



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DE DOSIS MÍNIMAS DE IODO 131 EN
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

2016-2019

**PRESENTADO POR
HENRRY ARANDA RETUERTO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR**

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR

ASESOR

Dr. JOSÉ SANDOVAL PAREDES

LIMA – PERÚ

2020



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DE DOSIS MÍNIMAS DE IODO 131 EN
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2016-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR**

**PRESENTADO POR
HENRRY ARANDA RETUERTO**

**ASESOR
Dr. JOSÉ SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ
2020**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	33
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	34
3.2 Variables y su operacionalización	34
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	36
4.2 Diseño muestral	36
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	37
4.4 Procesamiento y análisis de datos	38
4.5 Aspectos éticos	38
CRONOGRAMA	39
PRESUPUESTO	40
FUENTES DE INFORMACIÓN	41
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer de tiroides es considerado el tumor maligno más común desarrollado en los órganos endocrinos (> 92%) y representa alrededor del 1.5% de nuevos cánceres diagnosticados en Europa. Este mal está conformado por un conjunto de tumores que varían clínicamente, epidemiológicamente y en cuanto a pronóstico, aquellos tumores que se originan en las células foliculares de la tiroides se denominan carcinoma diferenciado de tiroides, que incluyen al carcinoma papilar, folicular y oncocítico o también denominados de células de Hürthle (>90%), aquellos que se originan en las células parafoliculares denominado carcinoma medular y los carcinomas anaplásicos o indiferenciados, cuyo origen también es las células foliculares ⁽¹⁾.

El carcinoma diferenciado de tiroides es un tumor poco frecuente, representa alrededor del 3% de todos los cánceres en mujeres; el 1%, en varones y 1.4%, en niños y, según la OMS, es el 18º tumor que se encuentra con más frecuencia en ambos sexos, con predominio de las mujeres en una relación de 2.5 a 1. Existen países como Japón, cuya relación es mucho mayor de 13 a 1. La incidencia anual varía en distintos países, de los cuales el más alto se encuentra en los Estados Unidos (10.5/100 000), en Europa (3.1/100 000 en varones y 9.3/100 000 en mujeres, con las tasas más elevadas en Islandia, Lituania, República Checa, Bielorrusia, Austria y Francia), en Australia y en Polinesia ⁽¹⁾.

A pesar del incremento de su incidencia, la mortalidad por cáncer diferenciado de tiroides se mantiene estabilizada, a diferencia de otros tumores, cuya mortalidad se encuentra progresivamente en descenso. En los Estados Unidos., la mortalidad específica por el carcinoma diferenciado de tiroides se encuentra alrededor de 0.5/100 000 con una discreta tendencia al alza, ya que algunos reportes advierten un incremento de 0.8% en varones anualmente ⁽¹⁾.

En Sudamérica, los registros del cáncer de tiroides disponibles se encuentran aislados y dispersos en casi todos los países de la región con excepción de Chile, Brasil y Colombia, cuyos gobiernos realizan esfuerzos para dar a conocer la

situación de esta enfermedad a nivel poblacional. Sin embargo, no siempre los sistemas de registro reportan dichos resultados; además, en algunos casos no se condensan sistemáticamente la información porque estos sistemas funcionan de manera aislada; en algunas ocasiones, también se desconocieron la verdadera frecuencia poblacional nacional (aunque se dispone de datos regionales y/o de áreas geográficas específicas) ⁽²⁾.

En Lima Metropolitana, en el periodo 2010-2012, se diagnosticó 1994 nuevos casos de cáncer de tiroides que corresponde al 3.3% de todas las neoplasias malignas con una tasa de incidencia estandarizada de 7 por 100 000 habitantes, 83% fueron mujeres, con una TEE de 11 por 100 000 y fue la cuarta neoplasia maligna más frecuente. Además se registraron 214 muertos por dicha enfermedad durante el mismo periodo, y le correspondió una tasa de mortalidad de 0.8 por 100 000 habitantes ⁽³⁾.

El pilar del tratamiento para los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, en cualquiera de sus variantes histológicas ya sea papilar o folicular, sigue siendo la cirugía, la supresión de tirotrópina (TSH) y el tratamiento con I131, especialmente en pacientes que presenten un mayor riesgo de recaída o cuándo existe la presencia de metástasis.

Si bien el objetivo del I131 es terapéutico, se pueden producir efectos secundarios indeseados en otros órganos. Los efectos secundarios a la radiyodoterapia son, en su mayoría, de corta duración y autolimitados. Su frecuencia y severidad depende habitualmente de la actividad de I131 administrada.

Existen diversas publicaciones internacionales que describen los efectos secundarios a la terapia con I131; sin embargo, no existen muchos datos locales que muestren su frecuencia en los pacientes tratados en nuestro país.

Por otro lado, existen también controversias en cuanto a la indicación y actividad de I131 sugerida en estos pacientes, en búsqueda del equilibrio entre los beneficios y riesgos de la terapia. Es así como la guía publicada por la American Thyroid Asociación (ATA), en 2015, para el manejo de cáncer de tiroides, sugiere disminuir

las actividades de I131, sin reducir aparentemente sus beneficios, además de aminorar los efectos adversos.

El presente proyecto de investigación pretende comparar la eficacia de la terapia con yodo radiactivo en dosis bajas en relación a dosis altas en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para determinar la concordancia de las dosis indicadas localmente versus lo recomendado por otras guías internacionales, valorar su eficacia con la observación de recidivas en el control de los pacientes durante el periodo de estudio establecido, además de determinar la aparición y frecuencia de efectos adversos relacionadas a la dosis del I131.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida son efectivas dosis bajas de I131 para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo, en el área de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante los años 2016 a 2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la efectividad de dosis bajas de I131 para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante los años 2016 a 2019.

Objetivos específicos

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo que requieran tratamiento con yodo radiactivo en el HNERM.

Establecer la eficacia del tratamiento con I131 del cáncer diferenciado de tiroides mediante la ausencia de recidiva por medio de estudios controles de tiroglobulina sérica, ecografía cervical y rastreo corporal total.

Determinar la frecuencia y duración de los efectos secundarios a corto y mediano plazo del tratamiento con I131 al carcinoma diferenciado de tiroides.

Establecer la relación de la actividad administrada de I131 con la aparición y frecuencia de efectos secundarios.

1.4 Justificación

El presente proyecto de investigación pretende realizar un estudio relevante, ya que el cáncer diferenciado de tiroides es el más común del sistema endocrinológico y uno de los pocos en que su incidencia ha aumentado en los últimos años y que puede afectar a personas más jóvenes, que lo diferencia de otros tipos de cáncer.

Así mismo, se ha demostrado que la terapia con I131 mejora la tasa de sobrevivencia y disminuye las recurrencias de los pacientes, principalmente los que se han propagado fuera de la glándula tiroidea.

La concordancia de las dosis indicadas localmente versus lo recomendado por otras guías internacionales y valorar su eficacia con la observación de recidivas en el seguimiento con valores de tiroglobulina, ecografía cervical y RCT de controles, permitirán protocolizar dosis recomendadas en el cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo basadas en la evidencia y controlar el riesgo -beneficio de la terapéutica, además de obtener la relación entre los efectos secundarios a la terapia con yodo radiactivo con la actividad de I 131 administrada en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para así intervenir en una atención más estandarizada en pro de la salud de los pacientes y del mejor manejo de los gastos logísticos y de material radioactivo que conlleva la terapia.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable y factible, debido a que se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios. Existe un clima propicio para la investigación en el área de Medicina Nuclear del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

El jefe del departamento de Imagenología y del área de Medicina Nuclear del Hospital Edgardo Rebagliati Martins tienen una actitud favorable hacia la investigación, por lo que debe contarse con la autorización de los permisos a solicitar. Además, el investigador tiene contacto directo con los pacientes, accesibilidad a los estudios y a la historia clínica.

Finalmente, el presupuesto de la investigación es accesible a los recursos personales del investigador.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Rong-Bin lv et al., en 2017, desarrollaron una investigación de tipo retrospectivo que involucró a 173 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides mayores o igual a 18 años desde el 2007 hasta 2010. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y los efectos adversos de la terapia con yodo radiactivo entre grupos de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo que recibieron 30 mCi o 100 mCi de yodo radiactivo para ablación del remanente tiroideo después de tiroidectomía total.

Se concluyó que una dosis baja es tan efectiva como una alta, de yodo radiactivo, para la ablación de remanente tiroideo después de la tiroidectomía total para cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo; además, la terapia con dosis bajas se asocia con una menor prevalencia de eventos adversos ⁽⁴⁾.

En 2018, Tang J et al. elaboraron una investigación en los Estados Unidos de tipo retrospectivo, en la cual usaron los datos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer. En el estudio, se buscó determinar si la terapia con I131 podría mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Se concluyó que la ablación con I131 debe recomendarse a pacientes con tumor > 2 cm y metástasis a distancia o a pacientes con tumor > 2 cm y uno de los siguientes factores de riesgo como la extensión extratiroidea macroscópica, edad >45 años, ganglios linfáticos y metástasis a distancia ⁽⁵⁾.

Ajit S et al., en 2013, realizaron una investigación experimental de tipo prospectivo, en la cual se seleccionaron 108 pacientes al azar de un grupo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides remitidos al departamento de Medicina Nuclear con indicación de terapia con yodo radiactivo. Los pacientes se dividieron en tres grupos aleatoriamente y se administró empíricamente dosis baja de 30, 50 o 75 mCi de I131; posteriormente, fueron controlados clínicamente y con análisis de tiroglobulina sérica y con exploraciones de cuerpo entero I 131 a intervalos de seis

meses durante 18 meses después del tratamiento. Resultó que no se encontraron diferencias significativas en los resultados obtenidos con 30, 50 o 75 mCi de I131 ⁽⁶⁾.

En 2018, Paillahueque G desarrolló una investigación en Chile de tipo prospectivo, en la cual se incluyó a pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que fueron atendidos en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de la universidad de Chile, los cuales recibieron tratamiento con I131 posterior a tiroidectomía total.

En dicho estudio, se valoró la aparición de efectos secundarios a corto y mediano plazo. Se concluyó que los síntomas secundarios más frecuentes a corto plazo fueron las náuseas, seguidos por el dolor cervical y disgeusia, mientras que los síntomas referidos a mediano plazo fueron la disgeusia, la xerostomía y la sialoadenitis. Además, existe concordancia entre la aparición de efectos secundarios con la actividad administrada de I131 ⁽⁷⁾.

Morales R et al., en 2015, elaboraron una investigación en Perú de tipo descriptiva, en la cual incluyeron a 37 pacientes que fueron referidos al centro de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para recibir tratamiento ablativo con I131, con el objetivo de reportar casos con riesgo intermedio y alto de recurrencia.

En dicho estudio, concluyeron que la edad promedio fue de 47 años con mayor preponderancia del sexo femenino, de los cuales se tuvo metástasis a distancia en 10 pacientes los que correspondieron a alto riesgo de recurrencia. De todos los pacientes estudiados, el 16% presentó captación pulmonar, el cual sigue siendo la localización más frecuente de metástasis por el cáncer diferenciado de tiroides, los cuales requieren un seguimiento más frecuente ⁽⁸⁾.

En 2015, Araujo LC et al. realizaron una investigación en Lima Perú de diseño experimental de tipo muestreo aleatorio simple, que incluyó una muestra conformada por 40 pacientes que iniciaron el estudio en el departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2013.

El estudio comparó la eficacia de dos dosis de radioyodo para la ablación del remanente tiroideo en el cáncer diferenciado de tiroides con metástasis ganglionar locorregional. Concluyeron que la eficacia de la ablación del remanente tiroideo usando dosis de 3700 MBq es similar a la de 5500MBq de I131 en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presentan metástasis loco regional ⁽⁹⁾.

Yaish I et al, en 2018, desarrollaron una investigación en Estados Unidos de tipo prospectivo, en la que incluyeron a 30 pacientes femeninas premenopáusicas entre los 18 a 45 años de edad con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides programados para someterse a tratamiento ablativo con I131.

El objetivo del estudio fue examinar la posibilidad de que el tratamiento con I131 sea perjudicial para la reserva ovárica mediante la medición prospectiva de la concentración de hormona anti-Müller (AMH) después del tratamiento con I131. Se concluyó que el tratamiento con I131 del cáncer diferenciado de tiroides tiene un efecto rápido y profundo en la reserva ovárica, con solo un potencial de recuperación parcial ⁽¹⁰⁾.

2.2 Bases teóricas

Epidemiología

El carcinoma diferenciado de tiroides es un tumor poco frecuente, representa alrededor del 3% de todos los cánceres en mujeres; el 1%, en varones y 1.4%, en niños y, según la OMS, es el 18º tumor que se encuentra con más frecuencia en ambos sexos, con mayor predominio en mujeres ⁽¹⁾.

Existen países como Japón, cuya relación es mucho mayor de 13 a 1. La incidencia anual varía en distintos países, de los cuales el más alto se encuentra en los Estados Unidos (10.5/100 000), en Europa (3.1/100 000 en varones y 9.3/100 000 en mujeres, con las tasas más elevadas en Islandia, Lituania, República Checa, Bielorrusia, Austria y Francia), en Australia y en Polinesia ⁽¹⁾.

En Lima Metropolitana, en el periodo 2010-2012, se diagnosticó 1994 nuevos casos de cáncer de tiroides que corresponde al 3.3% de todas las neoplasias malignas

con una tasa de incidencia estandarizada de 7 por 100 000 habitantes, 83% fueron mujeres, con una TEE de 11 por 100 000 y fue la cuarta neoplasia maligna más frecuente. Además, se registraron 214 muertos por dicha enfermedad durante el mismo periodo, y le correspondió una tasa de mortalidad de 0.8 por 100 000 habitantes. El cáncer de tiroides puede presentarse a cualquier edad, y la frecuencia más alta se presentó entre los 45 y 59 años⁽³⁾.

Histología

El cáncer de tiroides es considerado el tumor maligno más común desarrollado en los órganos endocrinos (> 92%) y representa alrededor del 1.5% de nuevos cánceres diagnosticados en Europa. Este mal está conformado por un conjunto de tumores que varían clínicamente, epidemiológicamente y en cuanto a pronóstico, aquellos tumores que se originan en las células foliculares de la tiroides se denominan carcinoma diferenciado de tiroides, que incluyen al carcinoma papilar, folicular y oncocítico o también denominados de células de Hürthle (>90%), aquellos que se originan en las células parafoliculares denominado carcinoma medular y los carcinomas anaplásicos o indiferenciados, cuyo origen también es las células foliculares⁽¹⁾.

Tabla 1. Clasificación del cáncer diferenciado de tiroides

1. Carcinoma papilar
A) Carcinoma papilar clásico (o puro)
B) Carcinoma papilar mixto:
a. Carcinoma papilar variante folicular
b. Carcinoma papilar variante células altas
c. Carcinoma papilar variante oxífila
d. Carcinoma papilar variante sólida
e. Carcinoma papilar variante esclerosante difusa
f. Carcinoma papilar variante células columnares
2. Carcinoma folicular
a. Carcinoma folicular con mínima invasión capsular
b. Carcinoma folicular con amplia invasión capsular
b. Carcinoma de células de Hürthle

Pitoia F. Carcinoma diferenciado de Tiroides. Primera parte. Separata.2014;22(2):3-25

En los últimos 50 años, se evidenció un cambio en la relación de estas dos variantes histológicas tanto papilar como folicular que tradicionalmente era de 2 a 1

respectivamente y, en la actualidad, llega a ser 4-6:11. Al parecer esta situación está vinculada con la disminución de la prevalencia de carcinoma folicular conforme se incrementaron las áreas yodo-suficientes, asociado probablemente a un incremento de carcinoma papilar en las áreas suficientes en yodo. Generalmente, casi en todos los casos, la diferencia que existe entre estos dos tipos histológicos no tiene casi ningún impacto en las conductas terapéuticas iniciales (cirugía, supresión de la TSH, tratamiento ablativo con I131) ⁽¹¹⁾.

El pronóstico del cáncer de tiroides es variable, para los carcinomas foliculares ampliamente invasivos tienden a desarrollar metástasis por vía hematogena, a diferencia de los carcinomas papilares, generalmente las variantes mixtas, se asocian con frecuencia a metástasis ganglionares y persistencia o recurrencia de la enfermedad ⁽¹¹⁾.

Factores de riesgo

El desarrollo del cáncer de tiroides conlleva los siguientes factores de riesgo, entre los cuales se encuentran la exposición a la radiación durante la infancia, que incluye los usos terapéuticos de la radiación, la precipitación radiactiva de las armas nucleares (por ejemplo, Nagasaki / Hiroshima, Japón) o accidentes en plantas energéticas (por ejemplo, Chernóbil) ⁽¹²⁾.

También, se reconoce como factor de riesgo la historia de cáncer de tiroides un familiar de primer grado (padre, madre, hermana o hijo) con cáncer de tiroides, incluso sin un síndrome hereditario conocido en la familia, aumenta el riesgo de cáncer de tiroides como por ejemplo poliposis adenomatosa familiar, complejo de Carney tipo I, síndrome de Werner o síndrome de Cowden, los cuales aumentan el riesgo que un nódulo tiroideo sea maligno ⁽¹²⁾.

Existen alteraciones moleculares asociadas a este cáncer, y son los principales oncogenes asociados dos grandes grupos moleculares en base a la mutación driver: BRAF V600E y RAS. Estas dos variantes presentan diferencias fenotípicas y condicionan diferentes pronósticos y sensibilidad a los tratamientos ⁽¹³⁾.

La edad es un factor pronóstico importante, ya que la mortalidad por cáncer de tiroides aumenta progresivamente con el avance de los años, con peor pronóstico en los pacientes sobre 45 años ⁽¹⁴⁾.

En un análisis multivariado, la positividad de la fluorodeoxiglucosa (FDG) fue el predictor más poderoso de muerte en una gran cohorte de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con captación significativa de la FDG tuvieron una supervivencia específica a la enfermedad inferior al 50% a tres años 10 desde el momento de la tomografía por emisión de positrones (PET) ⁽¹⁵⁾. Esto puede deberse en parte a que existe una menor avidéz de yodo radiactivo en cánceres papilares desdiferenciados, los cuales presentan mayor metabolismo de la FDG ⁽¹⁵⁾.

Varios estudios han demostrado un pobre pronóstico para subtipos específicos de cánceres papilares de tiroides, incluidas las variantes de células altas, insular, columnar, células de Hürthle y cáncer folicular de tiroides ⁽¹⁶⁾. Como resultado, los pacientes con estos tumores, generalmente, se manejan de forma más agresiva que aquellos con cáncer papilar común en la misma etapa ⁽¹⁶⁾.

Sospecha clínica, diagnóstico y estadificación preoperatoria

El cáncer de tiroides, generalmente, se presenta como un nódulo tiroideo, el cual se puede manifestar como un aumento de volumen cervical percibido por el paciente, como un hallazgo durante un examen físico de rutina o de manera incidental durante un procedimiento imagenológico. Los nódulos no palpables (incidentalomas) tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables del mismo tamaño ⁽¹⁷⁾.

Una historia de crecimiento nodular rápido, con fijación a los tejidos circundantes, presencia de adenopatías cervicales ipsilaterales, ronquera de nueva aparición o parálisis de las cuerdas vocales, deben hacer sospechar que un nódulo puede ser maligno ⁽¹⁷⁾.

En aquellos pacientes que tengan un nódulo sobre 10 mm o un nódulo de menor tamaño asociado a factores de riesgo o hallazgos que sugieran malignidad serán candidatos a punción-aspiración con aguja fina (PAAF) ⁽¹⁷⁾.

La BAAF es un procedimiento diagnóstico que permite estudiar el contenido de un nódulo o masa tiroidea. El sistema Bethesda se utiliza para expresar los resultados citológicos de las punciones, con el fin de lograr una mayor comprensión de los resultados y de esta forma tomar conductas apropiadas.

Tabla 2. Sistema Bethesda de informe citopatológico

Categoría diagnóstica	Descripción	Riesgo de malignidad%	Conducta
I	Insatisfactorios o no diagnosticados (quiste, muestra acelular, otros).		Repetir PAAF bajo control ecográfico
II	Benigno (nódulo folicular benigno; nódulo adenomatosoide, nódulo coloidal, etc., tiroiditis linfocitaria, Tiroiditis granulomatosa).	0-3	Seguimiento clínico
III	Atipia de significado indeterminado, lesión folicular de significado indeterminado.	5-15	Repetir PAAF
IV	Neoplasia folicular; sospecha de neoplasia folicular. Células de Hürthle.	15-30	Lobectomía quirúrgica
V	Sospecha de malignidad (sospecha de carcinoma papilar, medular; metastásico, linfoma).	60-75	Tiroidectomía casi total o lobectomía
VI	Maligno (carcinoma papilar; pobremente diferenciado, medular; anaplásico, de células escamosas, con rasgos mixtos, metástasis).	97-99	Tiroidectomía casi total

Roccatagliata G. et al. Utilización del Sistema Bethesda para punciones tiroideas: experiencia en el Hospital Británico. *Revista fronteras de medicina*. 2015;04:150-4.

En los casos que se decida cirugía, se debe realizar una estadificación preoperatoria, con los siguientes objetivos: definir tamaño y ubicación del tumor, multifocalidad y extensión peritiroidea, así como el compromiso ganglionar ipsi y contralateral, definiendo su localización ⁽¹⁷⁾.

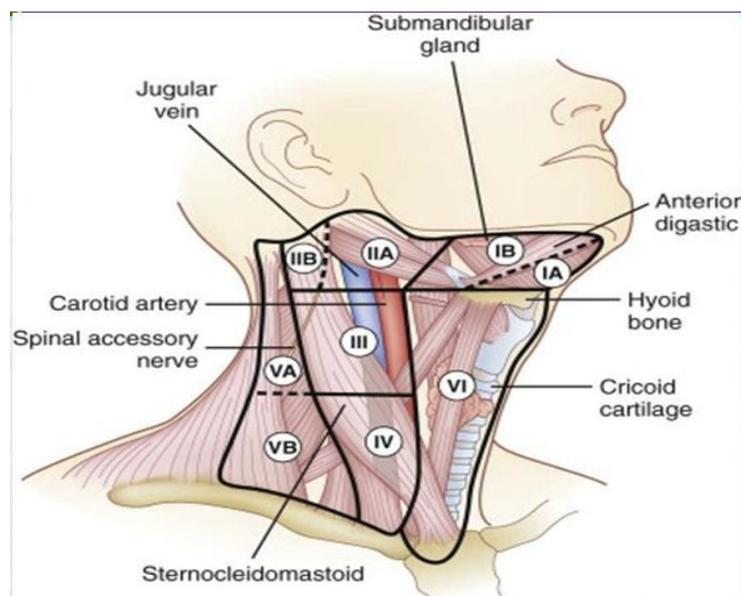


Figura 1. Grupos ganglionares cervicales

Además, se tiene que descartar la coexistencia de alguna patología cervical (glándulas salivales, paratiroides, conducto tirogloso, etc.) y la presencia de metástasis a estructuras colindantes (columna, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente) ⁽¹⁷⁾.

Para la estadificación preoperatoria, el método habitual a utilizar es la ecografía tiroidea. En los casos en el que se sospecha la presencia de órganos vecinos comprometidos debido a enfermedad extensa o de rápido crecimiento, se puede considerar el uso de la tomografía computarizada con contraste endovenoso o resonancia magnética ⁽¹⁷⁾.

En los pacientes que presenten compromiso de órganos vecinos o múltiples adenopatías cervicales (especialmente aquellos con evidencia histológica de carcinoma pobremente diferenciado o cáncer de células de Hürthle), se pueden considerar estudios preoperatorios con TC de tórax o una tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-FDG y, además, nasofibroscopía, broncoscopía y endoscopía digestiva alta ⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

Cirugía y estadificación posquirúrgica

La cirugía busca erradicar la enfermedad, entregar información para la estadificación del paciente (características histológicas del tumor, afectación ganglionar y compromiso de estructuras adyacentes), así como preparar para la ablación radiactiva y el monitoreo con tiroglobulina sérica.

El tipo de cirugía a elegir dependerá de las características del tumor y de los factores de riesgo de cada paciente ⁽¹⁷⁾.

Bethesda III: Manejo de forma individual, según factores de riesgo epidemiológicos, ecográficos y características del paciente. Entre las opciones quirúrgicas, se puede considerar tiroidectomía parcial o lobectomía ⁽¹⁷⁾.

Bethesda IV: El riesgo de malignidad va entre un 15% a 30%. Este rango está dado por la presencia de factores que aumentan el riesgo, como son gran tamaño tumoral (mayor de 4 cm), características atípicas (por ejemplo, el pleomorfismo celular), antecedentes familiares de cáncer de tiroides o antecedentes personales de exposición a la radiación; en ellos, se recomienda tiroidectomía total ⁽¹⁷⁾.

Bethesda V y VI: Se sugiere tiroidectomía total en los pacientes con un tumor mayor de 1 cm, nódulos tiroideos contralaterales, presencia de metástasis regional o a distancia, historia personal de radioterapia en cabeza y cuello o tiene antecedentes familiares de primer grado de cáncer de tiroides. La edad (mayor a 45 años) también puede ser un criterio para recomendar la tiroidectomía total, incluso con tumores menores a 1 – 1.5 cm, debido al aumento de las tasas de recurrencia en este grupo etario.

En pacientes con tumores pequeños, carcinomas papilares intratiroideos (menores de 1 cm), de bajo riesgo, unifocales y sin historia de irradiación o sin evidencia clínica de metástasis linfáticas, se puede considerar la lobectomía tiroidea. Con respecto a la disección de los linfonodos regionales, se recomienda resección

lateral cervical en pacientes con adenopatías cervicales confirmadas por biopsia. La disección del compartimento en bloque es preferible por sobre la resección aislada de adenopatías ⁽¹⁷⁾.

Con la cirugía, se establece la histología del cáncer de tiroides. Clásicamente, se han reconocido cuatro grandes tipos histológicos y sus frecuencias: carcinoma papilar (80%), folicular (13%), medular (3-4%) y anaplásico/indiferenciado (1-2%) ⁽¹⁷⁾.

En 2017, se publicó la 4.^a edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tiene cambios significativos. Las principales modificaciones se observan en las neoplasias derivadas de los folículos. En la clasificación actual, se introduce un tumor del tipo borderline. El carcinoma papilar comprende 15 variantes, que incluye una nueva variante histológica: hobnail variant.

Los carcinomas foliculares se subdividen en tres grupos: mínimamente invasivo (solo invasión de la cápsula), angioinvasivo encapsulado y ampliamente invasivo.

Los tumores de células de Hürthle (adenoma/carcinoma de células de Hürthle) se clasifican como entidades separadas, ya que son diferentes de los adenomas/carcinomas foliculares en sus perfiles clínicos, patológicos y moleculares.

El carcinoma anaplásico y el carcinoma de células escamosas son las dos entidades más agresivas del grupo. En general, la nueva clasificación incorpora los nuevos conocimientos sobre la patología, el comportamiento clínico y la genética de los tumores tiroideos, que son importantes para el tratamiento de los pacientes con estos tumores ⁽¹⁸⁾.

Tabla 3. Clasificación de tumores tiroideos no medulares (versión modificada de la OMS)

I. Epithelial Tumors	II. Nonepithelial Tumors
<i>Follicular cell neoplasms</i>	<i>Paraganglioma</i>
Benign follicular tumors	<i>Peripheral nerve sheath tumors</i>
Follicular adenoma	Schwannoma
Hyalinizing trabecular tumor	Malignant peripheral nerve sheath tumor
Hürthle cell adenoma	<i>Vascular tumors</i>
Borderline follicular tumors/encapsulated or well-circumscribed follicular-patterned tumors with well-developed or equivocal nuclear features of papillary thyroid carcinoma	Hemangioma, lymphangioma
FT-UMP	Angiosarcoma
WDT-UMP	<i>Smooth muscle tumors</i>
NIFTP	Leiomyoma
Carcinoma	Leiomyosarcoma
Papillary carcinoma	<i>Solitary fibrous tumor</i>
Follicular carcinoma	<i>Histiocytic tumors</i>
Hürthle carcinoma	Langerhans cell histiocytosis
Poorly differentiated carcinoma	Rosai-Dorfman disease
Anaplastic (undifferentiated) carcinoma	Follicular dendritic cell sarcoma
Squamous cell carcinoma.	<i>Lymphoma</i>
<i>Other epithelial tumors</i>	<i>Teratoma</i>
Salivary gland-type carcinomas	III. Secondary Tumors
Mucoepidermoid carcinoma	
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	
Mucinous carcinoma	
Thymic tumors	
Ectopic thymoma	
Intrathyroid epithelial thymoma/CASTLE	
Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation	

Tabla 4. Variantes del carcinoma papilar de tiroides

Variant	Biological Aggressiveness/Prognosis*
1. Conventional/classic	—
2. Papillary microcarcinoma	Low/more favorable
3. Encapsulated	Low/more favorable
4. Follicular	Same/similar
5. Diffuse sclerosing	High/similar
6. Tall cell	High/less favorable
7. Columnar cell	Variable/variable
8. Cribriform-morular	No definite information available
9. Hobnail	High/less favorable
10. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/fasciitis-like stroma	No definite information available
11. Solid/trabecular variant	High/variable
12. Oncocytic	No definite information available
13. Spindle cell	No definite information available
14. Clear cell variant	No definite information available
15. Warthin like variant	Same/similar

*When compared with conventional/classic papillary thyroid carcinoma.

Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. AJSP: Reviews & Reports 2017, 22(4), 209-216

La estadificación posoperatoria es importante para el manejo del cáncer diferenciado de tiroides, porque estima el riesgo de mortalidad y recurrencia en cada paciente, determinar la indicación de la terapia con yodo radiactivo y definir el seguimiento.

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer de tiroides es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tabla 5. Clasificación 2017 TNM del comité conjunto americano sobre el cáncer y la unión para el control internacional del cáncer para el cáncer diferenciado de tiroides

T: primary tumor

Tx	Non localized primary tumor
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm ^a
T1a	Tumor ≤ 1 cm ^a
T1b	Tumor >1 cm and ≤ 2 cm
T2	Tumor >2 cm and ≤ 4 cm ^a
T3	Tumor >4 cm ^a or extension to adjacent muscles
T3a	Tumor >4 cm ^a limited to the thyroid glands
T3b	Tumor of any size with extension to adjacent muscles
T4	Tumor of any size with extrathyroid extension
T4a	Tumor of any size with recurrent extension to subcutaneous tissue, larynx, trachea, esophagus or nerve
T4b	Tumor of any size with invasion of the prevertebral fascia, carotid or mediastinic vessels

N: regional lymph nodes

Nx	Non localized lymph nodes
N0	No evidence of lymph nodes
N0a	One or more with benign cytology or histology
N0b	No radiological or clinical evidence
N1	Metastatic lymph nodes
N1a	Uni- or bilateral metastasis at level VI or VII
N1b	Uni, bilateral or contralateral metastasis at level I, II, III, IV or V or at a retropharyngeal level

M: distant metastasis

M0	No metastasis
M1	Distant metastasis

Tabla 6. Estadios clínicos

Staging according to age <55 or ≥55 years				
Age	T	N	M	Stage
<55 years	Any T	Any N	M0	I
<55 years	Any T	Any N	M1	II
≥55 years	T1	N0/Nx	M0	I
≥55 years	T1	N1	M0	II
≥55 years	T2	N0/Nx	M0	I
≥55 years	T2	N1	M0	II
≥55 years	T3a/T3b	Any N	M0	II
≥55 years	T4a	Any N	M0	III
≥55 years	T4b	Any N	M0	IVA
≥55 years	Any T	Any N	M1	IVB

M.Estorch, M.Mitjavilla, M.A.Muros, et al. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.
2019;38(3):195203

Sin embargo, la clasificación TNM no predice la probabilidad de recurrencia adecuadamente, por lo que se han diseñado diversas clasificaciones de riesgo de recidiva, que consideran características clínicas e histológicas.

Riesgo de persistencia / recurrencia de acuerdo a la Sociedad Americana de Tiroides (ATA).

Tabla 7. Estratificación del riesgo de persistencia/recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides conforme al ATA 2015

Low risk

Papillary thyroid cancer including all the following characteristics:

- No local or distant metastasis.
- Macroscopic resection of all the tumor.
- No local invasion.
- Not presenting aggressive histology (tall, columnar, Hürthle cells, etc.).
- No vascular invasion.
- No ¹³¹I uptake outside the thyroid bed.
- N0 or ≤5 N1 micrometastasis (<0.2 cm³)

Follicular thyroid cancer encapsulated papillary variant.

Well differentiated follicular thyroid cancer with invasion of the capsule or minimal vascular invasion (<4 foci).

Uni or multifocal papillary microcarcinoma, including BRAF V600E mutation.

Intermediate risk

Thyroid cancer with at least one of the following characteristics:

- Microscopic invasion of perithyroid soft tissue.
- Metastatic regional lymph nodes or ¹³¹I uptake in the post ablative treatment scan.
- Tumor with aggressive histology (tall, columnar, Hürthle cells, etc.) or vascular invasion.
- N1 clinical manifestations or >5 N, with all the nodes being <3 cm³
- Multifocal papillary microcarcinoma with extrathyroid extension and BRAF V600E mutation.

High risk

Thyroid cancer with any of the following characteristics:

- Macroscopic tumoral invasion
- Incomplete resection
- Distant metastasis
- Postsurgical plasma Tg levels suggestive of distant metastasis.
- Pathological N1 ≥3 cm³
- Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (>4 foci).

M.Estorch, M.Mitjavilla, M.A.Muros, et al. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2019;38(3):195-203

Terapia con yodo radiactivo

El tejido tiroideo tiene la capacidad de captar el yodo desde la sangre gracias al transportador de yodo Na/I symporter (NIS), con el objeto de conseguir el sustrato necesario para sintetizar las hormonas tiroideas. Al igual que el yodo, el I131 utiliza este transportador para ingresar a las células foliculares tiroideas y ejercer su efecto (19).

a) Bases físicas y biológicas

La terapia con I131 se ha utilizado desde la década de los cuarenta. Sus ventajas incluyen: buena tolerabilidad, facilidad de aplicación, seguridad y eficacia terapéutica. Actualmente, el radioyodo está disponible como yoduro de sodio en

cápsulas, solución para la administración oral y para administración endovenosa. El yodo es absorbido por las células foliculares tiroideas y su retención depende de la actividad metabólica de las células y cantidad de tejido remanente. En términos generales, aproximadamente el 30% del yodo es captado por la glándula tiroides y el 70% se excreta directamente por la orina. El isótopo radiactivo ¹³¹I emite simultáneamente dos tipos de radiación: radiación beta utilizada para el tratamiento y gamma utilizada para el diagnóstico ⁽²⁰⁾.

Tabla 8. Propiedades físicas del yodo 131

Type of radiation emitted	Energy	Percentage
Beta minus (electrons)	248 keV	2.1
	334 keV	7.4
	606 keV	89.3
	812 keV	0.7
Gamma	723 keV	1.8
	637 keV	7.3
	364 keV	81.2
	284 keV	6.1
	80 keV	2.6

Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012 ;15(2):120-3.

La vida media física (T_f) del I-131 es 8.04 días. Respecto a los organismos vivos, debe tenerse en cuenta que la vida media biológica (T_b) del yodo en la glándula tiroides normal es de aproximadamente 120 días. Por lo tanto, de acuerdo con la fórmula:

$$T_e = \frac{T_f \cdot T_b}{T_f + T_b}$$

La vida media efectiva (T_e) de yodo en el cuerpo vivo es de aproximadamente 7,6 días. La penetración de electrones en un tejido depende de la energía del electrón y la densidad del tejido, por lo que es característica para cada isótopo radiactivo. Para el ¹³¹I, la penetración de electrones en el tejido blando es de aproximadamente 1 mm ⁽²⁰⁾.

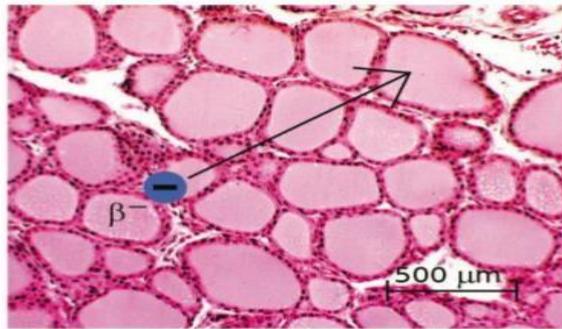


Figura 2. Penetración del electrón β^- en la tiroides

Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012;15(2):120-3.

La transferencia lineal de energía (TLE) es una medida de energía transferida al material, a medida que una partícula ionizante viaja a través de él. La efectividad del daño biológico causado por la radiación corpuscular depende del valor de TLE. Para los electrones emitidos por ^{131}I , la TLE es aproximadamente $0.25 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

Debido a la penetración de partículas beta en el tejido, el efecto dañino se restringe a las células tiroideas. Las células adyacentes no están expuestas a radiación significativa. La biodistribución normal de yodo incluye: glándulas salivales, estómago, intestinos, tracto urinario incluyendo la vejiga, los cuales también se pueden ver afectados por el paso del yodo radiactivo ⁽²⁰⁾.

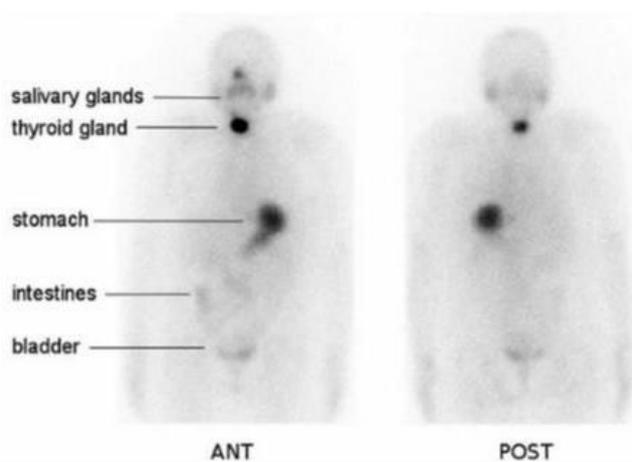


Figura 3. Captación fisiológica del I-131

Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012 ;15(2):120-3

La emisión de rayos gamma de alta energía también contribuye a la dosis en todo el cuerpo, así como a la exposición al personal de salud. La interacción de la radiación ionizante con la materia viva tiene lugar en tres fases sucesivas ⁽²⁰⁾:

Fase física: La radiación causa ionización o excitación de las células, que a su vez conduce a la ruptura de enlaces químicos. Como resultado, se forman radicales libres que ionizan aún más la célula, se produce un daño directo a las proteínas, el ADN y otros componentes de la célula ⁽²⁰⁾.

Fase química: Los radicales libres y otros productos de la radiación reaccionan con los componentes celulares ⁽²⁰⁾.

Fase biológica: las células tienen sus propios mecanismos para controlar y reparar el ADN. La fase biológica comienza con las reacciones enzimáticas, que tienen como objetivo reparar el daño químico en la célula. Estas reacciones pueden durar segundos, días o semanas. El daño que es imposible de reparar o se repara incorrectamente causa la muerte celular ⁽²⁰⁾.

La muerte celular, generalmente, es causada por la reparación incorrecta o nula del ADN. Como resultado de los cambios en la cadena de ADN, al intentar activar la mitosis, se produce la llamada muerte celular reproductiva. Además, muchas células sanas y malignas sufren apoptosis inducida por radiación. Los efectos no letales incluyen daño genético (mutaciones) y función alterada de las enzimas que normalmente no conducen a la muerte celular ⁽²⁰⁾.

b) Dosimetría

La dosis absorbida en sangre no debe exceder 2Gy con el objetivo de disminuir la probabilidad de mielotoxicidad ⁽²²⁾. Teóricamente, la dosis se excede con 3.7 – 11.1 GBq de ¹³¹I; sin embargo, hay publicaciones en que no se sobrepasa el límite de 2Gy en sangre con actividades de hasta 7.4 GBq ⁽²¹⁾. Pacientes que reciben más de 18.5 – 22.2 GBq de dosis acumulativa, deben ser informados del aumento de riesgo y mayor probabilidad de desarrollar leucemia y tumores sólidos en el futuro.

Tabla 9. Dosis de radiación absorbida del I-131 (NaI)

Organ	mGy/MBq	rad/m
Assuming no thyroid uptake (athyrotic)		
Bladder wall	0.610	2.3
Lower colon wall	0.043	0.16
Kidneys	0.065	0.24
Ovaries	0.042	0.16
Testes	0.037	0.14
Stomach	0.034	0.13
Assuming 55% thyroid uptake and 20-g gland (hyperthyroid)		
Thyroid	790	2.92
Bladder wall	0.290	1.1
Breast	0.091	0.34
Upper colon wall	0.058	0.21
Ovaries	0.041	0.15
Testes	0.026	0.10

Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. J Nucl Med. 2012 Oct;53(10):1633-51.

c) Objetivos del tratamiento

El I131 se administra después de la tiroidectomía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con los siguientes objetivos:

1. Ablación remanente: Destruir cualquier resto de tejido tiroideo normal remanente después de la tiroidectomía total, para mejorar la especificidad de las mediciones de la tiroglobulina sérica como marcador tumoral, aumentar la especificidad del rastreo sistémico para la detección de enfermedad recurrente o metastásica al eliminar la absorción por tejido residual normal y minimizar el riesgo de desarrollo de cánceres papilares de tiroides de novo en pacientes en riesgo (por ejemplo en pacientes con antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, síndromes de predisposición genética, etc.)⁽¹⁴⁾.

2. Terapia adyuvante: Tiene la finalidad de mejorar la supervivencia libre de enfermedad, destruyendo teóricamente la enfermedad residual sospechosa, pero no probada, especialmente en pacientes con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

3. Tratamiento de la enfermedad conocida persistente o metastásica: Destinado a mejorar la supervivencia global y específica libre de enfermedad, mediante el tratamiento de la enfermedad persistente en pacientes de mayor riesgo, o que la enfermedad que no es susceptible de tratamiento quirúrgico ⁽¹⁴⁾.

d) Indicaciones

La decisión de administrar yodo radiactivo, después de la tiroidectomía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, se basa en las características clínico patológicas ⁽¹⁴⁾. Para facilitar la determinación de su uso, se han diseñado distintas clasificaciones, una de ellas es la clasificación de riesgo de recurrencia de la American Thyroid Association (ATA) que ya se mencionó previamente:

Bajo riesgo: En estos pacientes no se recomienda administrar de manera rutinaria yodo radiactivo. Esto incluye pacientes con: o cáncer unifocal menor de 1 cm sin otras características de alto riesgo (sin metástasis a distancia, invasión vascular, extensión extratiroidea macroscópica, subtipos histológicos agresivos), incluso en presencia de metástasis ganglionares regionales de pequeño volumen (menos de cinco ganglios linfáticos que midan menos de 2 mm) o cáncer multifocal, cuando todos los focos son menores de 1 cm y no hay otras características de alto riesgo o cáncer intratiroideo en el rango de 1 a 4 cm, sin otras características de alto riesgo ⁽¹⁴⁾.

Las características específicas del tumor y del paciente pueden justificar la ablación con yodo radiactivo en sujetos seleccionados de bajo riesgo; en ellos, se recomienda actividad de 1,11 GBq de I131 ⁽¹⁴⁾.

Riesgo intermedio: Incluye a los pacientes con invasión microscópica del tejido blando peritiroideo, metástasis ganglionares cervicales, compromiso extratiroideo u otras características de mayor riesgo (invasión vascular, subtipos histológicos agresivos) y cuando la combinación de edad, tamaño tumoral o multifocalidad, compromiso de los ganglios linfáticos e histología predice alto riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de tiroides. En ellos, se recomienda actividad sobre la indicada para ablación (1.11 GBq) hasta una actividad de 5.55 GBq de I131 ⁽¹⁴⁾.

Alto riesgo: Se incluye principalmente a los pacientes con invasión tumoral macroscópica y/o resección incompleta del tumor con enfermedad residual macroscópica, metástasis a distancia o su sospecha por altos niveles de tiroglobulina sérica; en estos casos, se utilizan actividades entre 3.7 a 7.4 GBq de radioyodo. Micrometástasis pulmonares: 3.7 – 7.4 GBq (3.7 – 5.55 GBq en pacientes \geq 70 años). Metástasis óseas: 3.7 - 7.4 GBq. En el seguimiento a largo plazo, niveles de tiroglobulina sérica mayor de 10 ng/ml o anticuerpos anti tiroglobulina crecientes con imágenes negativas: 3.7 - 7.4 GBq ⁽¹⁴⁾.

e) Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento ablativo con I131 son el embarazo y la lactancia. Desde las 10 - 12 semanas el tejido tiroideo del feto es funcional y podría destruirse por el uso del I131, lo que daría lugar a cretinismo. Por tanto, el yodo 131 sólo se administra previa prueba de embarazo negativa 72 horas antes de la administración del tratamiento o si la posibilidad de embarazo queda excluida por un historial de esterilización quirúrgica en la paciente.

Además, se debe recomendar anticoncepción por al menos 6 a 12 meses posterior a la terapia ⁽¹⁴⁾.

Existe aumento en la actividad del transportador NIS en el tejido mamario estrogenizado, lo que resulta en la absorción del yodo radiactivo por parte de las mamas. Debido a esto, la lactancia debe suspenderse idealmente entre seis y ocho semanas antes de la terapia con I131 para reducir la absorción de yodo radiactivo por el tejido mamario y no debe reiniciarse por ese hijo ⁽¹⁴⁾.

Las contraindicaciones relativas son depresión de la médula ósea, restricción de la función pulmonar en pacientes con metástasis pulmonares, hipofunción de glándulas salivales y presencia de síntomas o daño neurológico cuando la inflamación o edema local por I131 en las metástasis pueda generar efectos compresivos severos ⁽¹⁴⁾.

f) Preparación del paciente

La captación de yodo radiactivo por las células tiroideas depende de la estimulación adecuada de la TSH, así como de la disminución de la ingesta y exposición a yodo (17).

Para aumentar los niveles de TSH existen dos métodos: a) Suspensión de hormona tiroidea 3 o 4 semanas antes del tratamiento con yodo radiactivo para lograr una concentración sérica de TSH sobre 30 mU/L. b) Administración de TSH humana recombinante (rhTSH) antes de realizar el tratamiento con ¹³¹I.

Con este método, el paciente continúa con su dosis habitual de T4. La rhTSH se administra por inyección intramuscular (0.9 mg) en dos días consecutivos, seguido de la administración de yodo radiactivo el día después de la segunda inyección; es decir, al tercer día (17).

Se debe realizar una dieta baja en yodo durante 7 a 10 días antes y 1 o 2 días después de que se administre ¹³¹I. Además, el contraste intravenoso utilizado para las tomografías computarizadas contiene una gran carga de yodo y puede interferir con el tratamiento con yodo radioactivo; así como los medicamentos yodados o adjuntos en la siguiente tabla, los cuales se deben suspender previo a la terapia (14).

Tabla 10: Factores que influyen en la captación tiroidea de yodo, de radiofármacos análogos de yodo y el tiempo de retirada respectivo

Iodinated substances	Withdraw
Amiodarone	3 to 6 months
Intravenous contrast agents	1 to 2 months
Iodine-containing medicines and preparations	4 weeks
Iodine-containing antiseptics	4 weeks
Iodine solution (Lugol's or SSKI)	4 to 6 weeks
Oil-based-iodinated contrast agents	3 to 6 months
Kelp	4 weeks
Thyroid medications	Withdraw
Levothyroxine (LT4)	4 weeks
Liothyronine (LT3)	2 weeks
Anti-thyroid drugs (methimazole, carbimazole, PTU)	3 to 7 days
Perchlorate	1 week

Giovanella L, Avram A, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 July

En casos necesarios, considerar diferir el inicio de I131 hasta demostrar niveles de yoduria < 50 mcg/24 h.

No se recomienda el uso de exploración sistémica diagnóstica preterapia, ya que el efecto de la dosis produce *stunning* del remanente tiroideo y de las metástasis a distancia. *Stunning* (aturdimiento o atontamiento celular) es la reducción de la captación de radioyodo inducido por dosis diagnóstica preterapia ⁽¹⁴⁾.

g) Administración y aislamiento radiactivo

El radioyodo se puede administrar de forma oral, como yoduro de sodio, en cápsulas o solución; y, en casos complejos (como pacientes portadores de gastrostomía, traqueotomía), por vía endovenosa. Debe ser efectuada por un personal de salud calificado ⁽¹⁷⁾.

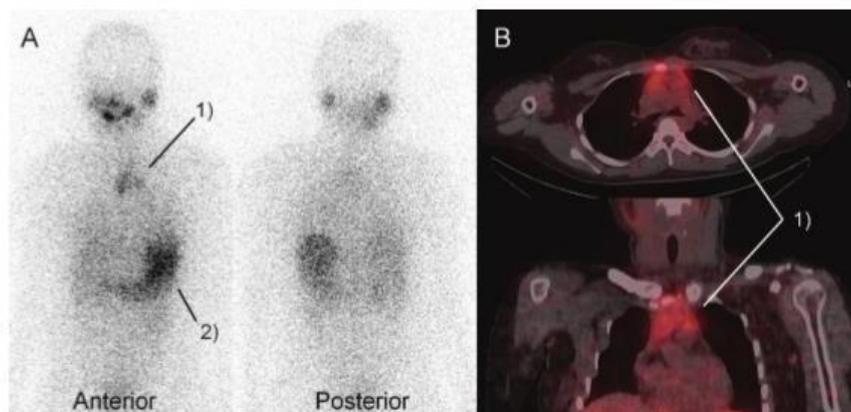
El aislamiento radiactivo se realiza en todos los pacientes posterior a la administración del radioyodo, por aproximadamente 7 a 10 días, hasta lograr tasa de exposición a 1 metro de 0,25 mR/hr o menor. Este aislamiento se realiza de forma ambulatoria en la mayoría de los casos, excepto en pacientes de alto riesgo, con comorbilidades importantes (cardiopatías, genopatías, edad avanzada e insuficiencia renal crónica en diálisis) o que reciban actividad sobre 1.11 GBq (30 mCi) de I131, en los cuales se realiza aislamiento hospitalizado, en una habitación que cumpla con las medidas de radio protección ⁽¹⁷⁾.

h) Exploración sistémica post terapia

La captación tumoral del tratamiento de yodo radiactivo se debe confirmar realizando un rastreo sistémico dos a 10 días después de la radiyodoterapia, imagen que también será de utilidad para buscar metástasis cervicales o a distancia ⁽¹⁷⁾.

Se utiliza una gammacámara con colimador de alta energía y alta resolución para adquirir imágenes planares de cuerpo entero AP-PA y de la región cervical AP y lateral. En casos complejos, se puede realizar SPECT/CT para mejorar la

localización de los focos de captación de radioyodo identificados en las imágenes planares ⁽²³⁾.



Physiologic uptake of radioiodine in the thymus and stomach; A - planar scintigraphy, B - SPECT/CT. An arrowhead-shaped radioiodine uptake in upper mediastinum is noted in a 16 year-old female (A, 1). SPECT/CT revealed it as physiologic uptake in the thymus (B, 1). The pattern of thymic uptake is either a diffuse or a dumbbell shape, and tends to become more evident in younger patients. A saclike radioiodine uptake in left upper abdomen, which indicates physiologic radioiodine uptake in the stomach, is also noted (A, 2).

Figura 4. Captación fisiológica de I-131 en timo y estomago

Oh J-R, Ahn B-C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;2(3):362-385.

i) Efectos secundarios

El objetivo del tratamiento con I131 es la destrucción del tejido remanente tiroideo, sin embargo, es posible provocar también efectos indeseables en otros órganos. Estos efectos secundarios de la terapia son dependientes habitualmente de la actividad de I131 y se pueden categorizar según su tiempo de aparición después de la terapia.

Es así como los podemos dividir en efectos a corto plazo (hasta 10 días después de la terapia), mediano plazo (entre 10 días hasta un año posterior a la terapia) y a largo plazo (un año después de la terapia) ⁽²⁴⁾.

Tabla 11. Efectos secundarios tempranos de la terapia con I-131 (día de la terapia hasta los días posteriores a la terapia)

Salivary
Acute sialoadenitis
Xerostomia
Nasal
Abnormalities in smell
Epistaxis
Thyroid
Thyroiditis
Gastroenteritis
Ageusia
Nausea
Vomiting
Stomatitis and/or ulcers

Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1381-91.

Tabla 12. Efectos secundarios intermedios de la terapia con I-131 (día 10 posterior a la terapia hasta los doce meses)

Salivary
Chronic sialoadenitis
Xerostomia
Salivary duct obstruction
Eye
Xerophthalmia
Epiphoria
Conjunctivitis
Vocal cords
Recurrent laryngeal nerve injury (very rare)
Parathyroid
Hypoparathyroidism (very rare)
Gastrointestinal
Ageusia
Abnormalities in smell
Pulmonary
Acute radiation pneumonitis (very rare when guidelines followed)
Pulmonary fibrosis (very rare when guidelines followed)
Genital
Transient decreased ovarian or testicular function
Hematopoietic
Neutropenia
Low platelet count
Anemia

Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1381-91.

Tabla 13: Efectos secundarios tardios de la terapia con I-131 (después de un año posterior a la terapia)

Salivary
Chronic sialoadenitis
Xerostomia
Salivary duct obstruction
Eye/nasolacrimal
Xerophthalmia
Epiphoria
Conjunctivitis
Genital
Infertility
Pulmonary
Pulmonary fibrosis
Bone marrow
Aplasia
Second primary malignancies

Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1381-91.

Los efectos a corto plazo en general son bien tolerados y autolimitados:

- Las náuseas pueden ocurrir hasta en el 67% de los casos, y con bastante menor frecuencia vómitos, que se controlan con el uso de antieméticos y eventualmente corticoides. La gastritis ocurre en aproximadamente un 30% y es transitoria; para ello, se puede utilizar bloqueadores de la bomba de protones ⁽²⁴⁾.

- En las glándulas salivales puede ocurrir sialoadenitis entre un 10% hasta 67%, que puede ocasionar xerostomía (incidencia del 2% al 55%) y con ello problemas significativos de la higiene oral, aumentando la incidencia de caries dental y candidiasis ⁽²⁴⁾. La obstrucción del conducto de Stenson y Warthon puede ocurrir debido a la inflamación del conducto, con fibrosis y estrechamiento, asociado saliva más espesa que produce su obstrucción; clínicamente se presenta con aumento de volumen repentino de la glándula y dolor intenso. Las recomendaciones para evitar estos efectos incluyen abundante hidratación y uso de jugo de limón / caramelos ácidos; sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de este último punto ⁽¹⁴⁾. Un estudio indicó que los caramelos ácidos en realidad pueden aumentar el daño de la glándula salival cuando se administran una hora después de la terapia con yodo radiactivo, en comparación con su uso hasta 24 horas después de la terapia. Otro estudio mostró que el uso temprano y las dosis

múltiples de jugo de limón disminuyeron transitoriamente la exposición a la radiación de las glándulas parótidas ⁽²⁵⁾, por lo que el papel de los secretagogos para prevenir el daño de las glándulas salivales sigue siendo inciertos.

- Inflamación de las glándulas lacrimales, que pueden resultar en xeroftalmia, obstrucción del conducto lacrimal con epifora, y conjuntivitis; lo cual puede ocurrir hasta en un 33% ⁽²⁵⁾.

- Cambios transitorios y autolimitados del gusto y olfato pueden ocurrir entre el 2% al 58% posterior a la terapia; es de inicio precoz a las 24 horas. Si bien la ageusia es transitoria, puede durar de cuatro semanas a un año en hasta el 37% de los pacientes ⁽²⁴⁾.

- También puede ocurrir tiroiditis actínica del remanente o metástasis (entre 10% a 20%) dependiendo de la cantidad de tejido involucrado. Clínicamente, se manifiesta con aumento de volumen y dolor cervical. Puede requerir uso de antiinflamatorios no esferoidales ⁽²⁶⁾.

- Se ha descrito en menor frecuencia mucositis bucal, de fosas nasales o conjuntivas. Puede requerir uso de tratamiento tópico. Dentro de los posibles efectos secundarios a mediano y largo plazo, se encuentran:

- Depresión de médula ósea, que puede ocurrir con actividades superiores a 5.55 GBq de ¹³¹I y es frecuentemente transitoria ⁽²⁴⁾.

- Sialoadenitis crónica con xerostomía, anormalidades del gusto y olfato, ocurren en 10 a 20%, más frecuentemente después de múltiples tratamientos con radioyodo ⁽²⁴⁾.

- Neoplasia secundaria tras altas dosis acumulativas de ¹³¹I han sido esporádicamente reportadas, sin embargo, su frecuencia es muy baja (menor al 1%). Periodo de latencia mayor o igual a cinco años. Más frecuentemente observado con actividad acumulada sobre 20 - 30 GBq ⁽²⁴⁾.

- Fibrosis pulmonar actínica en menos del 1% de los pacientes con metástasis pulmonares. Afecta a los pacientes con lesiones pulmonares difusas, ávidas de yodo, que reciben múltiples tratamientos con ¹³¹I en poco tiempo, que son tratados con altas actividades o ambos ⁽²⁴⁾.

- Alteración de la función gonadal y fertilidad, con oligospermia y disminución de la función ovárica transitoria; sin embargo, la infertilidad persistente es rara, excepto después de actividades de ¹³¹I elevadas. Se sugiere congelación espermática en hombres que se esperan administraciones repetidas de radiyodoterapia ⁽²⁴⁾.

- Xeroftalmia es raro, hasta 16%. Puede ser crónico ⁽²⁴⁾.

Seguimiento

Una vez realizado el tratamiento quirúrgico y con yodo ¹³¹I, el paciente llevará seguimiento de su patología por endocrinología.

En los pacientes con alto riesgo de recidiva, se debe conseguir supresión de la TSH (< 0.1 mU/L), mientras que, para los pacientes de bajo riesgo, se busca la mantención de la TSH en el límite normal bajo (0.1-0.5 mU/L) ⁽⁷⁾.

Además, se debe realizar seguimiento periódico con tiroglobulina sérica, anticuerpos antitiroglobulina y ecografía cervical (considerar que los anticuerpos anti tiroglobulinas disminuyen falsamente los niveles de tiroglobulina) ⁽⁷⁾.

También se debe considerar la realización de una exploración sistémica 6 a 12 meses posterior a la radiyodoterapia, en pacientes con riesgo intermedio o alto de recidiva, la cual debe ser realizada con baja actividad de ¹³¹I.

En pacientes que presenten tiroglobulinas positivas (>10ng/ml) con exploración sistémica diagnóstica negativa o ecografía tiroidea negativa, se recomienda derivar para realizar PET/CT con ¹⁸F-FDG, en búsqueda de enfermedad no identificada en las imágenes. Considerar que, a mayor nivel de tiroglobulinas, mayor es la sensibilidad del PET/CT ⁽⁷⁾.

2.3 Definición de términos básicos

Yodo 131 (I131): Solución que en medicina se aplica para la obtención de imágenes de la función tiroidea; terapias de cáncer tiroideo; adenoma tóxico, hipertiroidismo y enfermedad de Basedow ⁽²⁷⁾.

2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG): Se trata de un análogo de la glucosa, que es usado como trazador para evaluar el metabolismo de esta, el cual se acumulará en sitios específicos en los cuales exista un alto consumo de glucosa, fijándose en tejidos con alta actividad metabólica, como ejemplo en tumores ⁽²⁷⁾.

Tomografía por emisión de positrones (PET): Técnica de imagen tridimensional que proporciona información a nivel metabólico, bioquímico y molecular sobre el funcionamiento de los órganos y tejidos del organismo. Esta tecnología se ha convertido en la metodología de diagnóstico más avanzada y precisa en oncología, cardiología y neurología; eso uno de los radioisótopos de mayor interés el Flúor 18, que se desintegra por emisión de positrones que son fácilmente detectados por el PET ⁽²⁷⁾.

Unidad Grey (Gy): Unidad de la dosis absorbida en el Sistema Internacional de Unidades; es igual a un julio por kilogramo (J/kg) ⁽²⁷⁾.

Unidad Becquerelio (Bq): Unidad de la actividad, de una cierta cantidad de material radiactivo que sufre una desintegración atómica espontánea cada segundo ⁽²⁷⁾.

Unidad Curie (Ci): Antigua unidad de actividad, no perteneciente al Sistema Internacional de Unidades, que ha sido sustituida por el becquerel (Bq) y cuya equivalencia es: 1 Ci = 3,7 E+10 Bq ⁽²⁷⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H0: Dosis mínimas de 30 a 45 mCi, no serán tan efectivas como las dosis altas de I131, en el tratamiento ablativo del cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo.

H1: Dosis mínimas de 30 a 45 mCi; serán tan efectivas como las dosis altas de I131, en el tratamiento ablativo del cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo.

La frecuencia de la aparición y la duración de los efectos secundarios dependerán de la actividad administrada de I131.

Si la dosis de I131 es mayor, entonces la frecuencia de la aparición y frecuencia de los efectos secundarios aumentará.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su Naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Dosis de I131	Actividad de I131 administrada para Terapia ablativa del Cáncer diferenciado de tiroides	Cualitativa	Actividad de I131 en GBq - mCi	Nominal	Baja: 1,11 GBq (30mCi) hasta 1,66 GBq (45 mCi). Alta: >1,66 GBq (45 mCi)	Historia clínica
Eficacia del tratamiento con I131	Presencia de recurrencia de la enfermedad a los controles posteriores a la terapia ablativa con I131.	Cualitativa	RCT (rastreo corporal total).	Nominal	Positivo Negativo	Historia clínica

		Cualitativa	Ecografía Cervical	Nominal	Normal	
					Anormal	
		Cualitativo	Valores de tiroglobulina en ng/ml	Nominal	Normal (≤ 1 ng / ml)	
					Anormal (> 1 ng/ml)	
Efectos secundarios al tratamiento con I131	Efectos indeseables relacionados a la administración del I131 para el tto de cáncer diferenciado de tiroides.	Cualitativa	Irritación ocular Alteraciones olfatorias Vómitos Nauseas Disgeusia Sialoadenitis Aumento de volumen cervical Disfonía Xerostomía. Epigastralgia	Nominal	Presente	Historia clínica
					Ausente	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente estudio es de tipo observacional, analítico (caso control), longitudinal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo que fueron sometidos a tratamiento ablativo con I131 por primera vez en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo de enero 2016 a enero 2019.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Grupo caso: Se incluirán a los pacientes mayores o igual a 18 años de edad diagnosticados con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo (papilar o folicular, excluyendo subtipos histológicos agresivos), rango de 1 - 4 cm. Enfermedad en estadio pT1 - T2 / N0 -Nx / M0, que recibieron por primera vez tratamiento con dosis bajas de I131 (de 1.11 GBq (30mCi) hasta 1.66 GBq (45 mCi).), en el periodo 2016-2019. Ello, según el manual de estadificación del cáncer del comité conjunto estadounidense sobre el cáncer y pautas de ATA (2015).

Grupo control: Mismas características que el grupo caso, pero que reciben dosis altas de I131 (>1,66 GBq (45 mCi)).

Criterios de exclusión

Todos aquellos pacientes que presentan los criterios de inclusión con las siguientes características:

Que hayan sido sometidos a tiroidectomía subtotal

Positivos a anticuerpo antitiroglobulina (TgAb)

Gestantes

Con afecciones coexistentes importantes (incluidos otros tipos de cáncer) en los últimos cinco años

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se obtendrán datos relevantes de la historia clínica de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que recibieron tratamiento ablativo con I131, desde enero 2016 hasta enero 2019 por primera vez en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, que hayan sido clasificados como de bajo riesgo de persistencia / recurrencia de acuerdo a la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) - 2015 y los criterios de inclusión y exclusión ya referidos; posteriormente, se clasificarán en dos grupos distintos en relación de la dosis de I131 recibida:

Grupo caso (dosis baja): de 1.11 GBq (30mCi) hasta 1.66 GBq (45 mCi)

Grupo control (dosis altas): >1.66 GBq (45 mCi)

Posteriormente, se obtendrá información de la historia clínica de nuestra población de estudio como: niveles séricos de tiroglobulina estimulada, ecografía cervical y rastreo corporal total con I131 de control, con el objetivo de evidenciar la presencia de recurrencia de la enfermedad, en controles de hasta 18 meses posteriores a la terapia ablativa con I131.

El tratamiento efectivo (ablación completa) con I131 de los restos tiroideos se definirá mediante una combinación de:

- i) Resultados normales de la ecografía cervical
- ii) Niveles séricos de tiroglobulina indetectables (≤ 1 ng / ml)
- iii) Ausencia de captación anormal en rastreo corporal total con I131 de control

Así mismo, se recabará información de efectos adversos relacionados con el tratamiento con I131, referidos en la historia clínica a corto plazo (15 días posteriores al tratamiento) y mediano plazo (16 días a tres meses posteriores al tratamiento).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos recogidos y transcritos serán descargados en una hoja de cálculo, para así elaborar gráficos de tablas simples y de doble entrada, en los que se presentarán distribuciones de frecuencia y distribución porcentual de las variables.

Los datos se expresarán como proporciones y se compararán entre grupos con la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, los análisis estadísticos se realizarán con SPSS24.0, las diferencias se considerarán significativas a $P < 0.05$.

4.5 Aspectos éticos

El presente estudio no pone en riesgo la salud ni la vida de los pacientes; no existe ningún conflicto de intereses, no se requerirá de un consentimiento informado y se mantendrá en reserva la identidad de los pacientes con fines académicos.

Los datos se utilizarán con las autorizaciones respectivas del Área de Medicina Nuclear. Además, el trabajo final aportará datos estadísticos que serán alcanzados al área en mención del HNERM.

CRONOGRAMA

Pasos	2020-2021										
	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X	X						
Procesamiento y análisis de datos						X	X				
Elaboración del informe								X			
Correcciones del trabajo de investigación									X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	260.00
Soporte especializado	500.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	800.00
TOTAL	2260.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Galofre JC, Reyes A, Navarro E, Santamaria FJ. Epidemiología del Cáncer Diferenciado De Tiroides en España: Avanzando Hacia el Registro Nacional. En: Grande E, Actualización en Cáncer Diferenciado de Tiroides. Barcelona: Medical Media; 2017. p. 3-11.
2. Vargas H, Herrera J, Meza I, Agredo V. Epidemiología del Cáncer de Tiroides. *Medicina*, 2015;37(2):140-63.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 - 2012. 2016.Vol 5:101-6.
4. Rong-Bin Lv. et al. Low versus high radioiodine activity for ablation of the thyroid remnant after thyroidectomy in han chinese with low-risk differentiated thyroid cancer. *OncoTargets and Therapy* 2017;10 4051-4057.
5. Tang J. et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER. *Onco Targets Ther.* 2018; 11:3552-3560.
6. Ajit S. et al. Empiric Therapy with Low-Dose I-131 in Differentiated Cancer Thyroid: What is the Magic Number?. *World J Nucl Med.* 2013. 12(2):61-4.
7. Paillahueque G. Efectos Secundarios a Corto y Mediano Plazo del Tratamiento con I131 en Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides. Repositorio Uchile. (internet)2018. Extraído el 8 de octubre de 2018. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/149434/Tesis%20Gabriela%20Paillahueque.pdf?sequence=1>
8. Morales R. et al. Características clínicas de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo: Reporte de casos con riesgo intermedio y alto de recurrencia. *Inf Cient Tec.* 2015; 15(1):13-17.
9. Araujo LC. Et al. Comparación de la eficacia de dos dosis de radioyodo para la ablación del remanente tiroideo en el cáncer diferenciado de tiroides con metástasis ganglionar locorregional. *Rev Soc Med Interna.* 2015; 28(2): 79-86.
10. Yaish I. et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid.* 2018; 28(4):522-527.
11. Pitoia F. Carcinoma diferenciado de Tiroides. Primera parte. *Separata.*2014;22(2):3-25.

12. American Cancer Society. Thyroid Cancer Risk Factors. American Cancer Society (internet)2017. Extraído el 25 de octubre del 2018. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#written_by.
13. Capdevilla C. et al. Biología molecular del cáncer diferenciado de tiroides: avanzando en la medicina de precisión de nuestros pacientes. En: Grande E, Actualización en Cancer Diferenciado de Tiroides. Barcelona: Medical Media; 2017. p. 3-11.
14. Haugen B, Alexander E, Bible K., Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016, 26(1): 1-133.
15. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498.
16. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:44.
17. Ministerio de Salud. Guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides. Santiago, Minsal, 2013.
18. Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports* 2017, 22(4), 209-216.
19. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Transportador de yodo (NIS) y su aplicación diagnóstica y terapéutica en diferentes enfermedades. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(3):107-10.
20. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012;15(2):120-3.
21. Ruiz MA, Ferrer N, Córdoba D, Alonso L, Sastre JM, Arranz L. Dosimetría de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en tratamiento de terapia metabólica con 131I a partir de medidas de tasa de dosis externa. *Rev Fis Med* 2010;11(1):35-42.

22. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med.* 2012;53(10):1633-51.
23. Oh J-R, Ahn B-C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2012;2(3):362-385.
24. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(12):1381-91.
25. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, Mete M, Gadwale G. Radio pharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. *Thyroid* 2010, 20:1113-1119.
26. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2014;35(8):808-17.
27. Instituto Peruano de Energía Nuclear. Glosario de Términos Nucleares. (internet)2014; extraído el 25 de octubre del 2018. Disponible en: www.ipen.gob.pe/transparencia/transp_doc/d.../glosario_terminos_2014.pdf.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Efectividad de dosis mínimas de yodo 131 en el cancer diferenciado de tiroides Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2019	¿En qué medida es efectiva dosis bajas de I131 en el tratamiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides de bajo riesgo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2016 - 2019?	Objetivo general Determinar la efectividad de dosis bajas de I131 en el tratamiento del Carcinoma Diferenciado de Tiroides de bajo riesgo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años del 2016 al 2019.	Hipótesis general Dosis mínimas de 30 a 45 mCi, serán tan efectivas como las dosis mas altas de I131 en el tratamiento ablativo del Cáncer Diferenciado de Tiroides de bajo riesgo.	El presente estudio es de tipo observacional, analítico (caso control), longitudinal y retrospectivo.	La población de estudio abarca a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo que fueron sometidos a tratamiento ablativo con I131 por primera vez en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de enero del 2016 a enero del 2019. Los datos recogidos y transcritos serán descargados en una hoja de cálculo, para así elaborar gráficos de tablas simples y de doble entrada donde se presentarán distribuciones de frecuencia y distribución porcentual de las variables. Los datos se expresarán como proporciones y se compararán entre grupos con la prueba chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, los análisis estadísticos se realizarán con SPSS24.0, las diferencias se considerarán significativas a $P < 0,05$.	Historia clínica
		Objetivos específicos Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo que requieran tratamiento con yodo radiactivo Determinar la eficacia del tratamiento con I131 del cáncer diferenciado de tiroides mediante la ausencia de recidiva por medio de estudios controles de tiroglobulina sérica, ecografía cervical y rastreo corporal total. Determinar la frecuencia y duración de los efectos secundarios a corto y mediano plazo del tratamiento con I131 al Carcinoma diferenciado de tiroides. Determinar la relación de la actividad administrada de	Hipótesis específicas La frecuencia de la aparición y la duración de los efectos secundarios dependerá de la actividad administrada de I131. Si la dosis de I131 es mayor entonces la frecuencia de la aparición y frecuencia de los efectos secundarios aumentará.			

		1131 con la aparición y frecuencia de efectos secundarios.				
--	--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DOSIS DE I131

FECHA DE ADMINISTRACIÓN DE I131

Nombre:
Ocupación:
Lugar de nacimiento:
Antecedentes personales:
Antecedentes familiares:

Peso:
Lugar de residencia:

Edad:
Talla:
Teléfonos:

Diagnóstico:

Embarazo: sí no
Lactancia: sí no

ANTECEDENTE QUIRURGICO

IMÁGENES

Ecografía cervical prequirúrgica

Ecografía cervical posquirúrgica

ANATOMIA PATOLÓGICA (fecha)

LABORATORIO (fecha)

	TSH	TG	ATG

ESTADIAJE: _____ RIESGO DE RECURRENCIA: _____

CONTROLES DE SEGUIMIENTO

		0 - 6 meses	6 -12 meses	12 - 18 meses
Tiroglobulina sérica control	Normal			
	Anormal			
Ecografía cervical control	Normal			
	Anormal			
RCT control	Positivo			
	Negativo			

EFFECTOS SECUNDARIOS

	0 – 15 días postablación		15 días – 3 meses postablación	
	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Irritación ocular				
Alteraciones olfatorias				
Vómitos				
Nauseas				
Disgeusia				
Sialoadenitis				
Aumento de volumen cervical				

Disfonía				
Xerostomía				
Epigastralgia				
Otros (mencionar)				

TERAPIA EFECTIVA	
SI	
NO	