (EACT) que se caracteriza porque los anticuerpos antitiroglobulina no reaccionan contra el epítotope dominante de la tiroglobulina, si no, contra cualquier epítotope. Entonces, no es que sobre una enfermedad autoinmune se instale el cáncer, si no, que la TSH genera una infiltración inflamatoria linfocítica y cáncer.

Los factores asociados al metabolismo de la glucosa como la resistencia a insulina determinada por índice matemático HOMA se encontraron también con un OR de 2,03, lo cual fue similar a los estudios de Bae y Schmidt.^{4,8} Sin embargo, no soportaron el análisis multivariado. El metanálisis de Yeo *et al*. en 2016 demuestran un riesgo de modularidad y cáncer de tiroides de 1,65, que probablemente tenga que ver con el estado nutricional y fenotipo asiático, a diferencia de la población estudiada, que tenía a mayores edades más riesgo de sobrepeso y resistencia a insulina.³⁶ También el estudio de Bae *et al*.⁴ demuestra que la resistencia a insulina se asocia a cáncer pero no agresividad. Deberíamos, por ello evaluar la importancia de realizar los estudios con terapias contra resistencia a insulina y cáncer de tiroides como levotiroxina y metformina, que realizaron Rezzónico *et al*. y terapias higiénico dietéticas complementarias.³⁷

Por otro lado, en forma controversial, la edad mayor de 60 se detectó como un factor protector con OR 0.38 IC 95% (0.17-0.82), no encontrado en otros estudios; además, se sabe que en muchos estudios, incluso, la gravedad de la enfermedad tiene que ver con la edad. Deberíamos tomar en cuenta la pérdida de muchos casos por estudios deficientes e incompletos principalmente de los pacientes que pasaban directamente al servicio de Cirugía de cabeza y cuello antes de pasar por Endocrinología y los que son derivados de otros centros de menor complejidad que llegan referidos a cirugía.³⁹

Un aspecto interesante, que había resultado controversial en otros estudios es el factor protector de los anticuerpos antitiroperoxidasa, principales marcadores de la enfermedad autoinmune tiroidea, que presentaron un OR de 0,27 (IC95%: 0,12-0,58), mientras los estudios coreanos de Cho *et al* reportan, que estos anticuerpos predisponen a cáncer de tiroides y muestran lo importante de las diferencias de etnias en poblaciones que tienen mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes como la Tiroiditis de Hashimoto³² y sin descartar el aspecto relacionado a la ingesta de yodo. En este particular aspecto, debemos recordar lo encontrado en el trabajo, que son justamente los anticuerpos antitiroglobulina los que dependen de TSH para producir la enfermedad autoinmune del cáncer de tiroides; mientras que la TSH elevada del hipotiroidismo por Tiroiditis de Hashimoto dependen más de una ingesta alta de yodo, como ocurre en los países asiáticos. Podría ser importante entonces realizar evaluaciones según ingesta de yodo en la dieta y estudios moleculares de anticuerpos y epítopes. Los estudios de una población étnicamente diferente como la rusa ucraniana demuestran en el accidente radionuclear de Chernóbil, que los pacientes con anticuerpos antitiroperoxidasa altos por Tiroiditis de Hashimoto previa a la irradiación tenían un aspecto protector contra la presentación y agresividad del cáncer de tiroides de tipo papilar.

CONCLUSIONES

La hormona tirotropina (TSH) a partir del valor de 1.5mUI/L es un factor de riesgo de 10,19 veces más de presentar cáncer de tiroides bien diferenciado en la población estudiada.

La presencia de anticuerpos antitiroglobulina (Ab-Tg) constituye un factor de riesgo de 2,7 veces para presentar cáncer de tiroides bien diferenciado.

Los anticuerpos antitiroperoxidasa y la edad mayor de 60 años fueron factores protectores contra el cáncer de tiroides bien diferenciado, siendo el riesgo 73% y 68%, respectivamente.

El cáncer de tiroides fue más frecuente en los pacientes que procedían de la sierra, quienes tuvieron un riesgo 3,13 veces mayor de presentar cáncer de tiroides.

RECOMENDACIONES

Debe ser incorporado en forma rutinaria el dosaje de tirotropina, anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa en el estudio inicial y seguimiento preoperatorio del nódulo tiroideo.

Se deben hacer estudios más amplios en las regiones yodoprivas de la sierra y selva para concientizar en el uso de la sal yodada y la identificación de otros factores que se asocien a cáncer de tiroides.

Deben hacerse más estudios que impliquen el uso de metformina en pacientes con nódulo tiroideo y resistencia a la insulina.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Walter L, Vidaurre T, Gilman RH, Poquioma E, Olaechea C, Gravitt PE, et al. Trends in head and neck cancers in Peru between 1987 and 2008: Experience from a large public cancer hospital in Lima. *Head Neck*. mayo de 2014;36(5):729-34.
2. Dooley G. Trends in thyroid cancer incidence: a systematic review of published data. *Centre for Reviews and Dissemination - CRD*; 2015.
3. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000110.
4. Bae MJ, Kim SS, Kim WJ, Yi YS, Jeon YK, Kim BH, et al. High prevalence of papillary thyroid cancer in Korean women with insulin resistance. *Head Neck*. enero de 2016;38(1):66-71.
5. Yan Y, Hu F, Wu W, Ma R, Huang H. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. marzo de 2017;96(12):e6393.
6. Abdelgadir E, Ali R, Rashid F, Bashier A. Effect of Metformin on Different Non-Diabetes Related Conditions, a Special Focus on Malignant Conditions: Review of Literature. *J Clin Med Res*. mayo de 2017;9(5):388-95.
7. Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guénel P. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol*. 15 de noviembre de 2007;166(10):1140-9.

8. Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, Franceschi S, Rinaldi S, Tipper SJ, et al. Insulin-like growth factor-i and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* junio de 2014;23(6):976-85.
9. Côrtes MCS, Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the risk of persistent and recurrent disease in patients with papillary thyroid carcinoma and elevated antithyroglobulin antibodies after initial therapy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2 de junio de 2017;
10. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, Overvad K, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst.* junio de 2014;106(6):dju097.
11. Neshandar Asli I, Siahkali AS, Shafie B, Javadi H, Assadi M. Prognostic Value of Basal Serum Thyroglobulin Levels, but Not Basal Antithyroglobulin Antibody (TgAb) Levels, in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther.* junio de 2014;23(2):54-9.
12. Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM, Knauf JA, Viale A, Sherman EJ, et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov.* mayo de 2013;3(5):520-33.
13. Poljak NK, Kontić M, Colović Z, Jerončić I, Luksić B, Mulić R. Iodine intake and epidemiological characteristics of thyroid cancer: comparison between inland and littoral Croatia. *Acta Clin Croat.* septiembre de 2011;50(3):329-39.
14. Fighera TM, Perez CLS, Faris N, Scarabotto PC, da Silva TT, Cavalcanti TCS, et al. TSH levels are associated with increased risk of

thyroid carcinoma in patients with nodular disease. *Endokrynol Pol.* 2015;66(6):480-5.

15. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hémon D, Guénel P. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol.* 1 de junio de 2005;161(11):1056-65.
16. Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M. BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg.* octubre de 2016;5(5):495-505.
17. Boi F, Minerba L, Lai ML, Marziani B, Figus B, Spanu F, et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* mayo de 2013;36(5):313-20.
18. Amir E, Cecchini RS, Ganz PA, Costantino JP, Beddows S, Hood N, et al. 25-Hydroxy vitamin-D, obesity, and associated variables as predictors of breast cancer risk and tamoxifen benefit in NSABP-P1. *Breast Cancer Res Treat.* junio de 2012;133(3):1077-88.
19. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 4 de abril de 2017;
20. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* septiembre de 2013;23(9):1079-86.
21. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of 5 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark*

Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.
marzo de 2011;20(3):464-72.

22. Pires BP, Alves PAG, Bordallo MA, Bulzico DA, Lopes FPPL, Farias T, et al. Prognostic Factors for Early and Long-Term Remission in Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma: The Role of Sex, Age, Clinical Presentation, and the Newly Proposed American Thyroid Association Risk Stratification System. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* octubre de 2016;26(10):1480-7.
23. Jiang XY, Hu YQ, Ye D, Li QL, Chen K, Jin MJ. [Disparities of sex on cancer incidence and mortality in Jiashan county, Zhejiang province, 1990-2014]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 10 de junio de 2017;38(6):772-8.
24. Shi R-L, Liao T, Qu N, Liang F, Chen J-Y, Ji Q-H. The Usefulness of Preoperative Thyroid-Stimulating Hormone for Predicting Differentiated Thyroid Microcarcinoma. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* febrero de 2016;154(2):256-62.
25. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2012;97(8):2682-92.
26. McLeod DSA, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* enero de 2014;24(1):35-42.
27. Nieto H, Boelaert K. WOMEN IN CANCER THEMATIC REVIEW: Thyroid-stimulating hormone in thyroid cancer: does it matter? *Endocr Relat Cancer.* noviembre de 2016;23(11):T109-21.

28. Gweon HM, Son EJ, Kim J-A, Youk JH. Predictive Factors for Active Surveillance of Subcentimeter Thyroid Nodules with Highly Suspicious US Features. *Ann Surg Oncol*. 4 de enero de 2017;
29. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. diciembre de 2009;16(4):1251-60.
30. Cho YY, Chun S, Lee S-Y, Chung JH, Park H-D, Kim SW. Performance Evaluation of the Serum Thyroglobulin Assays With Immunochemiluminometric Assay and Immunoradiometric Assay for Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Lab Med*. septiembre de 2016;36(5):413-9.
31. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. agosto de 2010;20(8):885-91.
32. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev*. enero de 2017;75(suppl 1):4-12.
33. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association Between Metformin Therapy and Mortality After Breast Cancer. *Diabetes Care*. octubre de 2013;36(10):3018-26.
34. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. agosto de 2010;22(6):395-404.
35. Luo J, Phillips L, Liu S, Wactawski-Wende J, Margolis KL. Diabetes, Diabetes Treatment, and Risk of Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. marzo de 2016;101(3):1243-8.

36. Yeo Y, Ma S-H, Hwang Y, Horn-Ross PL, Hsing A, Lee K-E, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. PLoS ONE [Internet]. 13 de junio de 2014 [citado 30 de junio de 2017];9(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057085/>
37. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. febrero de 2011;9(1):69-75.
38. Pitoia F, Miyauchi A. 2015 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer and Their Implementation in Various Care Settings. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. febrero de 2016;26(2):319-21.
39. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. abril de 2017;27(4):481-3.
40. Alonso-Gordoa T, Díez JJ, Durán M, Grande E. Advances in thyroid cancer treatment: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. enero de 2015;7(1):22-38.
41. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J*. marzo de 2015;4(1):26-35.
42. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. *Bull World Health Organ*. 1 de marzo de 2016;94(3):174-84.

43. Cahoon EK, Nadirov EA, Polanskaya ON, Yauseyenko VV, Velalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 22 de marzo de 2017;
44. Tronko MD, Saenko VA, Shpak VM, Bogdanova TI, Suzuki S, Yamashita S. Age Distribution of Childhood Thyroid Cancer Patients in Ukraine After Chernobyl and in Fukushima After the TEPCO-Fukushima Daiichi NPP Accident. *Thyroid.* 1 de octubre de 2014;24(10):1547-8.
45. Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, Hatch M, Zurnadzy LY, et al. RET/PTC and PAX8/PPAR γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer.* 15 de mayo de 2013;119(10):1792-9.
46. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, et al. Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey. *Medicine (Baltimore).* agosto de 2016;95(35):e4472.
47. Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Suzuki K, et al. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* junio de 2017;27(6):811-8.
48. Lupoli GA, Okosieme OE, Evans C, Clark PM, Pickett AJ, Premawardhana LDKE, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibody epitopes in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2015;100(1):100-8.
49. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological

Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* febrero de 2016;26(2):306-18.

50. Cheung AS, Hoermann R, Dupuis P, Joon DL, Zajac JD, Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol.* septiembre de 2016;175(3):229-37.
51. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 29 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19893009>
52. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 12 de enero de 2009;16(4):1251-60.
53. Malandrino p, Russo M, Ronchi A, Minoia C, Cataldo D, Regalbuto C, Giardona C, Attard, M, Squatritto S, Trimarchi F, Vigneri R, Increased thyroid cancer incidence in a basaltic volcanic area is associated with not anthropogenic pollution and biocontamination. *Endocrine* 2016 Aug; 53(2): 471-9. doi: 10.1007/s2020-015-0761-0..Epub 2015 Oct 5

ANEXOS

1. Instrumento de recolección de datos

CÁNCER DE TIROIDES EN RELACIÓN A TIROTROPINA, ABTG Y RESISTENCIA A INSULINA

NOMBRE

NÚMERO DE FICHA

EDAD

SEXO

0

1

LUGAR DE PROCEDENCIA					
1	2	3	4	5	
5	7	8	9	10	
11	12	13	14	15	
16	17	18	19	20	
21	22	23	24	25	

VALOR DE TSH

<0.4	
0.4-0.9	
1-1.5	
1.6-4	
4.1-4.4	
>4	

ANTICUERPOS
ANTITIROIDEOS

ABTG	SI	NO
ABTPO	SI	NO

ÍNDICE HOMA

<3	
De 3 a 5	
>5	

ESTADIO DE CANCER

Según
Criterios ATA

I	
II	
III	
IV	

RIESGO DE RECURRENCIA

Según criterios
ATA

BAJO	
INTERMEDIO	
ALTO	

2. Clasificación de cáncer de tiroides por estadios clínicos según guía de la asociación americana de tiroides

Estadio anatómico/grupos de pronóstico

Estadio T N M

Todos los carcinomas anaplásicos se consideran Estadio IV.

Papilar o folicular (diferenciado)

45 AÑOS

I Cualquier T Cualquier N M0

II Cualquier T Cualquier N M1

45 AÑOS O MÁS

I T1 N0 M0

II T2 N0 M0

III T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

IVB T4b Cualquier N M0

IVC Cualquier T Cualquier N M1

Carcinoma medular (todos los grupos etarios)

I T1 N0 M0

II T2 N0 M0

T3 N0 M0

III T1 N1a M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Estadio IVB T4b Cualquier N

IVB T4b Cualquier N M0

IVC Cualquier T Cualquier N M1

Carcinoma anaplásico c

IVA T4a Cualquier N M0

IVB T4b Cualquier N M0

IVC Cualquier T Cualquier N M1

3. Clasificación por riesgos de recurrencia

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
<p>Todos los siguientes están presentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de metástasis locales o a distancia 2. Resección de todo el tumor macroscópico 3. Ausencia de invasión de tejidos locorregionales 4. Tumor sin histología agresiva 5. Ausencia de invasión vascular 6. Ausencia de captación de yodo radiactivo fuera del lecho tiroideo en el rastreo post-tratamiento (si fue realizado) 	<p>Alguno de los siguientes está presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos 2. Metástasis en ganglios linfáticos cervicales o captación de Yodo radiactivo fuera del lecho tiroideo en el rastreo post tratamiento realizado luego de la ablación de remanente tiroideo 3. Tumor de histología agresiva (células altas, insular, columnar, de Hurtle, folicular o invasión vascular) 	<p>Alguno de los siguientes está presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Invasión tumoral macroscópica 2. Resección tumoral incompleta con gran enfermedad residual 3. Metástasis a distancia