REGISTRO OFICIAL
ÓRGANO DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

EDICIÓN ESPECIAL

Año I - Nº 154

Quito, viernes 13 de diciembre de 2019

Valor: US$ 5,00 + IVA

ING. HUGO DEL POZO BARREZUETA
DIRECTOR

Quito: Calle Mañosca 201
y Av. 10 de Agosto

Oficinas centrales y ventas:
Telf.: 3941-800
Ext.: 2561

Sucursal Guayaquil:
Calle Pichincha 307 y Av. 9 de Octubre,
piso 6, Edificio Banco Pichincha.
Telf.: 3941-800 Ext.: 2560

Suscripción anual:
US$ 400 + IVA para la ciudad de Quito
US$ 450 + IVA para el resto del país

Impreso en Editora Nacional

152 páginas

www.registroficial.gob.ec

Al servicio del país
desde el 1º de julio de 1895

El Registro Oficial no se responsabiliza por los errores ortográficos, gramaticales, de fondo y/o de forma que contengan los documentos publicados, dichos documentos remitidos por las diferentes instituciones para su publicación, son transcritos fielmente a sus originales, los mismos que se encuentran archivados y son nuestro respaldo.

Ministerio de Salud Pública

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

ACUERDO N° 00081-2019

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA "NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR
CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR
CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

No. 0003 -2019

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 3, numeral 1, ordena que es deber primordial del Estado garantizar sin discriminación alguna, el efectivo goce de los derechos establecidos en dicha Norma Suprema y en los instrumentos internacionales, en particular la salud;

Que, la citada Constitución de la República, en el artículo 32, dispone que la salud es un derecho que garantiza el Estado mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud;

Que, el artículo 361 de la Norma Suprema preceptúa que el Estado ejerce la rectoría del Sistema Nacional de Salud a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, quien será responsable de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud;

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 3, prevé que la salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Es un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado;

Que, el artículo 4 de la Ley Orgánica de Salud, determina que la Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud, así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia de la Ley Orgánica de Salud, siendo obligatorias las normas que dicte para su plena vigencia;

Que, el artículo 6 de la Ley Orgánica de Salud establece entre las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública: *"(…) 3. Diseñar e implementar programas de atención integral y de calidad a las personas durante todas las etapas de la vida y de acuerdo con sus condiciones particulares; (…) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, así como los instrumentos internacionales de los cuales el Ecuador es signatario. (…).";*

Que, el Código Orgánico Administrativo, en el artículo 130, dispone: *"Competencia normativa de carácter administrativo. Las máximas autoridades administrativas tienen competencia normativa de carácter administrativo únicamente para regular los asuntos internos del órgano a su cargo, salvo los casos en los que la ley prevea esta competencia para la máxima autoridad legislativa de una administración pública.*

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

La competencia regulatoria de las actuaciones de las personas debe estar expresamente atribuida en la ley.";

Que, a través de Decreto Ejecutivo No. 901 expedido el 18 de octubre de 2019, el Presidente Constitucional de la República designó a la magíster Catalina de Lourdes Andramuño Zeballos como Ministra de Salud Pública;

Que, con Acuerdo Ministerial No. 00004520, publicado en la Edición Especial del Registro Oficial No. 118 de 31 de marzo de 2014, se expidió el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, mismo que señala como misión de la Dirección Nacional de Normatización: "*Desarrollar y definir todas las normas, manuales, protocolos, guías y otras normativas relacionadas a la gestión de la salud, a fin de que el Ministerio ejerza la rectoría sobre el Sistema Nacional de Salud, garantizando la calidad y excelencia en los servicios; y, asegurando la actualización, inclusión y socialización de la normativa entre los actores involucrados.*";

Que, es necesario que los profesionales de la salud cuenten con una herramienta estandarizada para el diagnostico, tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides; y,

Que, con memorando No. MSP-VGVS-2019-1408-M de 7 de noviembre de 2019, el Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud remitió al Coordinador General de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud Pública, en funciones a la fecha, el informe técnico correspondiente y solicitó la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES CONFERIDAS POR LOS ARTÍCULOS 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y 130 DEL CÓDIGO ORGÁNICO ADMINISTRATIVO

ACUERDA:

Art. 1.- Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada ***"Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento y seguimiento"***.

Art. 2.- Disponer que la Guía de Práctica Clínica denominada ***"Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento y seguimiento"***, sea aplicada a nivel nacional como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud.

Art. 3.- Publicar la referida Guía de Práctica Clínica en la página web del Ministerio de Salud Pública.

DISPOSICIÓN FINAL

De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a

través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud y de la Dirección Nacional de Hospitales; y, a la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud a través de la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

Dado en el Distrito Metropolitano de Quito a, 28 NOV. 2019

Mgs. Catalina Andramuño Zeballos
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

	Nombre	Área	Cargo	Sumillas
Revisado	Med. Félix Chong	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro Encargado	
	Med. José Masaquiza	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud	Subsecretario	
	Abg. Angelita Suárez Pacheco	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora	
	Abg. Mary Cruz	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Directora Encargada	
	Esp. Silvia Alvarez	Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	Directora Subrogante	
	Med. Esteban Avilés	Dirección Nacional de Normatización	Director Subrogante	
Elaboración Acuerdo	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Coordinadora de Gestión Interna	

ES FIEL COPIA DEL DOCUMENTO QUE CONS
ARCHIVO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE SEC
GENERAL, AL QUE ME REMITO EN CASO NEC
LO CERTIFICO EN QUITO A, 28 NOV. 2019

GRACE REYES Y.
DIRECTOR(A) NACIONAL DE SECRETARÍA GEN
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Guía de práctica clínica (GPC)

2019

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento, y seguimiento. Guía de práctica clínica. Quito: Dirección Nacional de Normatización- MSP; 2019. Xxpp: tabs: gra: 18x25cm
XXXXXXX

1. Salud Pública
2. Nódulo Tiroideo
3. Cáncer diferenciado de tiroides
4. Diagnóstico
5. Tratamiento
6. Seguimiento

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social
Quito, Ecuador
Teléfono: (593-2) 381-4400
www.msp.gob.ec

Edición general: Dirección Nacional de Normatización – MSP

Esta guía de práctica clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas recomendaciones son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse, además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención y en el marco normativo vigente.

Los autores han declarado sus conflictos de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en el 2019
ISBN XXXXXXXXXXXX

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Cómo citar esta obra:
Ministerio de Salud Pública. Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento, y seguimiento Guía de práctica Clínica (GPC). Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: http://salud.gob.ec

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Autoridades MSP

Dra. Catalina Andramuño, Ministra de Salud Pública
Dr. Ronald Cedeño, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud
Dra. Diana Molina, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud (E)
Med. Esteban Avilés, Director Nacional de Normatización (S)

Equipo de redacción y autores

Torres Freire Carlos, cirujano oncólogo, Hospital SOLCA Núcleo de Quito
Villena Guevara Fredy, cirujano oncólogo, Ambato
García Cevallos Cristhian, cirujano de cabeza y cuello, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito
Silva Carrera Pablo, cirujano oncólogo, Hospital SOLCA Núcleo de Quito
Rosado Cevallos Verónica, médica endocrinóloga, Hospital Vozandes, Quito
Navarrete Yanes Grimaneza, médica internista, Hospital SOLCA Núcleo de Quito
Rosero Puente Daniela, médica internista, Hospital SOLCA núcleo de Quito
Charvet Araque Ma Augusta, médica nuclear, Hospital SOLCA Núcleo de Quito
Yerovi Guzmán Fernando, médico nuclear, Quito
Calvache Guaman Jenny, oncóloga clínica, Hospital SOLCA Núcleo de Quito
Núñez Silva Cristina, médica radiooncóloga, Hospital SOLCA Núcleo de Quito, Quito
Nicolalde Pozo Ángelo, médico patólogo, Hospital SOLCA Núcleo de Quito, Quito
López Cariel Vickarlia, médica, analista, Dirección Nacional de Normatización, Quito

Equipo de colaboradores

Iglesias Fernández Juan, médico patólogo, Hospital General Santo Domingo, Santo Domingo.
Godoy Mejía Richard, médico residente de Cirugía de cabeza y cuello, Universidad de São Paulo, Brasil.
Villalta Christian, médico radiólogo, Hospital SOLCA Núcleo de Quito, Quito

Equipo de revisión y validación

Acosta William, médico endocrinólogo, Hospital Vozandes, Quito
Aucapiña José, médico, analista, Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud, Quito
Casares Jimmy, cirujano oncólogo, Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas No. 1, Quito
Chuquitarco Emerson, médico endocrinólogo, Centro Médico de Endocrinología Latacunga, Latacunga
Díaz Vladimir, médico, analista, Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Quito

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Escobar Juan, médico endocrinólogo, Hospital del IESS Ambato. Ambato
Flores Jacob, químico farmacéutico, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Quito
Franco Stalin, médico, especialista, Dirección Nacional de Hospitales, Quito
Garay Karla, médica endocrinóloga, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito
Haros Elfa, médica nuclear, Hospital SOLCA núcleo de Guayaquil. Guayaquil
Jaramillo Carolina, médica radiooncóloga, Hospital SOLCA Núcleo de Quito, Quito
Jaramillo Gabriela, bióloga molecular, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito
Jervis Paola, médica endocrinóloga, Secretaria de la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, Núcleo Pichincha. Quito
Kuonqui Yuan, médico internista, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito
Mejía Carlos, cirujano oncólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito
Mena Glenn, médico radiólogo, Director de Alpha Imagen, Quito
Moreira Zoila, médica, analista, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control, Quito.
Pacheco Luis, cirujano oncólogo, Hospital Metropolitano. Quito
Pérez Carlos, cirujano de cabeza y cuello, Quito
Pérez Mauricio, médico endocrinólogo, Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, Núcleo Pichincha. Quito
Ramos Rosario, médica patólogo, Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas No. 1. Quito
Raza Amaya Ximena, magister en Salud Pública, coordinadora, Dirección Nacional de Normatización, Quito
Ruilova Erika, Oncóloga clínica, Hospital SOLCA Núcleo de Machala. Machala
Salazar Jorge, médico endocrinólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito
Tejada Daniel, médico residente de cirugía torácica, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Contenido

1. Presentación
2. Descripción general de esta guía
3. Preguntas que responde esta guía de práctica clínica
4. Clasificación Internacional de la Enfermedad- CIE-10
5. Aspectos que cubre esta guía
6. Aspectos que no cubre esta guía
7. Introducción
8. Justificación
9. Objetivo general
10. Objetivos específicos
11. Alcance
12. Historia natural de la enfermedad
12.1 Nódulo tiroideo
12.2 Cáncer diferenciado de tiroides
13. Aspectos metodológicos
14. Gradación de la evidencia y símbolos utilizados
15. Evidencias y recomendaciones
15.1 Prevención
15.2 Diagnóstico del nódulo tiroideo
15.3 Tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo benigno
15.4 Tratamiento quirúrgico del CDT
15.5 Manejo posquirúrgico del CDT
15.6 Tratamiento con yodo radioactivo del CDT
15.7 Seguimiento del CDT
15.8 Enfermedad metastásica a distancia
15.9 Tratamiento con radioterapia externa
15.10 Enfermedad yodorefractaria
15.11 Situaciones especiales en el CDT
16. Abreviaturas
17. Referencia
18. Anexos
Anexo 1. Declaración PRISMA
Anexo 2. Escala Oxford para la gradación de la evidencia y recomendaciones.
Anexo 3. Ultrasonido en nódulo tiroideo, caracteres generales y específicos
Anexo 4. Puntaje ecográfico TI-RADS (TR) y decisión para PAAF/US
Anexo 5. Estudio y manejo del nódulo tiroideo
Anexo 6. Niveles y subniveles de los ganglios linfáticos del cuello
Anexo 7. Terminología y clasificación de los grupos ganglionares del cuello en CDT.
Anexo 8. Terminología y clasificación de las disecciones cervicales laterales
Anexo 9. Ejemplos típicos de MCPT presentando un riesgo alto, intermedio, y bajo de invasión traqueal.
Anexo10. Protocolo quirúrgico
Anexo 11. Parámetros que debe incluir el informe histopatológico
Anexo 12. Características deseables de habitaciones para administración de ^{131}I.
Anexo 13. Instrucciones sobre la información que se debe brindar a pacientes recibiendo tratamiento con ^{131}I
Anexo 14. Recategorización de grupos de riesgo en función de la respuesta al tratamiento inicial
Anexo 15. Dispositivos médicos

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Índice de tablas

Tabla 1. Reconocimiento inicial del nódulo tiroideo de acuerdo a potenciales causas benignas o malignas.....
Tabla 2. Interpretación del Sistema Bethesda para reporte citológico de punción de nódulo tiroideo.....
Tabla 3. Características ecosonográficas (US/Doppler) de ganglios linfáticos predictivas de malignidad en CDT .....
Tabla 4. Estratificación ecosonográfica de riesgo de malignidad de los ganglios cervicales en CDT .....
Tabla 5. Terminología y definición de la extensión de la resección quirúrgica de la tiroides .....
Tabla 6. Sistemas de clasificación para estadiaje de la extensión extratiroidea e invasión de la vía aérea en cáncer de tiroides .....
Tabla 7. Estratificación de pacientes para vigilancia clínica activa .....
Tabla 8. Complicaciones posquirúrgicas más frecuentes en la TT/VC/reoperaciones del compartimento central .....
Tabla 9. Definiciones de hipoparatiroidismo .....
Tabla 10. Estratificación postoperatoria del riesgo de recurrencia del CDT .....

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

1. Presentación

Los nódulos tiroideos y el cáncer diferenciado de tiroides son alteraciones tiroideas frecuentes en la práctica clínica, la incidencia del cáncer de tiroides en el Ecuador muestra un incremento continuo, principalmente en la mujer. El pilar de tratamiento para este tipo de cáncer lo constituye la cirugía, cuya extensión está relacionada directamente con la gravedad de la enfermedad, por lo que se precisa de un criterio estandarizado en el país.

El mayor reto es identificar a un pequeño número de pacientes con nódulos malignos entre la mayoría representada por portadores de nódulos benignos, por esto, el realizar un estudio completo de este tipo de pacientes es de vital importancia para minimizar el uso innecesario de estudios invasivos y detectar aquellos pacientes con propensión al desarrollo de enfermedad maligna.

En este contexto y cumpliendo con lo establecido en la Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador, expedida mediante Acuerdo Ministerial 0059 del 2017, el Ministerio de Salud Pública elabora la guía de práctica clínica que orienta la atención integral de los pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides, basada en evidencia científica y lineamientos internacionales, donde se reúnen las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, para garantizar la calidad de la atención, racionalizar el uso de los recursos, disminuir el subdiagnóstico en la práctica clínica, y mejorar la calidad de vida de las personas que sufren esta enfermedad en el Ecuador.

Dra. Catalina Andramuño Zeballos
Ministra de Salud Pública

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

2. Descripción general de esta guía

Título de la guía	Nódulo tiroideo y Cáncer diferenciado de Tiroides: diagnóstico, tratamiento y seguimiento
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización
Código-CIE 10	E041 Nódulo tiroideo solitario no tóxico E042 Bocio multinodular no tóxico D34 Tumor benigno de la glándula tiroides C73 Tumor maligno de la glándula tiroides
Categoría de la guía	Primer nivel de atención: detección de factores de riesgo para cáncer diferenciado de tiroides (CDT), evaluación y seguimiento del nódulo tiroideo benigno. Segundo nivel: diagnóstico del cáncer de tiroides. Tercer nivel: diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides.
Profesionales a quien va dirigida	Esta guía está dirigida a profesionales del Sistema Nacional de Salud involucrados en la atención de pacientes con patología tiroidea, tales como: médicos generales, internistas, médicos familiares, radiólogos, radioterapeutas, oncólogos clínicos, cirujanos generales, cirujanos oncólogos, cirujanos de cabeza y cuello, endocrinólogos, médicos nucleares, médicos patólogos.
Otros usuarios potenciales de la guía	Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de servicios de salud de todos los niveles de atención, auditores médicos, educadores sanitarios y profesionales de salud en formación.
Población blanco	Pacientes adultos con nódulo tiroideo y/o cáncer diferenciado de tiroides.
Intervenciones y acciones consideradas	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides.
Metodología	Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE 2.0 (1) y AGREE II, (2) a partir de la siguiente guía de práctica clínica: • *American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association Guidelines.2015 (3)* Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el periodo 2012 – 2017, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados para la actualización de recomendaciones. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.
Validación	Validación del protocolo de búsqueda y guía con la herramienta ADAPTE. Método de validación GPC: validación por pares clínicos, validación interna (Ministerio de Salud Pública) y validación externa con representantes del Sistema Nacional de Salud y departamentos afines.
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Normatización.
Conflicto de interés	Todos los miembros involucrados en el desarrollo de esta GPC, han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a todo el contenido de la misma.
Actualización	Según necesidad de acuerdo a los avances científicos en el tema.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

3. Preguntas que responde esta guía de práctica clínica

Prevención

- *¿En la población general es necesario el tamizaje de nódulo tiroideo (NT)?*
- *En pacientes con sospecha o hallazgo de un NT, ¿qué datos de la historia clínica deben registrarse?*
- *¿En qué grupo específico de la población estaría justificada la búsqueda de cáncer de tiroides?*

Diagnóstico

- *En pacientes con NT, ¿cuáles son los estudios iniciales que se deben solicitar?*
- *En pacientes con NT en estudio, ¿es recomendable la determinación de tiroglobulina?*
- *En pacientes con NT en estudio, ¿es recomendable la determinación rutinaria de calcitonina?*
- *En pacientes con NT en estudio, ¿qué parámetros debe incluir el informe de la ecografía de cuello?*
- *En pacientes con NT, ¿qué características ecográficas justifican solicitar la punción aspiración con aguja fina (PAAF)?*
- *En el estudio de pacientes con presencia de NT, ¿cómo se debe informar el resultado de la citología de tiroides?*

Tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo

- *En pacientes con categoría I de Bethesda, ¿cuál es la conducta a seguir?*
- *En pacientes con categoría II de Bethesda, ¿cuál es la conducta a seguir?*
- *En pacientes con categoría III de Bethesda, ¿cuál es la conducta a seguir?*
- *En pacientes con presencia de bocio multinodular (BMN), ¿cuál es el manejo inicial?*
- *En pacientes con NT benigno, ¿cuál es el rol del tratamiento con levotiroxina?*

Tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides

- *En pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (CDT), ¿qué evaluaciones preoperatorias se deben realizar?*
- *En pacientes con categorías III, IV, V y VI de Bethesda, ¿cuál debe ser la extensión de la tiroidectomía?*
- *En pacientes con CDT, ¿cuál es el riesgo beneficio de realizar el vaciamiento ganglionar central terapéutico?*
- *En pacientes con CDT, ¿cuál es el riesgo beneficio de realizar el vaciamiento ganglionar central profiláctico (VCp)?*
- *¿Cuáles son las indicaciones y extensión del vaciamiento ganglionar lateral?*
- *En cirugía de CDT, ¿cuál es la utilidad del estudio transoperatorio por congelación (ETO)?*
- *¿Cuál es la conducta a seguir frente al CDT con extensión local extratiroidea?*

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

- *¿Cuáles son las particularidades en el manejo del microcarcinoma papilar de tiroides?*

Manejo posquirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

- *En pacientes con diagnóstico de CDT, ¿cuál es el manejo de las principales complicaciones posquirúrgicas?*
- *¿Cuál es el manejo del Hipoparatiroidismo Posquirúrgico?*
- *¿Qué parámetros debe incluir el informe histopatológico del CDT?*
- *En pacientes con diagnóstico de CDT sometidos a cirugía, ¿en qué momento se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina?*
- *¿Qué variables clínico-patológicas nos permiten estimar el riesgo de recurrencia y mortalidad?*

Tratamiento con yodo radioactivo del CDT

- *¿Quién es el responsable de la administración del ^{131}I?*
- *¿Qué criterios se deben cumplir para administrar ^{131}I en pacientes con CDT?*
- *¿Cuál es el tiempo máximo estimado para iniciar el tratamiento con yodo radioactivo en pacientes con CDT posquirúrgicos?*
- *En pacientes con CDT que recibirán tratamiento con ^{131}I, ¿cuál es la dosis más adecuada según el riesgo de recurrencia?*
- *En pacientes con diagnóstico definitivo de CDT, la preparación para la administración de ^{131}I con retirada de levotiroxina, en comparación con estimulación con rhTSH (TSH recombinante humana), ¿disminuye la morbilidad?*
- *En pacientes con CDT que recibirán tratamiento con ^{131}I ¿Cuál es la preparación que deben tener previo al tratamiento?*
- *En paciente con CDT, ¿se debería realizar rastreo corporal total (RCT) posablación?*
- *¿Qué información se debería brindar al paciente con CDT que requiere tratamiento con ^{131}I?*

Seguimiento del CDT

- *En pacientes con CDT, ¿cuál es el objetivo inicial del tratamiento con levotiroxina?*
- *En pacientes con CDT, ¿cuáles son las herramientas disponibles para realizar la evaluación del tratamiento y el seguimiento?*
- *En los pacientes con CDT, ¿cómo realizar la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial?*
- *En los pacientes con CDT, ¿cuáles son los resultados clínicos, implicaciones prácticas y de seguimiento en relación con la respuesta del tratamiento inicial?*
- *¿Cuál es el manejo de la recurrencia-persistencia local y regional por CDT?*
- *¿Cuáles son las indicaciones de la PET/CT con [^{18}F] fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG) para CDT?*
- *En pacientes con CDT, ¿cuál es el manejo de la enfermedad metastásica a distancia?*
- *En pacientes con CDT, ¿qué criterios justifican el tratamiento con radioterapia externa?*

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Situaciones especiales en el CDT

- *¿Cuáles son las particularidades del manejo del CDT en gestantes?*
- *¿Cuáles son las particularidades del manejo del CDT en niños?*

4. Clasificación Internacional de la Enfermedad- CIE-10

E041 Nódulo tiroideo solitario no tóxico

E042 Bocio multinodular no tóxico

D34 Tumor benigno de la glándula tiroides

C73 Tumor maligno de la glándula tiroides

5. Aspectos que cubre esta guía

Estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo (NT) y del cáncer diferenciado de tiroides (CDT). En esta guía se dan recomendaciones de aspectos generales para niños y gestantes, considerando que son un grupo de especial atención.

Prevención

- Prevalencia del NT e impacto clínico.
- Importancia del desarrollo de la historia clínica.
- Identificación de los factores que predicen malignidad en un NT.
- Detección oportuna del cáncer de tiroides.

Diagnóstico

- Exámenes básicos y complementarios que se deben solicitar en el estudio del NT.
- Estandarización de los informes de ecografía como estudio de imagen para la evaluación de NT.
- PAAF como técnica para discriminar entre benignidad y malignidad.
- Estandarización de los informes de citología de tiroides.

Seguimiento del NT benigno

- Control y manejo del NT benigno por parte del médico de atención primaria.
- Criterios de derivación.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Tratamiento quirúrgico del CDT

- Estadificación prequirúrgica del cáncer de tiroides
- Indicaciones de lobeistmectomía (LB) versus tiroidectomía total (TT).
- Recomendaciones del vaciamiento ganglionar central.
- Indicaciones y extensión del vaciamiento ganglionar terapéutico.
- Utilidad de la biopsia transoperatoria.
- Manejo del CDT con extensión extratiroidea.

Manejo posquirúrgico del CDT

- Observación y tratamiento de las principales complicaciones.
- Importancia del inicio inmediato del tratamiento con Levotiroxina.
- Estandarización del informe histopatológico del CDT.
- Estadificación del riesgo de mortalidad y recurrencia, como herramienta fundamental para definir pronóstico, decisiones terapéuticas y de seguimiento del CDT.

Tratamiento ablativo con ^{131}I del cáncer diferenciado de tiroides

- Indicaciones y objetivos del tratamiento con ^{131}I: tiempo máximo esperado para la administración y dosis de acuerdo con el riesgo de recurrencia.
- Efectos secundarios del ^{131}I.
- Preparación y cuidados del paciente pre y postadministración.

Tratamiento con radioterapia del cáncer diferenciado de tiroides.

- Indicaciones de radioterapia externa

Seguimiento del CDT

- Estudios necesarios para el seguimiento del CDT.
- Estandarización de la determinación de tiroglobulina.
- Estadificación de acuerdo con la respuesta al tratamiento inicial (quirúrgico y yodo radioactivo) y factores pronósticos.
- Objetivos de supresión de TSH.
- Manejo de la enfermedad metastásica a distancia.
- Enfermedad yodo-refractaria y conducta a seguir.

Situaciones especiales en el CDT

- Particularidades de la evaluación del nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides en niños y gestantes.

6. Aspectos que no cubre esta guía

- Recomendaciones en cuanto *a* cáncer medular y cáncer anaplásico de tiroides.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

- Esta guía no está dirigida a niños y gestantes.

7. Introducción

El crecimiento anormal de células tiroideas, sean éstas de carácter benigno o no, producen lo que se conoce como NT,(4) el cual presenta características radiológicas diferentes al parénquima tiroideo,(5,6) y cuyo espectro de presentación va desde su ausencia en el examen físico hasta su evidente manifestación clínica. En el ámbito sanitario, lo fundamental radica en la identificación de aquellos factores que predisponen el desarrollo de NT y de su detección oportuna.

Las principales condiciones que se asocian a la aparición de un NT son el sexo femenino, la edad avanzada, el tabaquismo, historia de irradiación a cabeza y cuello, deficiencia de yodo, embarazo y multiparidad. La prevalencia del NT en la población general, varía en dependencia del método usado para su detección; a nivel mundial, se lo encuentra en un 2-7% por palpación y de 19-70% por ultrasonido. (7–9) Esta variabilidad depende del tipo de NT, de cuya detección se desprende una probabilidad de malignidad de 7-15%.(9,10)

A nivel mundial, aunque la mortalidad por cáncer de tiroides ha disminuido en la mayor parte de las naciones (cambios anuales de 2-3%), la incidencia del mismo ha aumentado considerablemente (desde 1 hasta 20 por 100 000 personas según el país y tres veces más entre el 2006 y el 2010 en el Ecuador), especialmente en lo que concierne a los subtipos papilares. El aumento de la incidencia no parece estar relacionado con factores de riesgo conocidos para cáncer de tiroides (los cuales no han aumentado en las últimas décadas), sino con la detección temprana de cánceres subclínicos (especialmente en mujeres jóvenes). Sin embargo, esta incidencia pudiera deberse a otros factores en algunos países en vías de desarrollo en donde la mortalidad si ha aumentado,(11) especialmente hasta el 2010 (Latvia, Hungría, Colombia, Israel, Moldova y Ecuador).(6,12–17)

El cáncer de tiroides es el segundo cáncer más frecuente en mujeres ecuatorianas. La tasa de incidencia es de 23,5 por 100 000 habitantes (90% corresponden a subtipos papilares), pero en mujeres, es el cáncer con mayor probabilidad de localización (22%) por sobre el cáncer de mama (19%). Con respecto a los hombres, la proporción de cáncer de tiroides es de 1 caso por cada 10 mujeres. Geográficamente, las tasas más altas de incidencia estandarizada, se dan en hombres y mujeres (H/M) de la región andina: Quito (4,1/23,5), Loja (2,4/20,5) y Cuenca (1,9/13,0). La mortalidad por cáncer de tiroides en el Ecuador alcanza una tasa de 0,7 por 100 000 mujeres, una de las más altas en el mundo junto a Colombia e Israel.(12,17)

8. Justificación

La Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador, publicada en el 2017 con Acuerdo Ministerial 0059, indica en su cuarto lineamiento estratégico "Implementar intervenciones basadas en la mejor evidencia disponible para el tratamiento

y seguimiento del cáncer en base al estadiaje de la enfermedad en los diversos niveles de atención y complejidad de los servicios de salud" y entre sus líneas de acción, diferentes actividades relacionadas al desarrollo de documentos normativos que evalúen la evidencia científica actual contextualizada al Ecuador para la atención integral de los cánceres más frecuentes en el país.

Al momento, no se cuenta con un documento normativo para la atención integral del NT y del cáncer de tiroides en el Ecuador, ni de un programa estandarizado de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del NT y del cáncer de tiroides. Sin embargo, como bien se ha discutido, el cáncer de tiroides es uno de los más frecuentes en el país.

En la práctica, la importancia de la evaluación clínica del NT, radica principalmente en la detección oportuna de malignidad. Aunque esta motivación ha llevado -en algunos países- al sobrediagnóstico y al sobretratamiento (lesiones tiroideas con buen pronóstico que no necesitan tratamiento), también ha disminuido la mortalidad al detectar casos con pronósticos poco favorables. El Ecuador, por lo tanto, debe prevenir el primer escenario con el desarrollo de esquemas de detección, derivación y manejo correctamente estandarizados para el medio.

El cáncer de tiroides genera así mismo, a pesar de tener un buen pronóstico en general, costos importantes, principalmente porque un significativo número de casos a nivel nacional es manejado en estadiajes avanzados de la enfermedad.

En este contexto, es prioritaria la elaboración e implementación de una guía de práctica clínica, basada en la mejor evidencia científica disponible, contextualizada al Ecuador, y que posibilite un ejercicio clínico reflexivo, mejore el pronóstico, la calidad de atención en salud y optimice los recursos nacionales.

9. Objetivo general

Elaborar recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con NT y CDT, en todos los niveles de atención del Sistema Nacional de Salud del Ecuador.

10. Objetivos específicos

- Describir la enfermedad nodular de la glándula tiroides y sus factores de riesgo para malignidad.
- Establecer la importancia del diagnóstico y derivación oportuna del CDT, en relación con la correcta evaluación del NT en el primer nivel de salud.
- Elaborar un protocolo a seguir ante el diagnóstico del CDT con la finalidad de unificar los procedimientos de diagnóstico y tratamiento a nivel nacional.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

- Plantear recomendaciones para el seguimiento y control de pacientes tratados por CDT.

- Optimizar los recursos humanos, técnicos y terapéuticos, con el objetivo de asegurar una buena calidad en la atención de los pacientes con NT y CDT.

11. Alcance

Esta GPC está dirigida al amplio grupo de profesionales involucrados en la atención directa de salud de los pacientes con NT y CDT en los diferentes niveles de atención del Sistema Nacional de Salud.

12. Historia natural de la enfermedad

12.1 Nódulo tiroideo

Un NT se define como una lesión intratiroidea, radiológicamente distinta del parénquima que le rodea. La etiología de la enfermedad nodular tiroidea es multifactorial, y entre los factores más importantes se encuentran: el efecto de la hormona estimulante tiroidea (TSH), la deficiencia de yodo, una historia de tabaquismo, el embarazo, la multiparidad, una historia de exposición a radiación ionizante (especialmente en cabeza y cuello), la ingestión de bociógenos naturales y la obesidad.(18–20)

Este se puede presentar como una lesión única o multinodular, siendo una causa de consulta clínica frecuente, lo importante es descartar una potencial malignidad (ver tabla 1), la mayor parte de los NT son producto de condiciones benignas y asintomáticas (90–95%).(10,21,22)

Tabla 1. Reconocimiento inicial del nódulo tiroideo de acuerdo a potenciales causas benignas o malignas

Factores que sugieren malignidad	Factores que sugieren NT benigno
Edad < 20 o > 70 años	Historia familiar de nódulo tiroideo benigno
Síntomas asociados de disfagia o disfonía	Historia familiar de bocio
Antecedentes de irradiación	Disfunción tiroidea
Sexo masculino	Historia familiar de enfermedad autoinmune
Antecedentes de carcinoma de tiroides	
NT firme, duro e inmóvil	NT suave, blando y móvil
Linfadenopatía cervical	Dolor o sensibilidad asociada al NT

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Potenciales causas de NT maligno	Potenciales causas de NT benigno
Carcinoma derivado de células foliculares (papilar, folicular, anaplásico) Carcinoma derivado de células C (carcinoma medular, linfoma tiroideo)	Nódulo coloide, tiroiditis de Hashimoto, Quiste simple o hemorrágico, adenoma folicular, tiroiditis subaguda.

Se presenta una orientación práctica de factores sugerentes de procesos benignos o malignos ante un nódulo tiroideo, así como algunos de dichos procesos. **Fuentes:** Dankle S 2018.(10) Zerpa Y 2013.(23)

Del 90-95% de los NT benignos diagnosticados por citología, en el reporte con seguimiento a 5 años se ha visto que el 85% se mantienen estables, por tanto un 15% experimenta crecimiento y de estos en solo un 0.3% se detecta malignidad, por este comportamiento, lo que requieren este grupo de pacientes es un seguimiento mínimo de manera individualizada ya que son excepcionales los casos que requieren una terapia específica.(24)

Cabe señalar que, desde la glándula tiroides, el cáncer surge de dos líneas celulares: endodermo (células foliculares que corresponden a los carcinomas papilar, folicular y anaplásico) y neuroendocrino (células productoras de calcitonina C que originan (carcinomas medulares).(25)

12.2 Cáncer diferenciado de tiroides

El CDT es una neoplasia que deriva de las células epiteliales que revisten los folículos tiroideos. Se lo conoce como diferenciado porque el tejido glandular y sus células conservan los caracteres histológicos y funcionales del tejido tiroideo normal, representados por patrón folicular, avidez por el yodo, secretar tiroglobulina (Tg) y responder a la supresión de la hormona tiroestimulante (TSH). Esta neoplasia comprende dos tipos histológicos: el carcinoma papilar de tiroides (CPT) 90% y el carcinoma folicular de tiroides (CFT) 10-32%,(26) de esta manera el CPT constituye la forma de presentación más frecuente.

Múltiples factores etiológicos y de riesgo han sido descritos y relacionados con la génesis del CDT. En la práctica clínica, en la mayor parte no se conoce la causa. Basado en estudios epidemiológicos, el factor más comprobado ha sido la radiación ionizante. La exposición a la radiación terapéutica en el cuello a dosis bajas (20 Gy) durante la niñez (<10-15 años) o ambiental por accidentes nucleares (Chernóbil 1986), incrementa el riesgo (30-40%) para desarrollar CPT con un período de latencia entre 5 y 40 años.(27–29) La mayoría (87%) de los CPT y CFT muestra mutaciones puntuales en los genes *BRAF, NRAS, HRAS, KRAS*; y en las variantes más agresivas también en *TERT, PTEN, TP53* o rearreglos génicos que involucran a *RET, NRTK, PAX8* o *ALK*.(30)

El CDT usualmente no es hereditario. Se sabe por estudios epidemiológicos la existencia de un riesgo entre 3 y 10% en los parientes de primer grado de consanguinidad. Los antecedentes familiares de cáncer de tiroides incrementan de tres a seis veces el riesgo.(31)

Este tipo de cáncer la mayoría de veces nace como un nódulo dentro de la glándula que crece lentamente, para luego desarrollar infiltración a órganos vecinos, metástasis a ganglios linfáticos y a distancia; en la mitad de los casos, el paciente consulta por la

presencia de un aumento de volumen en el cuello, mientras que, en el resto la detección del nódulo es el producto de un hallazgo casual, ya sea, por el examen físico de un médico, imagen o cirugía por enfermedad benigna.(32,33)

El compromiso ganglionar es una forma de diseminación del CPT y se da entre el 20 y 50%, se ha asociado con la edad mayor de 45 años, tumores multifocales, invasión vascular linfática, tamaño tumoral mayor de 4 cm e invasión macroscópica extratiroidea.(34) La diseminación sigue en la mayoría una secuencia predecible, primero a los ganglios del compartimento central -pretraqueales, delfianos, recurrenciales- para proseguir con los de la región lateral del cuello -niveles III, IV y IIA; 71%, 66% y 53% respectivamente, menos frecuente los niveles VB, IIB y VA; muy raro el nivel I.(35)

A diferencia del CPT, el CFT se disemina por vía hemática, por esta razón esta estirpe celular tiene mayor posibilidad de metástasis a distancia, siendo la de mayor frecuencia, la metástasis ósea.(36)

La invasión local -a estructuras vecinas debida a invasión extratiroidea- sucede entre 6 y 13%, el papilar es el mayor causante. La frecuencia de afectación varía entre las series, no obstante, se da en el siguiente orden: músculos peri-tiroideos 53%, nervio laríngeo 47-51%, tráquea 37-46,4%, esófago 21-39,2%, laringe y otros 30%. Puede ser micro o macroscópica, extra o intraluminal -tratándose de la tráquea laringe o esófago- se manifiesta clínicamente por disfagia, ronquera, tos o hemoptisis y es en estas circunstancias, cuando la invasión de la vía aérea es el motivo de muerte.(37,38)

Al momento del diagnóstico, una buena parte (60%) tiene enfermedad confinada a la tiroides, el 35% metástasis ganglionares cervicales y sólo el 5% metástasis a distancia. Una cantidad importante (80-90%) con enfermedad loco-regional tratada adecuadamente, sobrevive libre de enfermedad a largo plazo y el 10-30% desarrolla recurrencias, las cuales generalmente son locales (90%) y el 10% a distancia.(39,40)

Se han diseñado múltiples escalas de estratificación pronostica del CDT, de las cuales las más utilizadas han sido: EORTC-1979, AGES-1987 MACIS-1993, TNM-8va-ed,(41) AMES-CL-1998 y GAMES-MSKCC-1994. Todas estas por lo general incluyen la edad, tamaño del tumor, extensión local extratiroidea, metástasis ganglionar y metástasis a distancia; otras consideran también el grado histológico o el alcanzar la resección tumoral -completa o residual.(42,43)

Utilizando las características clínicopatológicas del CDT, se ha propuesto y validado el sistema de estratificación de riesgo de recurrencia luego del tratamiento inicial y posteriormente la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante la estratificación dinámica del riesgo, debido a que la estimación del riesgo inicial se modifica durante el seguimiento. Por lo tanto, el enfoque personalizado a través de la reevaluación continua del riesgo, admite un mejor tratamiento basado en estimaciones más reales.(3,44)

13. Aspectos metodológicos

La presente guía está adaptada con las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del NT y CDT.

El grupo adaptador de la guía (GAG) comprende un equipo multidisciplinario de profesionales especialistas en: endocrinología, medicina interna, cirugía oncológica, cirugía de cabeza y cuello, oncología clínica, radioterapia, medicina nuclear y patología del Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Quito, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital Vozandes, con el asesoramiento metodológico de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública.

La metodología de esta guía se elaboró a través de la herramienta ADAPTE 2.0 (1) que establece las directrices metodológicas para adaptar guías de práctica clínica. Para facilitar el proceso de adaptación, se utilizaron 14 herramientas del manual ADAPTE.

Todos los miembros involucrados en el desarrollo de esta guía, han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a todo el contenido de la misma.

Se elaboraron preguntas generales y preguntas clínicas. Para elaborar las preguntas clínicas se utilizó el formato PICO (paciente, intervención, comparación y resultado por sus siglas en inglés),(45) con la finalidad de guiar la información científica del proceso de búsqueda y facilitar el desarrollo de las recomendaciones por parte del GAG dirigidas al diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento de pacientes con nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. Las preguntas PICO fueron estructuradas y revaloradas por el mencionado GAG.

El equipo de trabajo con el apoyo metodológico de la Dirección Nacional de Normatización, estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de guías de práctica clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas en las siguientes bases de datos: *Embase, Guidelines International Networks, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Clinical Excellence, New Zealand Clinical Guidelines Group, Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature y* SUMSearch. También realizó un proceso específico de búsqueda en *Medline-Pubmed, Trip datbase, Cochrane Library.*

El equipo seleccionó como material de partida guías de práctica clínica (GPC) con los siguientes criterios de inclusión:

- Idioma inglés y español.
- Metodología de medicina basada en evidencias (meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados).
- Consistencia y claridad en las recomendaciones.
- Publicación y actualización reciente (2012-2017).
- Elaborada por un grupo multidisciplinario y con más de dos autores o autor institucional.
- Declaración de conflictos de interés explícita
- Reporte explícito de búsqueda de la literatura científica.

Se excluyeron las guías de práctica clínica de NT y CDT dirigidas a niños y mujeres embarazadas, otros tipos de cáncer de tiroides, y guías en las que no se utilizó una metodología basada en la evidencia.

Se encontraron **760** documentos obtenidos a través de búsquedas en bases de datos y **9** documentos identificados a través de otros recursos como sitios y documentos de soporte para el proceso de adaptación, en total **769** registros, de los cuales se excluyeron **11**

duplicados, **739** textos incompletos, **11** excluidas por ser publicadas antes del 2009 y **4** por la calidad metodológica; el total de **4** guías de práctica clínica en texto completo fueron seleccionadas para ser calificadas con el instrumento AGREE II(2) y así evaluar la calidad metodológica. Producto de este proceso resultó elegida una guía de nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides en adultos, la cual es la base para la redacción de la presente guía. (Ver anexo 1)

- American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association Guidelines.2015

La metodología para la selección de las guías de NT y CDT, así como los formularios de los conflictos de interés, se encuentran en la *Información Suplementaria,* misma que puede ser solicitada directamente a la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública.

14. Gradación de la evidencia y símbolos utilizados

Para la presente guía, se utilizó el sistema Oxford (OCEBM por sus siglas en inglés) del Centro de Medicina Basada en Evidencia para niveles de recomendación y grados de evidencia científica en criterios de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.(46) (Ver anexo 2)

En esta guía, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Las recomendaciones se encuentran sustentadas por evidencia calificada, para lo cual se colocó la escala utilizada según la fuente primaria después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación.

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo elaborador y de validación externa de la guía acuerda. Por lo general, son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que los sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Símbolos empleados en esta GPC

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

15. Evidencias y recomendaciones

15.1 Prevención

15.1.1 ¿En la población general es necesario el tamizaje de NT?

La prevalencia de un NT por palpación varía entre el 1-5%,(47,48) a diferencia de la prevalencia por ecografía que oscila entre el 19-40%, con reportes de hasta el 70%,(8) por el uso rutinario de esta técnica como método de *screening*.(49)

El promedio de hallazgos de NT en necropsias es sobre el 50%, los cuales nunca se presentaron clínicamente.(47) Por tanto al utilizar la ecografía de tiroides como método de *screening* de NT nos está llevando a un sobrediagnóstico de una enfermedad que tiene bajo impacto de morbimortalidad.(21,49) Un dato a resaltar es que la incidencia del NT va en aumento paralelamente con la edad y el incremento del índice de masa corporal (IMC).(20,50) Como ejemplo, en Japón, un país con alta prevalencia de NT y CT en particular, se realizó el *screening* de NT a 18 000 mujeres, y no se encontraron beneficios en términos de mortalidad a pesar de haber tenido diagnósticos precoces de CT.(51)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Dado que el objetivo principal del tamizaje es reducir la mortalidad, no se recomienda el *screening* ecográfico de rutina en el NT.(52)	**E: 1a / R: A**

15.1.2 ¿En pacientes con sospecha o hallazgo de un NT que datos de la historia clínica deben registrarse?

Un NT puede ser descubierto por el paciente mediante la autopalpación, durante el examen físico realizado por el médico o de forma incidental durante un procedimiento radiológico. Tras este hallazgo el siguiente paso será la elaboración de la historia clínica.(3,22,53–56)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda realizar una anamnesis dirigida: edad, sexo, antecedentes personales de enfermedad tiroidea, antecedentes de irradiación de cabeza y cuello, clínica de hipertiroidismo o hipotiroidismo, uso de suplementos o fármacos que contengan yodo (amiodarona), litio.(57–61)	**E: 2b / R: B**
Se deben registrar los antecedentes familiares dirigidos a historia de enfermedad tiroidea (NT, bocio, CT) y síndromes genéticos asociados a CT (Neoplasia Endocrina Múltiple-2 (MEN-2), Síndrome de Cowden, Complejo de Carney, Síndrome de Werner, Poliposis familiar y sus variantes (Síndrome de Gardner y Turcot).(27–29)	**E: 2b / R: B**
El examen físico debe tener una inspección y palpación detallada de la glándula tiroides y región cervical en donde se deben registrar los siguientes datos: tiroides palpable o no, dimensiones y consistencia de la	**E: 2b / R: B**

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

glándula tiroides. Localización, consistencia, tamaño y número de nódulos tiroideos y adenomegalias; registrando velocidad de crecimiento (semanas, meses) y clínica añadida de tos-disfonía-disfagia-disnea-dolor.(65)	

15.1.3 ¿En qué grupo específico de la población estaría justificada la búsqueda de CT?

La importancia clínica del estudio del NT radica en descartar malignidad que oscila entre el 10-15%.(56) Previamente se ha recomendado que la ecografía de tiroides no se debe emplear como método de *screening* de rutina para el diagnóstico del NT ya que es una patología con bajo impacto de morbimortalidad; sin embargo existe un grupo selecto de pacientes, con factores que predicen malignidad para CT, los cuales se pueden obtener tras haber realizado una anamnesis y examen físico detallado, y es en ellos en donde se recomienda iniciar el estudio de NT con determinación de hormonas tiroideas y ecografía de tiroides, con el objetivo de descartar CT.(3,22,52–55)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Dentro de la población asintomática con examen físico normal se recomienda iniciar estudio de NT a quienes tengan: historia personal de irradiación de cabeza y cuello, historia de CPT familiar, historia familiar de cáncer medular de tiroides (CMT), MEN-2, y antecedentes personales de síndromes asociados a CT descritos previamente.(64,66–68)	E: 2b / R: B
Pacientes con bocio y/o nódulos palpables en donde las principales características que predicen malignidad son: crecimiento lento pero progresivo, nódulo de consistencia firme e irregular adherido a planos profundos, adenomegalias cervicales, síntomas de tos- disfonía-disfagia-disnea-dolor cervical, sexo masculino y edad < 14 o >70 años.(57,58,61,65)	E: 2b / R: B
Pacientes con nódulos detectados incidentalmente por TC, RM, o PET. En este grupo de pacientes se recomienda iniciar estudio de acuerdo a las características clínicas, calidad y esperanza de vida, valorando riesgo-beneficio.(69–72)	E: 2b / R: B

15.2 Diagnóstico del nódulo tiroideo

15.2.1 En pacientes con NT ¿Cuáles son los estudios iniciales que se deben solicitar?

El estudio del NT debe iniciar con una determinación de TSH y en función de dichos valores se complementará con determinación de hormonas tiroideas periféricas.(3,53–55)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Una TSH con parámetros de referencia dentro de lo normal, no requiere estudios de laboratorio adicionales y se complementará con una ecografía de tiroides como método de imagen de elección.(73,74)	E: 2a / R: B

Una TSH baja (por debajo de lo normal del parámetro de referencia), con niveles de T4L dentro o por encima de rangos de normalidad, orienta hacia un hipertiroidismo primario y requiere la confirmación. Se complementará el estudio con una gammagrafía de tiroides como método de imagen de elección, en donde si se demuestra un NT hiperfuncionante no es necesaria la realización de una ecografía (a menos que exista una zona hipocaptante) ya que estos NT excepcionalmente son malignos.(75,76)	**E: 4 / R: B**
Una TSH alta (por encima de lo normal del parámetro de referencia), con niveles de T4L dentro o por debajo de rangos de normalidad, orienta hacia un hipotiroidismo primario y requiere la confirmación; Se complementará con una ecografía de tiroides como método de imagen de elección.(73,74,77–79)	**E: 2a / R: B**

15.2.2 En pacientes con NT en estudio ¿Es recomendable la determinación de tiroglobulina?

El hallazgo de una tiroglobulina (Tg) elevada en el estudio del NT, puede estar en relación a varias enfermedades de la glándula tiroides, de este modo tiene baja sensibilidad y especificidad y por tanto no tiene valor diagnóstico ni pronóstico.(3,22,53,54)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
No se recomienda la determinación de tiroglobulina en el estudio del NT.(80,81)	**E: 2b / R: B**

15.2.3 En pacientes con NT en estudio ¿Es recomendable la determinación rutinaria de calcitonina?

Algunos estudios prospectivos avalan que la determinación rutinaria de calcitonina basal en el estudio del NT, puede ser costo-efectivo, dado que esto nos permitiría el diagnóstico precoz del CMT y de esta manera se aumentaría la sobrevida de estos pacientes.(82,83) Otros autores recomiendan medir calcitonina ante una citología presuntiva de neoplasia folicular o de células de Hürthle, ya que los hallazgos oncocíticos o con componente de neoplasia folicular pueden estar también presentes en el CMT.(84)

Sin embargo es importante tener en cuenta aparte de su costo económico, que diversas condiciones pueden elevar los niveles de calcitonina sin ser CMT (como por ejemplo: la enfermedad tiroidea autoinmune, el tabaquismo, la lactancia, los inhibidores de la bomba de protones, tumores neuroendocrinos, sepsis, enfermedad renal crónica (ERC), entre otros); por lo tanto para aumentar la sensibilidad y especificidad habría que utilizar test estimulatorios. Una concentración basal de calcitonina superior a 100pg/ml muy probablemente será un CMT.(85)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Dado que el costo-efectividad de la determinación rutinaria de calcitonina en toda la población con NT aún está en estudio y no ha sido validada en nuestro medio, no se recomienda, a menos que haya sospecha específica para CMT.(53,86,87)	**E: 2b / R: B**

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

15.2.4 *En pacientes con NT en estudio ¿Que parámetros debe incluir el informe* del ultrasonido (US) de cuello?

La facilidad de acceso a la tiroides, por su ubicación superficial, sumado a la alta calidad de imagen de los equipos ecográficos modernos, hacen del ultrasonido el mejor método de diagnóstico por imagen y además con la mejor relación costo-beneficio.(88)

El US proporciona información morfológica general: presencia del órgano, posición, tamaño, forma, contornos, bordes y morfológica específica: ecogenicidad y ecoestructura de la glándula y de los NT cuando éstos están presentes (ver anexo 3). El uso de *Doppler* añade información de la vascularización del tejido normal y patológico, es una herramienta que está disponible en casi la totalidad de los equipos ecográficos que se comercializan hoy en día.(88)

Este estudio de imagen es de elección para el estudio del NT, ya que es el más sensible para su detección. Se debe incluir la exploración de la glándula tiroides y del compartimento central y lateral del cuello.(73,74,89)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
El US de cuello debe ser realizado con un equipo de alta resolución, por un profesional imagenólogo y mediante una evaluación sistematizada.	✓
Teniendo en cuenta que el US es una técnica operador dependiente, este debe informarse bajo unos mínimos estándares de calidad que incluyan las siguientes características; en base a las cuales se categorizará el riesgo de malignidad en el estudio del NT (74,90,91): 1.-Tamaño y volumen de la glándula: medidas de los lóbulos derecho e izquierdo en sus tres ejes, el istmo en su eje anteroposterior y del lóbulo piramidal en sus ejes anteroposterior y transverso. 2.- NT único o múltiple. 3.- Patrón y características del NT: - Localización: anterior o posterior; la localización posterior puede disminuir la precisión de la PAAF. - Tamaño (tres dimensiones). - Estructura: sólido – quístico – mixto - espongiforme. - Ecogenicidad: iso – hipo - hiperecogénico. - Márgenes: regulares o irregulares (espiculados, lobulados o infiltrantes). - Forma: más alto que ancho, es decir, el diámetro A-P es predominante con respecto a los otros dos. - Presencia y patrón de calcificaciones. - Presencia y distribución del flujo sanguíneo intranodular. - Halo periférico ausente o presente; completo o incompleto. 4.-Presencia de adenopatías cervicales sospechosas (ver tablas 3 y 4)	E: 2a / R: B

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

15.2.5 En pacientes con NT ¿Qué características ecográficas justifican solicitar la punción aspiración con aguja fina (PAAF)?

Posterior al US, la PAAF es el procedimiento de elección para evaluar el NT y seleccionar candidatos para la cirugía. La decisión de puncionar un NT se debe apoyar en una combinación de características ecográficas y factores que aumentan el riesgo de cáncer de tiroides. En este contexto las características ecográficas de los nódulos que sugieren cáncer son: NT sólido, hipoecogénico o marcadamente hipoecogénico, más alto que ancho, bordes irregulares, microlobulados o espiculados y con microcalcificaciones. La heterogeneidad, la consistencia sólida y los bordes mal definidos son signos poco específicos. La hipoecogenicidad en NT menores de 1 cm tiene menor valor predictivo positivo que en nódulos mayores de 1 cm. Calcificaciones en la cápsula de un NT, a la vez interrumpidas y que extruden hacia los tejidos blandos tienen alta especificidad. Si se considera el tamaño del NT, se indica puncionar sólo aquellos mayores de 1 cm de diámetro. Mientras más criterios de malignidad, mayor será la probabilidad de cáncer.(3)

Existen diferentes sistemas para evaluar los patrones ecográficos del NT que orientan hacia la indicación de la PAAF, entre ellos: el TI-RADS del Colegio Americano de Radiólogos, el sistema de la Asociación Americana de Tiroides (ATA por sus siglas en ingles) y el U1-U5 de la Sociedad Británica; entre otros.(3,54) Es importante señalar que actualmente en el Ecuador se ha desarrollado por Mena G y col.(92) un modelo de predicción de malignidad llamado "ALPHA score".

El riesgo de cáncer -basado en el patrón ecográfico- en los diferentes sistemas es parecido, la diferencia yace en el tamaño del tumor para ordenar la PAAF.(93) No existen estudios comparativos con alto nivel de evidencia que demuestren cuál sistema es mejor.(94,95) No obstante, similar a lo que sucede con el sistema de puntuación de cáncer de mama (BIRADS), la ACR -con respecto al NT- estandarizó el sistema TI-RADS, con ello se logró un glosario práctico y uniforme que describe las características ecográficas del nódulo, se da un valor a cada carácter ecográfico y la sumatoria determina cuál nódulo debería ser observado o estudiado por medio de PAAF/US.(96) (Ver anexo 4)

Para hacer que el sistema sea fácil de entender y aplicar, la ACR TI-RADS no incluye subcategorías, tampoco una categoría TR = 0 para indicar una glándula normal. Según Yoon et al. las directrices ATA no fueron capaces de clasificar el 3,4% de 1.293 nódulos, de los cuales el 18,2% fue maligno.(97)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se sugiere utilizar el sistema ACR – TIRADS para evaluar y cuantificar los patrones ecográficos del NT e indicar la PAAF/US. Considerar la variabilidad entre observadores, el criterio médico, la experiencia del operador y características del paciente.	✓
Se recomienda la PAAF/US de un NT de acuerdo con las características ecográficas y tamaño del NT.(91,98)	E: 3b / R: B
En NT TI-RADS 5 (alta sospecha) se recomienda PAAF/US si el diámetro es ≥ 1 cm. Si el NT es ≥ 0,5 cm*, se hará sólo seguimiento.(96)	E: 3b / R: B
En NT TI-RADS 4 (moderada sospecha) se recomienda PAAF/US si el diámetro es ≥ 1,5 cm. Si el NT es ≥ 1 cm, se hará sólo seguimiento.(96)	E: 3b / R: B

En NT TI-RADS 3 (leve sospecha) se recomienda PAAF/US si el diámetro es ≥ 2,5 cm. Si el NT es ≥ 1,5 cm, se hará sólo seguimiento en un año y debe detenerse a los cinco años si no hay cambios.(96)	E: 3b / R: B
En NT TI-RADS 1 ó 2 (benigno o no sospechoso) no se recomienda PAAF.(96)	E: 3b / R: B

*Referirse a recomendaciones sobre microcarcinoma para mayor información.

15.2.6 ¿En el estudio de pacientes con presencia de NT, como se debe informar el resultado de la citología de tiroides?

El manejo de los NT depende de la claridad y objetividad de diagnósticos que puedan interpretarse de manera confiable y reproducible en todas las instituciones, esta necesidad clínica ha llevado a organismos multidisciplinarios en todo el mundo a desarrollar informes estandarizados.(99) Para el 2017 se reconocen 5 sistemas de reporte de citología: el sistema Bethesda (TBSRTC),(100) la segunda edición de la guía para reporte de citología tiroidea del Colegio de Patólogos del Reino Unido (RCPath),(101) consenso italiano para el reporte y clasificación de citología tiroidea,(102) protocolo estructurado para reporte de citología tiroidea del Colegio de Patólogos de Australia,(103) sistema de reporte de citología acorde a las nuevas guías de la Asociación Japonesa de Tiroides.(104) El TBSRTC ha sido utilizado como un estándar de comparación para la unificación de nomenclatura, reportes de validez interna, validez externa de los otros cuatro sistemas de reporte de citología de nódulo tiroideo.(99,105–108)

En la conferencia impulsada en 2008 por el Instituto Nacional de Cáncer en los EE.UU,(109) se introdujo la base para que en el 2010 y posterior actualización 2017, se publicara el Sistema Bethesda para reporte de citología de NT, el formato incluye definiciones para 6 categorías diagnósticas, criterios morfológicos de diagnóstico y recomendaciones sobre el manejo para cada categoría,(99) cada una de las categorías sustenta la probabilidad de riesgo de cáncer diferenciado de glándula tiroides,(100) tomando en cuenta que el reporte realizado está basado en un equipo multidisciplinario que cuenta con una infraestructura adecuada, un talento humano entrenado y el equipamiento requerido.(110–113) (*Ver* tabla 2)

Tabla 2. Interpretación del Sistema Bethesda para reporte citológico de punción de nódulo tiroideo

Categoría	Interpretación	Riesgo de Cáncer
I	No diagnóstico o insatisfactorio	1-4%
II	Benigno	0-3%
III	Atipia de significado incierto /Lesión folicular de significado incierto	5-15%
IV	Sospechoso de neoplasia folicular o Neoplasia folicular	15-30%

V	Sospechoso de malignidad	60-75%
VI	Maligno	97-99%

Modificado de: Cibas ES, Ali SZ. 2017.(100)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda utilizar el sistema Bethesda para reporte de citología de nódulo tiroideo debido a su reproducibilidad, alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo.(114–116)	E: 1c / R: A

15.3 Tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo benigno

Del 90-95% de los NT diagnosticados son benignos, de los cuales el 85% se mantienen estables según reportes de diferentes estudios prospectivos con seguimiento a 5 años, por tanto un 15% experimenta crecimiento (considerándose importante aumento en el volumen superior al 50% que es equivalente al crecimiento del 20% en 2 de los 3 diámetros) y de estos en solo un 0.3% se detecta malignidad, lo que lleva a la conclusión de que el seguimiento del NT benigno puede ser realizado en el primer nivel de atención.(24)

15.3.1 En pacientes con categoría I de Bethesda ¿Cuál es la conducta a seguir?

Bethesda I: No representativa- no diagnóstica- insuficiente. Corresponde al 10-15% de las citologías, y está determinada por las características del NT, la experiencia del operador e interpretación de la citología.(117) Ante este resultado la recomendación por las diferentes sociedades científicas es repetir la PAAF.(3,118) Se ha sugerido que una nueva PAAF no debe realizarse antes de los tres primeros meses para evitar falsos positivos por posibles cambios reactivos inducidos por la técnica, pero no existe consenso para dicha propuesta.(119,120) La mayoría de estos NT tienen un diagnóstico definitivo benigno;(121) sin embargo existe un pequeño porcentaje de NT (10%) que tras una segunda PAAF continúan con resultado insuficiente para los cuales se ha reportado un riesgo de malignidad del 2-16%.(122)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda una segunda PAAF; en base a la clínica del paciente, las características ecográficas y el criterio médico.(123)	E: 2b / R: B
Se sugiere una segunda PAAF de forma inmediata para los pacientes en los que se mantenga la sospecha de malignidad, para el resto de pacientes ésta podría ser realizada a los 3 meses.	✓

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Tras dos PAAF no diagnósticas de un NT sólido, se recomienda la derivación y valoración por parte de un equipo multidisciplinario en donde con una historia clínica y características ecográficas favorables puede decidirse seguimiento clínico-ecográfico cada 6-12 meses, caso contrario se recomienda intervención quirúrgica.(122,124)	E: 2b / R: B

15.3.2 En los pacientes con categoría II de Bethesda ¿Cuál es la conducta a seguir?

Bethesda II: Citología benigna. Corresponde a la mayor parte de los resultados de las citologías; entre el 60-80%, con un muy bajo riesgo de malignidad 0-3%.(3) No requieren estudios adicionales ni tratamiento.(3,53)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Con el resultado de una citología benigna, no se recomiendan más estudios ni tratamiento, a menos que las características ecográficas mantengan la sospecha clínica, en donde el criterio médico es de vital importancia.(81,125)	E: 2b / R: B
El seguimiento de este grupo de pacientes se realizará en el primer nivel de atención de salud, en base a la clínica del paciente, las características ecográficas y criterio médico.	✓
Aunque la evidencia científica recomienda realizar en los NT con sospecha ecográfica, una segunda PAAF a los 12 meses,(125–127) este grupo ha llegado al consenso de que debido a la variabilidad de los reportes ecográficos en el país, una segunda PAAF sería oportuna los 6 meses.	✓
Tras dos citologías benignas, la especificidad de la técnica es aún mayor, con lo cual se recomienda realizar el seguimiento bajo control ecográfico, con intervalo de tiempo en base a las características clínicas/ecográficas y criterio médico.(128,129)	E: 2b / R: B
Tras dos citologías benignas se sugiere control ecográfico a los 2 años.	✓
Si en el control ecográfico el NT se mantiene estable, se sugiere realizar ecografía cada 3-5 años.	✓
En los NT con un puntaje TIRADS 3 o 4 se recomienda control ecográfico a los 12-24 meses y PAAF en el caso de que se reporten nuevas características ecográficas sospechosas,(125,126) o si existiese un aumento en el volumen superior al 50% que es equivalente al crecimiento del 20% en 2 de los 3 diámetros; para este segundo punto hay que tener en cuenta la variabilidad interobservador en los reportes de ecografías y que el crecimiento de un NT no necesariamente implica malignidad.(130)	E: 2b / R: B
Dada la variabilidad interobservador, una nueva PAAF debe basarse conjuntamente con las caracteristicas del paciente y el criterio médico.	✓
En los NT no sospechosos por ecografía (TIRADS 1 y 2) el control ecográfico puede realizarse a los 24 meses .(131)	E: 2b / R: B
Los pacientes que tengan sintomatología compresiva (tos- disfonía-disfagia-disnea-dolor cervical) claramente asociada a la presencia del NT (altamente probable en nódulos mayores a 3-4 cm) o que en el seguimiento hayan aparecido características ecográficas altamente sospechosas de malignidad a pesar de la citología benigna, deben ser	E: 2a / R: B

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

remitidos a evaluación por un equipo multidisciplinario para valoración quirúrgica.(132)	
Los casos de quistes recurrentes y sintomáticos deben ser remitidos a evaluación por un equipo multidisciplinario para valoración quirúrgica o realización de otros procedimientos percutáneos, según la disponibilidad de los centros.(133,134)	**E: 2b / R:B**

En el diagnóstico tratamiento y seguimiento del NT y CT es necesario la formación de un equipo multidisciplinario en los hospitales de segundo y tercer nivel, que incluye a médicos especialistas en endocrinología, cirugía de cabeza y cuello, radiodiagnóstico, anatomía patológica y medicina nuclear; y a medida que la evolución se vuelva más compleja y/o existan signos sugestivos de malignidad, se deberán incluir profesionales en base a la clínica del paciente (oncología médica, oncología radioterapéutica, cuidados paliativos; entre otros). Su principal función será tomar decisiones conjuntas en base a la medicina basada en la evidencia con el objetivo de proporcionar el mejor tratamiento posible para aquellos pacientes con dudas diagnósticas y terapéuticas. Cabe destacar que en este tipo de decisiones también es importante tomar en cuenta las características socioculturales del paciente y sus preferencias. Con esto los pacientes podrían obtener mejoría en la elección y resultados del tratamiento.(135)

15.3.3 ¿En pacientes con categoría III de Bethesda cuál es la conducta a seguir?

Bethesda III: Atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado. Corresponde al 15% de los resultados de las citologías. Riesgo estimado de malignidad por sistema Bethesda entre el 5-15% y un riesgo variable en las diferentes series posquirúrgicas de 6%-48% (media 16%).(3,114,136,137) De acuerdo a este riesgo tan variable, es la categoría donde no hay una clara recomendación en cuanto a la actitud terapéutica. Dado estos antecedentes el manejo debe estar basado en las características ecográficas, criterio médico y opinión del paciente.(3,118)

Este grupo de pacientes será derivado para repetición de la PAAF y valoración de la muestra por un citopatólogo con experiencia, ya que existe variabilidad interobservador.(138,139)

Si no existe sospecha clínica y/o ecográfica de malignidad puede considerarse la realización de una gammagrafía, si el NT es hipercaptante se realiza seguimiento y si es iso/hipocaptante suma argumentos para intervención quirúrgica.(137,140)

Actualmente la aplicación de los test moleculares ayuda a diferenciar que pacientes con citología indeterminada (categoría III de Bethesda) requieren intervención quirúrgica.(3,118) Aproximadamente el 60% de CPT presentarán mutaciones en *BRAF,* de las cuales hasta un 98% se tratan de la mutación *BRAF V600E*. El 13% de los casos tendrán mutaciones en *RAS,* especialmente *NRAS* y un 15% presentarán reordenamientos génicos sobre todo *RET/PTC o PAX8/PPARγ*. Además se puede observar mutaciones en la región promotora del gen *TERT* en los carcinomas de células de Hürthle y carcinomas anaplásicos y mutaciones del gen RET en los carcinomas medulares. Todas estas mutaciones son mutuamente excluyentes y están relacionadas con diferentes variantes histológicas de CPT.(30,141)

La presencia en material citológico de PAAF de tiroides, tanto de mutaciones en *BRAF* como del reordenamiento *RET/PTC*, confieren cerca del 100% de probabilidad de cáncer,

mientras que otras mutaciones como las de *RAS*, tienen un 80% de probabilidad de cáncer de bajo riesgo o de variante folicular encapsulada no invasiva de tumor papilar de tiroides.(142)

A final de los años 2000 se han utilizado pruebas moleculares con el fin de ayudar al diagnóstico en citología indeterminada. Inicialmente se buscaban mutaciones puntuales específicas, en la actualidad se disponen de paneles multigen por tecnologías ultrasensibles, con alta especificidad (86-100%), pero con sensibilidad modesta y variable (50-90%), que disminuye en caso de microcarcinoma y que son equiparables a la repetición del estudio citológico mediante nueva PAAF, con menor costo.(3)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda repetir la PAAF a los tres meses y valorar la muestra por un citopatólogo con experiencia.(143)	E: 2a / R: B
Si tras una segunda PAAF el diagnóstico continúa siendo indeterminado y existen criterios ecográficos y/o clínicos, sugestivos de malignidad se recomienda intervención quirúrgica para tener un diagnóstico definitivo.(144–147)	E: 2a / R: B
Se debe informar al paciente de los riesgos-beneficios de la intervención quirúrgica y se deberá tomar una decisión conjunta por parte de un equipo multidisciplinario.	✓

15.3.4 En pacientes con presencia de bocio multinodular (BMN), ¿Cuál es el manejo inicial?

Los pacientes con BMN deben ser evaluados de la misma manera que los pacientes con NT solitario, en donde la historia clínica y el examen físico nos ayudarán a identificar sintomatología compresiva: tos- disfonía-disfagia-disnea-dolor cervical; y características de malignidad: crecimiento lento pero progresivo, NT de consistencia firme e irregular adheridos a planos profundos, adenomegalias cervicales. El estudio al igual que en el NT solitario, se iniciará con hormonas tiroideas y ecografía de tiroides como método de imagen de elección.(3,53,54)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
El riesgo de malignidad en el BMN es igual que en los nódulos solitarios y por tanto estos pacientes deben tener la misma valoración clínica y ecográfica, en donde se deben identificar los NT más representativos para indicación de PAAF.(148,149)	E: 2b / R: B

15.3.5 En pacientes con NT benigno ¿Cuál es el rol del tratamiento con levotiroxina?

El tratamiento con levotiroxina a dosis supresoras, tiene un efecto moderado sobre la reducción del tamaño del NT y podría prevenir la aparición de nuevos nódulos en zonas con déficit de yodo. Sin embargo, cuando se realiza el seguimiento a largo plazo no hay

una reducción significativa del volumen y al suspender el tratamiento hay un rápido recrecimiento.(150) Las diferentes revisiones sistemáticas han demostrado que los riesgos superan los beneficios, con un aumento de los efectos colaterales como resultado del hipertiroidismo subclínico; entre ellos: riesgo de fibrilación auricular, incremento de arritmias supraventriculares, incremento de la masa del ventrículo izquierdo, disminución de la tolerancia al ejercicio físico, y disminución de la densidad mineral ósea, con un incremento en la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales.(151–154)

El tratamiento con levotiroxina como tratamiento hormonal sustitutivo, solo debe reservarse para aquellos pacientes que en la evaluación inicial de la función tiroidea, tengan asociado un hipotiroidismo primario clínico o un hipotiroidismo primario subclínico autoinmune.(155)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Dado que los riesgos superan los beneficios, no se recomienda el tratamiento con levotiroxina para el manejo del NT benigno.(151,153)	E: 2a / R: B

15.4 Tratamiento quirúrgico del CDT

15.4.1 En pacientes con diagnóstico de CDT, ¿Qué evaluaciones preoperatorias se deben realizar?

La estadificación preoperatoria se basa en la valoración clínica, ultrasonido (US), endoscopia, otros métodos de imagen y PAAF, que tienen por objeto(3,84):

- Definir el tamaño y ubicación del tumor, relación capsular y extensión extratiroidea.
- Detectar multifocalidad o bilateralidad.
- Investigar el compromiso ganglionar no identificado en la exploración física
- Caracterizar los ganglios cervicales para indicación de citología.
- Definir el compromiso de estructuras adyacentes (nervio laríngeo recurrente, tráquea, esófago, columna y vasos).
- Investigar metástasis a distancia.

a) Ultrasonido

El US cervical es el principal método de imagen para valorar la extensión de la enfermedad y debe incluir la tiroides y los compartimentos central y laterales.(156)

Es más útil que la tomografía computarizada (TC), predice mejor la multifocalidad, bilateralidad y metástasis ganglionares laterales (II a V). Además identifica adenopatías metastásicas clínicamente ocultas en 20-33% de casos, alterando la extensión de la cirugía entre 33-39%.(157)

La utilidad predictiva y la sensibilidad del estadio del tumor primario y ganglionar es variable, tiene limitaciones en definir la infiltración a estructuras adyacentes y detección de metástasis ganglionar central (VI y VII). Además la exactitud se relaciona con la experticia del operador, calidad del equipo y estandarización del procedimiento.(158,159)

b) Tomografía computarizada con contraste

Es más útil para delimitar la invasión a laringe, tráquea, esófago, vasos, músculos, extensión extraganglionar, retrofaríngea, paratraqueal, retrotraqueal retroclavicular y subesternal. La TC de tórax permite definir el límite inferior de la extensión tumoral retroesternal, el grado de compromiso de las estructuras del mediastino y la presencia de metástasis pulmonares, hallazgos que influirían en el plan quirúrgico -acceso torácico, resecciones compuestas y adyuvancia.(159) Para detectar ganglios centrales la sensibilidad y especificidad es de 50-67% y 76-91% respectivamente; mientras que, para ganglios del compartimento lateral, la sensibilidad es de 59-82% y especificidad de 71-100%. La combinación de US y TC puede mejorar el descubrimiento de enfermedad ganglionar central.(160) El contraste yodado de la TC no interfiere con el rastreo o tratamiento con ^{131}I luego de las 4-8 semanas de realizado el estudio.(161) La infiltración local se asocia a tumores grandes, de crecimiento rápido, fijo a estructuras adyacentes, proyección retroesternal e intratorácica, adenopatías voluminosas, disfonía, ronquera con paresia o parálisis cordal, disfagia u odinofagia progresiva, tos, disnea, hemoptisis o estridor e imágenes de US con sospecha de invasión extratiroidea.(159)

c) Resonancia magnética nuclear (RM)

Tiene una baja sensibilidad para detectar metástasis ganglionares cervicales, no aporta más datos que la TC en la valoración de invasión tumoral local y representa mayor costo.(162)

d) Tomografía por emisión de positrones (PET-CT con ^{18}F-FDG)

No suele aportar más datos que los otros estudios de imagen preoperatorios (US, TC). Puede ser considerada en CDT de alto riesgo con sospecha de enfermedad diseminada no establecida por otros métodos de imagen.(163)

e) Punción aspiración *con* aguja fina guiada por ultrasonido de ganglios cervicales

Las alteraciones producidas por la presencia de células neoplásicas en los ganglios, afectan el hilio, la forma, la estructura interna y la vascularización. Por medio del US de alta resolución estas alteraciones pueden ser identificadas en ganglios muy pequeños (3mm), que anticipan la realización de PAAF/US para confirmar o descartar metástasis.(164)

El carcinoma papilar suele presentar metástasis ganglionares cervicales en compartimiento central en el 20-50% de los pacientes e incluso cuando el tumor primario es pequeño e intratiroideo.(165)

La PAAF/US de metástasis ganglionar por CDT tiene una sensibilidad de 73-86% y especificidad de 100%. Es más probable que los ganglios malignos se localicen en los niveles III, IV y VI, aunque para el CPT que surge en el vértice de la tiroides, la ubicación mas frecuente de metástasis es en los niveles II (34,4%) y III (96.6%).(166) La PAAF/US es más útil cuando se realiza en ganglios con una o más características ecosonográficas sospechosas de metástasis.(158) (*ver* tabla 3)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

En el CDT es importante la estadificación para establecer el pronóstico y definir el tratamiento quirúrgico y ^{131}I. La eliminación de la tiroides junto con el tumor primario y la enfermedad regional (nódulos linfáticos) es transcendental como tratamiento inicial incluso en los pacientes con metástasis distantes.(165)

Tabla 3. Características ecosonográficas (US/Doppler) de ganglios linfáticos predictivas de malignidad en CDT

Signo(s)	S (%)	E (%)	VPN (%)	VPP (%)
Microcalcificaciones	5-69	93-100	33-60	88-100
Aspecto quístico	10-34	91-100	30-66	77-100
Vascularidad periférica	40-86	57-93	31-70	77-80
Hiperecogenicidad	30-87	43-95	38-84	66-96
Forma redonda	37	70	45	63

***S:** sensibilidad, **E:** especificidad, **VPP:** Valor predictivo positivo, **VPN**: Valor predictivo negativo. **Tomado de:** Leenhardt L, et al. 2013.(158)

Tabla 4. Estratificación ecosonográfica de riesgo de malignidad de los ganglios cervicales en CDT

Normal o Benigno	Forma ovoide, hilio normal, vascularización hiliar o ausente, diámetro normal (<8-10mm) o crecimiento longitudinal, borde regular y ninguna característica sospechosa.
Indeterminado (baja sospecha)	Ausencia de hilio y al menos uno de los siguientes signos: forma redonda, incremento de la vascularización central y aumento del eje corto (diámetro mínimo) incrementado ≥8mm en nivel II y ≥5mm en los niveles III y IV.
Sospechoso	Si existe una o más de las siguientes características: microcalcificaciones, áreas quísticas, hipervascularización periférica o difusa, tejido hiperecoico de apariencia similar a la tiroides.

Tomado de: Leenhardt L, et al. 2013.(158)

f) Tiroglobulina (Tg) en el líquido de lavado de la punción aguja fina.

La presencia de Tg en el líquido de lavado de un tejido obtenido por PAAF (Tg-PAAF) que no sea de la glándula tiroides confirma la presencia de metástasis, persistencia o recurrencia. El método ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad.(167) Es útil cuando el ganglio tiene componente quístico, aspecto ecosonográfico indeterminado o de baja sospecha y ante una citología discordante con US.(168) Existen limitaciones debido a la variabilidad en la estandarización de los niveles corte de medición de la Tg-PAAF (> 1 ng/ml), por la influencia de los anticuerpos Anti-Tg y en ganglios del compartimento central cuando la glándula tiroidea está presente.(169)

g) Laringoscopia

Debido a la estrecha relación anatómica de la glándula tiroides con los nervios laríngeos recurrentes (NLR), las alteraciones de la voz son un signo indirecto de una posible invasión tumoral del nervio o de una lesión quirúrgica del mismo.(170–172)

La parálisis del NLR, por invasión local del CDT, ocurre entre el 6 y 10%. La disfunción cordal por su parte, puede manifestarse sin cambios de la voz y la sensibilidad del cambio

de voz como predictor de parálisis cordal varia del 33 al 68%.(173) Sólo en el 28-30% coexisten cambios en la voz.(174) En pacientes con CDT invasor y función cordal normal, se ha verificado durante la cirugía, compromiso del NLR en 54%. La disfunción del NLR puede suceder por extensión extratiroidea, o constituir secuelas de cirugía previa en cuello o tórax superior, esta debe sospecharse en presencia de cambios subjetivos u objetivos de la voz, signos y síntomas de extensión e infiltración local, (compromiso respiratorio, disfagia), en tumores voluminosos, fijos a laringe o tráquea, adenopatía cervical voluminosa extensa a lo largo del trayecto del NLR o nervio vago, extensión posterior y/o infiltración traqueo-esofágica.(170,175)

La evaluación de la voz y la laringe mediante laringoscopia puede llevar a identificar la parálisis o paresia de las cuerdas vocales, la misma que proporciona evidencia de presunta malignidad tiroidea invasiva. La importancia radica en la planificación del alcance quirúrgico, manejo perioperatorio de la vía aérea además se debe tomar en cuenta que una lesión bilateral del NLR ocasiona obstrucción de la vía aérea con necesidad de traqueostomía.(172,173,176–178)

h) Endoscopia laringo-traqueal y/o esófago

La endoscopia es útil para valorar la extensión de la invasión, en especial intraluminal de la vía aérea o digestiva y planificar el tratamiento quirúrgico.(179)

Aproximadamente el 10-15% del cáncer de tiroides presenta invasión a estructuras adyacentes, siendo las más frecuentemente implicadas: músculos infrahioideos (53%), NLR (47%), tráquea (30%), esófago (21%) y laringe (12%), la mayoría suelen ser superficiales y en menos del 1% infiltran la mucosa.(171,173) La invasión debe sospecharse ante síntomas respiratorios (estridor, aspiración, hemoptisis, ronquera disnea, tos), disfagia progresiva, o hallazgos de estudios de imagen.(3)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda el US preoperatorio de cuello como método de elección para valorar localización, tamaño tumoral, multifocalidad, enfermedad bilateral y ganglios linfáticos cervicales de los pacientes que se someterán a cirugía por diagnóstico o sospecha de malignidad.(158,160)	E: 2b / R: B
Se recomienda TC simple y contrastada de cuello como complemento al US, en tumores grandes, adenopatías voluminosas o múltiples, enfermedad extensa, sospecha clínica de invasión a estructuras centrales de cuello o mediastino, tumor fijo, estridor, disfonía, disfagia, tos, disnea, hemoptisis.(159)	E: 2b / R: B
La TC simple y contrastada de tórax se recomienda ante la presencia de tumores voluminosos, infiltración local evidente, extensión retroesternal, sospecha clínica (dolor torácico, disnea, tos y hemoptisis) o radiológica de metástasis pulmonares.(159)	E: 2b / R: B
La RM se recomienda cuando existe contraindicación para TC, o cuando la TC genera duda diagnóstica y la realización de una RM modificaría la conducta quirúrgica.(162)	E: 2b / R: B
La ^{18}FDG-PET/TC no está recomendada en forma rutinaria para la evaluación preoperatoria.(180,181)	E: 2a / R: B

Se recomienda una PAAF guiada por ultrasonido de los ganglios linfáticos con hallazgos ecográficos indeterminados o sospechosos (perdida de hilio, forma redonda, hiperecogenicidad, áreas quísticas, microcalcificaciones y vascularización periférica) para confirmar la presencia de malignidad.(158)	**E: 1a / R: A**
El médico debe evaluar la voz en todos los pacientes que serán sometidos a cirugía de tiroides, como parte de su examen físico preoperatorio. Esto debe incluir la descripción de posibles cambios (objetivos o subjetivos) en la voz del paciente.(172,178,182)	**E: 2b / R: B**
La laringoscopia preoperatoria debe realizarse en pacientes refieran cambios de la voz y presenten disfonía.(170,175,182)	**E: 1b / R: B**
Se recomienda realizar una laringoscopia, en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDT, incluso si la voz es normal, ante la sospecha de infiltración local extratiroidea (disfagia, odinofagia, síntomas respiratorios, hemoptisis, progresión rápida, tumor grande o firme, fijo a la laringe o tráquea) imágenes de extensión extratiroidea posterior o de infiltración traqueo-esofágica o cuando se haya sometido a una cirugía cervical o torácica superior previa, que expusiera a posibles lesiones del NLR o nervio vago.(176–178,182)	**E: 1b / R: B**
Se recomienda TC o RM conjuntamente con US para definir el grado de infiltración de estructuras extratiroideas, especialmente de la vía aerodigestiva.(159,183–185)	**E: 1b / R: A**
Se recomiendan estudios endoscópicos laringo-traqueal y/o esofágico (laringo-traqueo-fibroscopia y esofagoscopia respectivamente) cuando existan síntomas respiratorios (estridor, hemoptisis, ronquera disnea, tos) o disfagia progresiva, en busca de invasión tumoral del tracto aerodigestivo.(179)	**E: 2a / R: B**

15.4.2 En pacientes con categorías III, IV, V y VI de Bethesda, ¿Cuál debe ser la extensión de la tiroidectomía?

La cirugía en el cáncer de tiroides tiene como objetivos(54,186,187):

- Resección completa del tumor primario, enfermedad extratiroidea y de las metástasis ganglionares cervicales.
- Facilitar el tratamiento ablativo con ^{131}I del remanente tiroideo o adyuvante de la enfermedad residual o metastásica.
- Proveer información necesaria para la estadificación del riesgo de recurrencia y mortalidad.
- Determinar el tratamiento adyuvante y seguimiento.
- Favorecer el seguimiento a largo plazo de recurrencia de la enfermedad con US y monitoreo con Tg sérica.
- Minimizar la morbilidad quirúrgica relacionada con la extensión de la cirugía y experiencia del cirujano, sin afectar la resección oncológica óptima.
- Diagnóstico histopatológico de lesiones indeterminadas Bethesda: III, IV, V.

Las cirugías para cáncer de tiroides realizadas por cirujanos de alto volumen se asocian a una menor morbilidad y mejor pronóstico. Se ha propuesto el concepto "cirujanos de alto volumen" (100 o más cirugías por año), por hallazgos de mejores índices pronósticos en

recurrencia, morbilidad y costos en comparación con cirujanos de volumen intermedio (10-99 tiroidectomías por año) y bajo volumen (< 10 tiroidectomías por año).(188–191)

Sin embargo, es importante mencionar que para la definición de "cirujanos de alto volumen", la fuente provino de registros de egresos que no controlaron la variable estadio de la enfermedad, fueron mezcladas enfermedades benignas, inflamatorias y cáncer, procedimientos limitados en su mayor proporción a tiroidectomías u otros de menor complejidad. Los datos conciernen sólo a complicaciones y mortalidad a corto plazo (30 días). El carácter retrospectivo supone que la frecuencia de complicaciones posteriores a los 30 días no fue registrada. El umbral volumen-cirujano estuvo basado en poblaciones grandes como en Estados Unidos y Asia, cuya base de datos viene de registros nacionales citando 62 722 procedimientos. No fue contrastada la relación entre las distintas variables de pronóstico y especialidades quirúrgicas (cirujanos generales, otorrinolaringólogos, cirujanos de cabeza y cuello o cirujanos oncólogos) cuya formación académica pudo haber influenciado en los resultados. Variables no reportadas como: cirujano joven que fueron posiblemente incluidos como de alto volumen y contrariamente cirujanos senior con funciones asistenciales y administrativas simultáneas fueron considerados de bajo volumen.

En consecuencia, para considerar esta definición es necesario determinar el umbral nacional propio de volumen-cirujano, usando el reporte de eventos adversos prospectivamente en la tiroidectomía y otras cirugías más complejas que se practican para tratar el CDT en el pais.

a) Terminología de la extensión de la tiroidectomía

Algunas descripciones de los procedimientos quirúrgicos han originado confusión y prácticas inadecuadas. Por lo tanto, es necesario estandarizar las definiciones, considerando que el procedimiento quirúrgico mínimo debe ser la lobeistmectomía (ver tabla 5); con el fin de: a) obtener desde el inicio una cirugía oncológica de la mitad de la glándula y b) en caso de complementación de la tiroidectomía, realizarla en un área anatómica no intervenida.

Tabla 5. Terminología y definición de la extensión de la resección quirúrgica de la tiroides

Terminología	Definición
Lobeistmectomía (LB)	Resección del lóbulo lateral, istmo y lóbulo piramidal de la tiroides
Tiroidectomía total (TT)	Extirpación de "todo el tejido tiroideo visible": ambos lóbulos tiroideos, istmo y lóbulo piramidal.

Modificado de: Perros P. et al. 2014.(54) Ministerio de salud de Chile. 2013.(84)

b) Extensión de la tiroidectomía en citología Bethesda III y IV

La probabilidad de cáncer en los nódulos Bethesda III y IV varía entre 5-15% y 15-30% respectivamente, ante lo cual se deben tomar en cuenta los hallazgos ecográficos, antecedentes clínicos del paciente, resultados de la repetición del PAAF o test molecular anormal. La escisión quirúrgica en Bethesda IV favorece el diagnóstico histopatológico definitivo. Se recomienda como procedimiento quirúrgico diagnóstico mínimo la LB.(100) La extensión de la tiroidectomía (LB vs TT), dependerá del tamaño del nódulo, la presencia de enfermedad nodular bilateral, historia familiar de CDT, antecedentes de

exposición a radiación al cuello, consenso del equipo multidisciplinario y preferencia del paciente. La realización del estudio transoperatorio por congelación (ETO) en Bethesda III puede ser útil en el diagnóstico de cáncer papilar y para definir la extensión de la cirugía, pero en Bethesda IV este tiene limitaciones en el diagnóstico diferencial entre carcinoma folicular y nódulos hiperplásicos.(192,193)

c) Extensión de la tiroidectomía en citología Bethesda V

Ante el significativo riesgo de malignidad y principalmente de CPT,(50-75%) la cirugía constituye el procedimiento de elección y la extensión de la tiroidectomía (LB o TT) depende de la estratificación de los factores de riesgo de recurrencia, mortalidad y la presencia de enfermedad nodular bilateral.(100) Debido a que existe la posibilidad de entre 25 y 50% de benignidad, el ETO puede ser útil para evitar una TT innecesaria, particularmente en presencia de enfermedad unilateral o NT único Bethesda V.(192,193)

Ante la presencia de varios nódulos en el parénquima tiroideo, la TT sería la mejor opción quirúrgica, debido a la posibilidad de enfermedad metacéntrica, con el fin de evitar futuras reintervenciones por crecimiento de NT en el parénquima restante. (3,100)

d) Extensión de la tiroidectomía en citología Bethesda VI

En esta categoría casi todos los NT son malignos (97-99%) y la extensión de la cirugía debe equilibrar los riesgos y beneficios, del tratamiento y seguimiento a largo plazo.(3,100)

Datos previos favorecían a la TT como procedimiento quirúrgico inicial para todos los CDT mayores de 1 cm, N0, M0, basándose en una mejor sobrevida y menor recurrencia.(194) Sin embargo, el re-análisis de los datos no demostró beneficio de la TT sobre la LB en pacientes seleccionados de bajo riesgo, ya que las pequeñas diferencias encontradas en sobrevida y recurrencia a favor de la TT no consideraron variables como el diámetro tumoral, extensión extratiroidea, resección incompleta y otras comorbilidades que pudieron haber influido en el pronóstico.(195)

La multifocalidad, el uso rutinario de la ablación con ^{131}I y la Tg como marcador en el seguimiento fueron argumentos a favor del TT. No obstante, con una adecuada selección de pacientes para LB, las recurrencias locales no sobrepasan el 4% y la necesidad de complementar a TT es menor de 10%.(196,197)

Estudios adicionales en pacientes con CDT adecuadamente seleccionados de bajo riesgo (T1-2, N0), sometidos a LB o TT no mostraron diferencias significativas en supervivencia.(196,198–200)

Actualmente la LB es una alternativa viable para pacientes con CDT de bajo riego adecuadamente seleccionados: tumor único, ≤4 cm, sin histología agresiva, extensión extratiroidea o metástasis ganglionar; sin historia de cáncer familiar de tiroides o radiación. La TT es necesaria si la estrategia incluye ^{131}I, por lo tanto, se indica si el CDT es >4 cm, si hay franca extensión extratiroidea, metástasis ganglionares o distantes. Para los tumores entre 1 y 4 cm de diámetro, la TT debe realizarse considerando: la edad avanzada (> 55 años),(41) nódulos tiroideos contralaterales, antecedentes familiares de primer grado con CDT e historia personal de exposición a radiación en la cabeza y el cuello.(3)

La LB permite preservar la función tiroidea, evita el riesgo de hipoparatiroidismo y minimiza la lesión de los NLR, incluso los resultados sugieren la necesidad de sopesar el relativo riesgo beneficio de la TT frente a la LB, aun cuando la cirugía fuera realizada por cirujanos expertos y considerar la necesidad de referencia de los pacientes con enfermedad más extensa e invasiva a cirujanos con experiencia en el manejo del cáncer de tiroides avanzado.(3,187,188,201)

e) Tiroidectomía en el CDT post-lobeistmectomía diagnóstica

Los carcinomas foliculares no se pueden distinguir de un adenoma folicular basado en características citológicas, ecográficas o clínicas; el resultado de malignidad se obtiene por estudio histopatológico definitivo después de una LB con finalidad diagnóstica.(202) La LB puede ser suficiente para el carcinoma folicular mínimamente invasivo ya que este registra bajas tasas de mortalidad, recidivas y metástasis a distancia.(203,204) El carcinoma folicular ampliamente invasivo (CFAI) suele presentarse en mayores de 45 años, con invasión extratiroidea, mayor tamaño, metástasis ganglionar y a distancia, y mayor mortalidad (30-50%).(205) El carcinoma folicular variante oncocítica (células de Hürthle), es más agresivo, con frecuencia refractario al ^{131}I y con mayor riesgo de recidiva y metástasis.(206) La adecuada selección de pacientes para complementar la tiroidectomía se relaciona con una morbilidad quirúrgica aceptable,(207) es así, que la complementación tardía (> 90 días) está asociada con una baja tasa de complicaciones postoperatorias.(208)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En cirugías para cáncer de tiroides realizadas por cirujanos de alto volumen, la morbilidad es menor y el pronóstico es mejor. Por esto, se recomienda que la cirugía sea realizada por cirujanos expertos.(188–191)	E: 2c / R: C
Se recomienda cirugía en NT Bethesda III si la repetición de la PAAF/US no es concluyente y las características clínicas o ecográficas sugieren malignidad, y en *Bethesda IV* se recomienda la cirugía en todos los casos.(100)	E: 1a / R: A
Se recomienda LB como procedimiento quirúrgico mínimo y para diagnóstico histopatológico definitivo en nódulos Bethesda III y IV ≤ 4cm, intratiroideo, sin enfermedad nodular contralateral, sin historia familiar de CDT o exposición a radiación cervical,(100,209) según discusión con el equipo multidisciplinario y preferencia del paciente.	E: 2b / R: B
En Bethesda III o IV, la TT debe ser realizada ante cualquiera de las siguientes características: un nódulo >4 cm, enfermedad nodular bilateral, antecedente de exposición a radiación cervical en la niñez o adolescencia, historia de CDT familiar o preferencia del paciente.(100)	E: 2b / R: B
Se recomienda la TT, como opción quirúrgica para lesiones multinodulares con resultado Bethesda III, IV, V y VI independiente del tamaño del nódulo puncionado.(210)	E: 1b / R: A
Se recomienda cirugía en Bethesda V y la extensión de la tiroidectomía (LB o TT) depende de la estratificación de los factores de riesgo de recurrencia y mortalidad. El ETO puede ser útil para evitar una TT innecesaria, particularmente en presencia de enfermedad unilateral o	E: 2b / R: B

nódulo único.(100,211)	
Se recomienda la TT en cáncer de tiroides > 4cm o < 4cm con extensión extratiroidea (T4), metástasis ganglionares (N1), metástasis distantes (M1), multifocal, bilateral, carcinoma tiroideo familiar, historia de radiación en cabeza o cuello.(212)	**E: 2a / R: B**
En cáncer tiroideo de 1 a 4cm, unifocal, intratiroideo, sin metástasis ganglionares (N0) ni a distancia (M0), sin historia familiar de CDT o antecedentes de radiación a cuello, la LB o TT puede realizarse considerando la decisión del equipo multidisciplinario, experiencia del cirujano y preferencias del paciente.(212)	**E: 2a / R: B**
Se recomienda la referencia de los pacientes con enfermedad extensa e invasiva a cirujanos expertos en el manejo del cáncer de tiroides localmente avanzado.(188)	**E: 2b / R: B**
Se recomienda complementar la tiroidectomía luego de LB diagnóstica, si existen factores de riesgo asociados como: enfermedad residual en el lóbulo remanente (márgenes positivos o enfermedad multifocal), extensión extratiroidea franca, variantes histológicas de mal pronóstico (células altas, esclerosante difuso, células columnares, patrón sólido, folicular difuso), pobre diferenciación, invasión linfovascular, Hürthle, tumor ≥ 4cm, metástasis ganglionar o metástasis a distancia, antecedente de radiación en cabeza y cuello, historia familiar de CDT, enfermedad nodular contralateral.(204)	**E: 2b / R: B**
La complementación de la tiroidectomía luego de LB diagnóstica en tumores entre 1-4 cm, único, intratiroideo, mínimamente invasivo, sin factores de riesgo, podría realizarse luego de un análisis crítico selectivo tomando en cuenta el estado del NLR, edad, comorbilidad y experticia del cirujano.(188,198–200)	**E: 2b / R: B**

15.4.3 En pacientes con CDT ¿Cuál es el riesgo beneficio de realizar el vaciamiento ganglionar central terapéutico?

El compromiso de los ganglios regionales es común en CPT y en carcinoma de células de Hürthle, no así cuando se trata del CFT. En los pacientes con CPT, el 35% tienen metástasis linfáticas clínicamente evidentes (MLc) y entre 53 y 89% micrometástasis (mML).(213) La incidencia y el número de metástasis ganglionares tienen relación -entre otros- con la medida del tumor primario; pues, las metástasis a la zona central suceden entre 33 y 38,3% de los tumores iguales o menores de 1 cm y se incrementan a 63,8 – 100% en los tumores mayores de 2 cm.(214–216)

La mayoría de los estudios han mostrado una asociación entre MLc y la mayor frecuencia de recurrencia ganglionar, así como, un mayor riesgo de muerte (46%) en pacientes mayores de 45 años de edad.(217,218) De manera similar, más de 5 ganglios metastásicos, la invasión ganglionar extracapsular o conglomerado ganglionar mayor de 3cm, incrementan el riesgo de recurrencia (20-30 %).(219)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la linfadenectomía terapéutica, porque favorece una mejor supervivencia y reduce el riesgo de recurrencia.(220)	**E: 2 a / R: B**

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Un ganglio positivo para metástasis, detectado clínicamente advierte el compromiso de otros grupos ganglionares. Por esto se recomienda que las MLc sean extirpadas por medio de disecciones terapéuticas orientadas al compartimiento central.(221,222)	E: 1c / R: A

15.4.4 En pacientes con CDT, ¿Cuál es el riesgo beneficio de realizar el vaciamiento ganglionar central profiláctico (VCp)?

En el paciente con CPT, sin ganglios detectables en el preoperatorio, ya sea por examen físico, imagen o durante la cirugía, según el TNM -cN0- el índice de recurrencia varía entre 0% y 9%, con una mediana de 2%. Las micrometástasis (<0,2 cm), o metástasis a ≤ 5 ganglios subcentimétricos (0,2 cm y 1 cm) se asocian con un bajo riesgo de recurrencia <5%.(219) Se ha considerado al hallazgo de la mutación *BRAF* como un predictor de micrometástasis al compartimento central, de tal manera que se indicaría el vaciamiento profiláctico, sin embargo, reportes de series de casos no han demostrado superioridad a otros predictores como el tamaño tumoral o el sexo masculino; incrementando además los costos.(223–225)

El examen físico, la imagen, la determinación *BRAF* o la valoración transoperatoria, no son eficaces para determinar la presencia de ganglios de poco volumen o micrometástasis, especialmente en el compartimento central.(226–228)

Dada la alta probabilidad de metástasis ocultas en el compartimento central, la necesidad de lograr una estadificación real y la poca eficacia de la valoración pre y trans-operatoria, algunos estudiosos han preconizado la realización del VCp en los casos de CPT cN0.

El impacto del VCp se reflejaría en una estadificación TNM veraz; disminución de los niveles de Tg posquirúrgica, con ello un mejor discernimiento de la adyuvancia con ^{131}I y mejores índices pronósticos de sobrevida sin desmedro de la calidad de vida por morbilidades inherentes a la cirugía.(229–231) No obstante, los resultados de estos estudios han sido disímiles y además con bajo nivel de evidencia o bajo poder estadístico.(232)

Los metaanálisis de estudios retrospectivos y un ensayo prospectivo aleatorizado en 181 pacientes,(233) han permitido obtener conclusiones conflictivas, con tendencia a disminuir la recurrencia local, pero, a expensas de un incremento de la morbilidad, especialmente hipoparatiroidismo temporal o definitivo y parálisis temporal del nervio laríngeo recurrente.(213,231,234–239)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
No se recomienda el VCp de rutina, es necesario valorar el riesgo beneficio. EL VCp podría disminuir la recurrencia local, no obstante, incrementa la morbilidad en especial hipoparatiroidismo temporal o definitivo, así como, disfunción temporal o definitiva del nervio laríngeo recurrente.(213,234,238,239)	E: 2b / R: B
Se recomienda la disección profiláctica del compartimento central del cuello (ipsilateral o bilateral) en pacientes con CPT sin evidencia clínica de ganglios comprometidos (cN0), cuyo tumor primario corresponda a T3 o T4.(240)	E: 3a / R: C

15.4.5 ¿Cuáles son las indicaciones y extensión del vaciamiento ganglionar lateral?

La terminología y clasificación más utilizada en la disección ganglionar cervical por cáncer de tiroides, divide el cuello en siete niveles ganglionares que se enumeran en cifras romanas, el cuello lateral incluye los niveles del I – V de los cuales el I, II, y V se dividen en dos subniveles que se designan con las letras A o B. El compartimento anterior "central" se designa como nivel VI y la región entre la escotadura supra esternal e innominada el nivel VII o mediastino antero superior hasta donde se extiende la cadena ganglionar paratraqueal (ver anexo 6). En la cirugía se debe identificar los límites y estructuras importantes contenidas en cada nivel ganglionar, como también establecer y registrar la extensión de la disección.(241,242) (Ver anexos 7 y 8)

Las metástasis ganglionares en el cáncer CPT son frecuentes, entre el 30 y 60% son ocultas, de estas, el 80% son micrometástasis que son identificadas en disecciones profilácticas -cuyo valor pronóstico es cuestionado-. Entre el 20 y 30% suelen ser macrometástasis subcentimétricas, que suelen ser detectadas mediante estudios de imagen y citología (US/PAAF). Contrariamente, la incidencia de metástasis ganglionares palpables es baja.(243) Las metástasis clínicamente significativas se relacionan con un mayor riesgo de recurrencia loco regional o a distancia, con desmedro de la supervivencia. El número de metástasis ganglionares (>5), diámetro > 3 cm y la extensión extraganglionar tienen alto riesgo de recurrencia.(219)

Son factores de riesgo para metástasis ganglionar lateral (MGL): la invasión extratiroidea extensa, tumores >4 cm y metástasis a ganglios nivel VI. La tasa de metástasis ganglionares ocultas en el compartimento central es mayor (56.8%) que en el lateral (43.5%). Sólo el 8% de casos con MGL no se asocia a metástasis en el nivel VI.(238,244,245)

La prevalencia MGL varía del 21-29%; suelen comprometer múltiples ganglios (64-82%), afectar predominantemente los niveles III, IV y IIa y Vb, rara vez se compromete el nivel I (<4%) y puede presentarse cuando existe MGL extensa.(246,247)

La disección cervical lateral terapéutica de las metástasis ganglionares clínicamente significativas reduce la tasa de recurrencia y mejora la supervivencia. Algunos estudios han cuestionado la necesidad de extender la disección a los subniveles IIb y/o Va, al no haberse definido el beneficio oncológico, baja frecuencia de metástasis y mayor morbilidad quirúrgica, incluso cuando hay sospecha clínica, imagen o intraoperatorias de MGL.(248,249)

En una revisión sistemática de Eskander A. y colaboradores,(35) se determinó la frecuencia de MGL según los niveles: III (71%), IV (66%), IIa (53%), Vb (21.5%) y los menos comprometidos el IIb (15.5%) y Va (8%). La evidencia disponible aún es insuficiente para establecer la indicación a favor o en contra de la disección de los subniveles IIb y Va. Rara vez, la vena yugular interna (VYI), el músculo esternocleidomastoideo (ECM) y/o el nervio espinal accesorio (NEA) requieren ser resecados por infiltración tumoral. La clara identificación de estructuras nervios, vasos y ducto torácico, delicada disección y meticulosa hemostasia, realizada por cirujanos expertos minimiza la morbilidad quirúrgica.(250)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la disección terapéutica compartimental de los ganglios laterales del cuello en pacientes con metástasis ganglionares clínicamente evidentes (imagen, examen físico) y confirmadas por citología o biopsia.(35)	E: 2a / R: B
Se recomienda como disección cervical adecuada la resección de los niveles IIa, IIb, III, IV y Vb. La disección de los niveles I y Va debe ser hecha sólo en caso de sospecha y evidencia de compromiso de estos niveles.(35)	E: 2a / R: B
En pacientes con CDT y metástasis al compartimento lateral -con tiroides intacta- se recomienda que durante la tiroidectomía total la remoción de los ganglios laterales sea extendida al compartimento central.(216)	E: 2a / R : B
Se recomienda que la disección lateral de cuello sea realizada por cirujanos expertos y en centros de referencia.(250)	E: 2c / R: B

15.4.6 En cirugía de CDT, ¿Cuál es la utilidad del estudio transoperatorio por congelación (ETO)?

El ETO, es una consulta al médico patólogo con la finalidad de obtener un diagnóstico oportuno, a la vez que, el resultado afecta la extensión de la cirugía. La PAAF y su categorización citológica, -sistema de Bethesda- ha permitido según el riesgo de cáncer predecir cuáles nódulos deberán ser extirpados. No obstante, de la eficacia global demostrada se advierte en la categoría de "indeterminado" (III, IV y V) una limitación tanto en la confirmación de cáncer como en la definición de la extensión de la cirugía, implicando en algunos casos sub - tratamientos o sobre – tratamientos, situación importante en la actualidad cuando se aplican las recomendaciones en la que se estratifica a los nódulos en < 1cm, 1 – 4 cm y > 4 cm.(3)

Los estudios al respecto y que se citan a partir de la implementación del sistema de Bethesda, han revelado datos variables que dependen de la población, lugar de la investigación y la categoría de Bethesda.(251,252) En las lesiones Bethesda III y V se ha demostrado mejoría de la seguridad diagnóstica, modificando la extensión de la cirugía en un solo acto quirúrgico.(192,253–255) Los datos de eficacia han señalado que el ETO goza de altos valores de especificidad y valor predictivo positivo, pero, con moderados valores de sensibilidad y valor predictivo negativo, esto último coloca difícil la decisión ante un resultado negativo para malignidad durante el ETO.(256) En lesiones Bethesda IV, hay consenso que el ETO no ofrece utilidad alguna, ni altera la extensión de la cirugía, puesto que, la confirmación de cáncer en una lesión folicular o sospechosa de lesión folicular o de Hurthle, sólo es posible en cortes definitivos de parafina.(257)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
El objetivo del ETO es ayudar a determinar la extensión de la cirugía. La realización debe ser selectiva, conforme con los resultados de citología del sistema de Bethesda y en el contexto clínico. Se recomienda el ETO en lesiones Bethesda III y V.(192,253,254)	E: 2b/ R:B
En lesiones Bethesda IV el ETO es poco útil, no se recomienda la realización, el contexto clínico posee mayor utilidad.(257)	E: 2b/ R:B

15.4.7 ¿Cuál es la conducta a seguir frente al CDT con extensión local extratiroidea?

Extensión extratiroidea (EET) masiva significa que un tumor infiltra ya sea el tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes, según el TNM (T4a) o la fascia prevertebral, carótida o vasos del mediastino (T4b).(41) La invasión ocurre alrededor del 17% por extensión directa del tumor primario o de un ganglio paratraqueal metastásico.(258) En CDT, la EET a órganos como tráquea y esófago está vinculada a mayor recurrencia a 10 años, 29,9% vs 7,8% y a menor sobrevida total a partir de los 10 años, 60% vs 90%, o a los 20 años 88% vs 34%.(259,260) La profundidad de la invasión influye inversamente en el pronóstico.(261) La invasión a la laringe, tráquea y esófago debe ser clasificada como extraluminal cuando invade la pared de estos órganos pero respeta la mucosa, o intraluminal cuando rebasa la mucosa llegando al lumen.(259)

La cirugía constituye el tratamiento de elección en los CDT estadío T4a y en casos muy escogidos T4b por compromiso vascular, sin embargo, la dimensión de la misma es motivo de debate por los siguientes detalles: 1) crecimiento lento desde la superficie a la profundidad, 2) resistencia de la mucosa del tracto digestivo a la invasión, 3) invasión laríngea por vía posterior hacia el espacio paraglótico 4) posibilidad de desdiferenciación de un CDT o variantes histológicas de mal pronóstico, 5) edad avanzada, 6) la posibilidad de que la enfermedad residual microscópica sea susceptible a tratamiento adyuvante o contrariamente la enfermedad residual sea foco potencial de reactivación. Como principio la resección incompleta ha sido asociada con peor pronóstico en términos de sobrevida. La tendencia es la cirugía radical -márgenes libres- sopesando las consecuentes morbilidades del procedimiento, estado general del enfermo, experticia del médico y la calidad de vida.(262–265) El grado de invasión al tracto aerodigestivo puede ser estratificado según Shin, McCaffrey(264) o Dralle,(266) aunque no existen estudios que comparen entre las tres clasificaciones, estas sí ayudan a la decisión quirúrgica.

Tabla 6. Sistemas de clasificación para estadiaje de la extensión extratiroidea e invasión de la vía aérea en cáncer de tiroides

Estadio	Czaja y Mccaffrey	Shin
I	Adherencia a la vía aérea sin invasión macroscópica	Invasión del pericondrio
II	Invasión macroscópica que puede ser resecada sin disrupción mucosa	Invasión del cartílago
III	Invasión macroscópica que requiere disrupción mucosa para resecar, no hay invasión intraluminal	Compromiso de la submucosa
IV	Invasión macroscópica intraluminal	Invasión intraluminal

Fuente: Nixon I.2016.(264)

Las resecciones pueden ser transmurales tales como: resección en ventana, resección en manga y evisceración cervical; o no transmurales como la rasura o resección extramucosa. La morbilidad por resecciones transmurales sucede en el 38%, mientras que, en las no transmurales en el 25%. En el estudio de Gaissert y col,(267) la resección transmural temprana de la vía aérea favoreció una mejor sobrevida tanto total como libre de enfermedad; mientras que en el trabajo de Kim JW y col,(268) la concentración elevada de Tg estimulada post – ablación fue el factor de riesgo determinante de peor sobrevida libre de enfermedad y total, previa la aplicación de un protocolo en el que se consideró invasión superficial, invasión profunda, resecciones no transmural y transmural,

márgenes libres, adyuvancia con ^{131}I y radioterapia (IMRT) en casos de tumor residual macroscópico. La sobrevida tanto libre de enfermedad como total son similares, ya sea con resecciones R0, R1 ó R2, parte del protocolo fue adyuvancia con I ^{131,} radioterapia externa y hormonoterapia supresora.(269)

El compromiso del nervio laríngeo recurrente (NLR) es un factor de mal pronóstico en términos de recurrencia o sobrevida.(270) El tratamiento del NLR invadido por tumor, se apoya de manera similar a lo que sucede con la invasión del tracto aerodigestivo –en trabajos retrospectivos y con un pequeño número de pacientes- por lo que el tratamiento es controvertido. La directriz es preservar el nervio en atención a: 1) el estado funcional preoperatorio de la cuerda vocal, 2) la invasión unilateral o bilateral y 3) la agresividad histológica. Un NLR invadido por tumor, pero con cuerda vocal ipsilateral funcional, tratado mediante técnica de rasura dejando mínimo residuo tumoral no afecta el pronóstico, a la vez que se mantiene la integridad neural y la función. Aquí el papel de la adyuvancia juega un rol importante.(262,271)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Ante la sospecha de invasión extratiroidea son necesarios los estudios endoscópicos y de imagen, para definir la extensión de la enfermedad y la cirugía.(3,38)	E: 3a / R: B
En presencia de extensión extratiroidea se recomienda la mayor resección tumoral posible con intención radical, márgenes libres -resecciones transmurales y no transmurales según el caso- preservando la funcionalidad y optimizando los efectos terapéuticos de los tratamientos adyuvantes posteriores (38,264,272)	E: 2b / R: B
En la invasión del NLR hallada durante la cirugía, con evidencia preoperatoria de funcionalidad adecuada de la cuerda vocal ipsilateral, se debe hacer todos los esfuerzos para preservarlo, no importa dejar un pequeño residuo tumoral, aplicando la técnica de rasura. La resección del NLR está indicada cuando se ha documentado la parálisis de la cuerda vocal o imposibilidad de aplicar la técnica de rasura, siempre y cuando se haya documentado la funcionalidad contralateral.(262,271)	E: 2b / R: B
En atención a la calidad de vida, un NLR rodeado por tumor, pero, la cuerda vocal contralateral está con paresia o paralizada, el NLR debe ser preservado, resecando el tumor por medio de técnica de rasura.(173)	E: 3b / R: B

15.4.8 ¿Cuáles son las particularidades en el manejo del microcarcinoma papilar de tiroides?

En la década de los noventa se incluyó una nueva variante dentro del carcinoma papilar: el microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT). La Organización Mundial de la Salud lo define como un tumor de ≤ 10 milímetros de diámetro. En la mayoría de los casos se presenta como un hallazgo incidental, detectado en estudios imagenológicos o en los resultados anatomopatológicos de piezas quirúrgicas, ambos llevados a cabo por otra indicación diferente a esta patología, por lo que se ha considerado ser de curso indolente. Por otro lado, existe un pequeño porcentaje de pacientes en los cuales este tumor puede comportarse de forma agresiva. La incidencia del MCPT ha aumentado de manera

considerable en los últimos 20 años, principalmente por el mayor acceso a las técnicas diagnósticas tanto de imagen como de estudios anatomopatológicos, su tratamiento podría ser clínico o quirúrgico y se lo puede realizar analizando individualmente a cada paciente.(273,274)

El MCPT tiene un pronóstico excelente, con una mortalidad de menos del 1% incluso con presencia de metástasis a distancia. La vigilancia activa es una propuesta de tratamiento razonable para pacientes seleccionados de forma adecuada.(275)

Se define como vigilancia activa a la alternativa no quirúrgica frente a un MCPT <10mm, implicando la realización de exámenes periódicos generalmente cada 6 meses, para determinar la estabilidad de las características del tumor o su progresión, por criterio del médico y elección del paciente.(275)

Los pacientes deben ser informados sobre los riesgos y beneficios de la vigilancia activa, frente al tratamiento quirúrgico inmediato, debido a que las dos son alternativas de tratamiento seguras, con resultados excelentes. Esta información debe incluir las morbilidades de la cirugía, así como sus beneficios y el potencial impacto en la calidad de vida, especialmente en la población más joven.

Aunque la evidencia clínica reciente, sugiera la vigilancia activa como tratamiento de elección del MCPT, no se ha definido un patrón estándar para establecer una recomendación final. La identificación de los factores de riesgo, son de gran utilidad para seleccionar a los candidatos óptimos para vigilancia activa versus para quienes la cirugía sería la mejor estrategia.(276)

a) **Criterios de agresividad**

- **Paciente**

Sugitani *et al.* mostraron que la edad promedio de los pacientes que tenían MCPT con crecimiento más acelerado, eran más jóvenes que la edad promedio de los pacientes con MCPT sin crecimiento.(277)

Brito J. et al por su parte, estratificaron la serie de pacientes en tres grupos, según la edad: <40 años, 40-59 años y ≥60 años, y compararon las proporciones de progresión de MCPT. En el grupo de edad ≥60 años y de 40-59 años, la lesión permanecía estable durante el seguimiento, comparado con el grupo de <40 años, grupo en el que se presentaron con mayor frecuencia características de agresividad, como aumento de tamaño y metástasis. Estos datos sugieren que los pacientes ≥60 años con MCPT de bajo riesgo son los mejores candidatos para la observación activa. La exposición a radiación, así como tener historia familiar, podría suponer un riesgo incrementado de agresividad.(3)

El paciente debe consentir la alternativa de vigilancia activo, así como también debe estar informado de que en cualquier momento durante el seguimiento podría requerir de valoración quirúrgica.(278)

- **Características del tumor**

Un NT único, localizado dentro del parénquima glandular, alejado al menos 2mm de la cápsula, se considera de menor agresividad que aquel que se encuentra próximo a

estructuras vitales como, tráquea, grandes vasos, nervio laríngeo, o esófago;(279,280) refriéndose a la ubicación sobre la tráquea, Ito et al,(274) mencionan que el nódulo puede clasificarse según sus características y su relación morfológica con la tráquea de la siguiente forma(274,278,281):

a) **Nódulo de bajo riesgo**: aquel que forma un ángulo agudo.
b) **Nódulo de riesgo intermedio**: aquel que forma un ángulo recto.
c) **Nódulo de alto riesgo**: aquel que forma un ángulo obtuso.

En el anexo 9 se describen ejemplos típicos de MCPT presentando un riesgo alto, intermedio, y bajo de invasión traqueal.

Se han establecido tres parámetros para definir la progresión del MCPT:

a) Aumento de tamaño,
b) Aparición nueva de metástasis a ganglios linfáticos y
c) Progresión a enfermedad clínica.

Se define como aumento del tumor cuando el nódulo incrementa su tamaño en 3 mm en comparación con el tamaño al comienzo de la observación, determinado mediante estudio ecográfico con 6 meses de diferencia. Se define como progresión cuando el tamaño del tumor alcanza 12 mm o más, o la aparición de metástasis en ganglios linfáticos cervicales ha sido confirmada. La aparición de metástasis en los ganglios linfáticos es un signo mayor de agresividad, al igual que si se presentan metástasis a distancia en un MCPT.(3)

b) Vigilancia activa en MCPT

Brito JP, sugiere una clasificación de estratificación de pacientes y los selecciona en: pacientes ideales, apropiados e inapropiados para seguimiento clínico activo.(276)

Tabla 7. Estratificación de pacientes para vigilancia clínica activa

Candidato para observación	Ideal	Apropiado	Inapropiado
Características el tumor	- NT solitario - Márgenes bien definidos - Rodeado por al menos 2 mm de parénquima tiroideo normal - Sin evidencia de extensión extratiroidea - Evidencia de estabilidad en US previo - cN0 - cM0	- MCPT multifocal - Ubicación subcapsular no adyacente al NLR sin evidencia de extensión extratiroidea - Márgenes definidos - US previo con hallazgos que dificulte el seguimiento (tiroiditis, linfadenopatía no específica, aparecimiento de múltiples nódulos tiroideos) - MCPT con FDG positivo	- Evidencia de citología agresiva en la PAAF - Ubicación subcapsular adyacente al NLR - Evidencia de extensión extratiroidea - Evidencia clínica de invasión al NLR o tráquea - Enfermedad N1 en la evaluación inicial o identificada durante el seguimiento

			- Enfermedad M1 Evidencia de incremento del tamaño ≥ 3mm en un CPT confirmado
Características del paciente	- Pacientes de edad avanzada (≥60 años) - Dispuestos a aceptar un enfoque de vigilancia activa - La comprensión de que la intervención quirúrgica puede ser necesaria en el futuro - Cumpla con los planes de seguimiento - Apoyo familiar y personal de salud - Comorbilidades graves	- Pacientes de mediana edad (18-59 años) - Antecedentes familiares fuertes de CPT - Potencialmente fértil	- Pacientes jóvenes (<18 años) - Poco probable que cumpla con los planes de seguimiento - No está dispuesto a aceptar un enfoque de observación
Características del equipo médico	- Equipo multidisciplinario experimentado - US de cuello de alta calidad - Recopilación prospectiva de datos - Programa de seguimiento/recordatorio para asegurar un seguimiento adecuado	- Endocrinólogo experimentado y/o cirujano tiroideo - US de cuello disponible de manera rutinaria.	- US de cuello confiable no disponible - Poca experiencia con el manejo del cáncer de tiroides

***US:** Ultrasonido; **NLR:** nervio laríngeo recurrente; **FDG:** fluorodesoxiglucosa; **PAAF**: punción-aspiración por aguja fina; **CPT:** cáncer papilar de tiroides, **MCPT:** microcarcinoma papilar de tiroides. **Adaptado de:** Brito J. et al.2016.(276)

El tratamiento clínico activo, será realizado mediante el seguimiento en consulta externa con exámenes de caracterización morfológica del nódulo, para lo cual se solicitará la ecografía Doppler cada 6 meses, junto con reevaluación del paciente y preferencia de tratamiento.(274,275,278)

c) Cirugía en MCPT

En el caso de categorizar a un paciente como inapropiado para vigilancia activa, se podrá sugerir la cirugía como alternativa de tratamiento definitivo, optando por modalidades quirúrgicas conforme a la evaluación preoperatoria.(276)

La LB está indicada, cuando una lesión de carcinoma es solitaria y no hay evidencia de afectación ganglionar; por su parte la TT tiene indicación si: a) existe enfermedad multinodular, b) si existen otras lesiones patológicas como tumor folicular o bocio en el lóbulo contralateral, o el paciente tiene hipertiroidismo, o c) si es detectada una metástasis de ganglios linfáticos.(188,275,282)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda no realizar PAAF en NT < 1 cm, a menos que existan criterios ecográficos y/o clínicos sugestivos de malignidad. (21,90)	E: 2a / R: B
Se recomienda la vigilancia activa en MCPT sobre todo para pacientes caracterizados como ideales o apropiados.(278,282,283)	E: 2b / R: B
Se recomienda la evaluación semestral de los pacientes idóneos o apropiados para el seguimiento activo, mediante la realización de ecografía cervical con informe sistematizado.(274,275,277)	E: 2b / R: B
Se recomienda la opción quirúrgica, en el caso de que el paciente sea caracterizado como inapropiado.(274–276,278)	E: 2b / R: B
Se recomienda LB para carcinomas intratiroideos pequeños, unifocales, en ausencia de radiación primaria de cabeza y cuello, carcinoma tiroideo familiar o metástasis ganglionares cervicales clínicamente detectables. (274–276,283–288)	E: 1a / R: A
Se recomienda TT si existe enfermedad multinodular, si existen otras lesiones patológicas como tumor folicular, bocio en el lóbulo contralateral, hipertiroidismo concomitante o metástasis de ganglios linfáticos detectada.(188,282–285)	E: 2b / R: B
Se deberá disponer de los recursos técnicos y EMD para el éxito del seguimiento activo de un paciente, así como adherencia al tratamiento.(274–276,289,290)	E: 2b / R: B
Se debe hacer uso del consentimiento informado en cada institución, para poner en práctica cualquier modalidad de tratamiento.	✓

15.5 Manejo posquirúrgico del CDT

15.5.1 En pacientes con diagnóstico de CDT ¿Cuál es el manejo de las principales complicaciones posquirúrgicas?

Las complicaciones en la cirugía de tiroides son relativamente poco frecuentes, generalmente están asociadas a la extensión de la cirugía, reintervención quirúrgica, estadio tumoral y experiencia del cirujano; debido a que la cirugía de tiroides es cada vez más especializada, los cirujanos de alto volumen logran menor tiempo quirúrgico, tasas más bajas de complicaciones relacionadas con la cirugía, menor porcentaje de recurrencia o persistencia y menor estancia hospitalaria en comparación con cirujanos de volumen intermedio y bajo volumen.(188–190,291–294)

Las complicaciones más frecuentes luego de la tiroidectomía son: hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio en 10,8% y 26% para TT y TT con vaciamiento cervical (VC) respectivamente; hipoparatiroidismo definitivo 1% para TT y 3.6% para TT y TT con VC respectivamente, porcentaje que se incrementa al 28,5% en caso de re-operaciones; la parálisis de cuerdas vocales temporal oscila entre 2,9% para TT y 5,2% para TT con VC central, y parálisis definitiva 0,8% para TT y 1,7% para TT con VC; valores que se incrementan hasta 12,5% para las reintervenciones del compartimiento central. La formación de un hematoma expansivo corresponde a 1,3% para TT y 1,8% para TT con VC central.(210,295,296)

En el caso del VC lateral se presentan complicaciones asociadas a la radicalidad del procedimiento y localización de la resección, las lesiones más frecuentes están

relacionadas con alteraciones de los pares craneales X, XI y XII, así como lesiones en el plexo cervical con porcentajes inferiores al 1%.(236,297–299)

Tabla 8. Complicaciones posquirúrgicas más frecuentes en la TT/VC/reoperaciones del compartimento central

	Hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio	Hipoparatiroidismo posquirúrgico definitivo	Parálisis NLR temporal	Parálisis NLR definitiva	Hematoma expansivo
TT	10.8 %	1%	2.9%	0.8%	1.3%
TT con VC	26%	3.6%	5.2%	1.7%	1.8%
VC		28.5%		12.5%	
Reoperación					

Fuentes: Kuba S, 2017(210); Lang A, 2013(236); Liao S, 2014(173); Conzo G, 2014(295); Benkhadoura M, 2017(296).
Elaboración propia

Es importante identificar oportunamente las complicaciones debido que la demora en resolverlas es potencialmente mortal. El hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente luego de una tiroidectomía y dada su importancia será tratado en otra sección en esta guía.

a) Parálisis del nervio laríngeo recurrente

La lesión del NLR en forma inadvertida o como estrategia quirúrgica debido a invasión tumoral, puede ser temporal o definitiva. Puede existir una lesión leve del nervio, conocida como paresia transitoria debido a manipulación, presión, termocauterización o sección parcial del mismo durante la cirugía. Por ello, en la cirugía tiroidea, especialmente si se precisa de TT, es imprescindible identificar y proteger el NLR, para lo cual se requiere el suficiente conocimiento anatómico quirúrgico de las presentaciones y variaciones anatómicas del NLR. La lesión unilateral provoca disfonía, y se manifiesta por voz débil y susurrante debido a la posición paramedial de la cuerda vocal afectada. La consecuencia más grave tras lesión de ambos nervios laríngeos, es la obstrucción respiratoria, que suele estar precedida por estridor en el período posquirúrgico inmediato.(297,299,300)

La parálisis unilateral temporal se resuelve en 6-8 semanas, mientras que, en la lesión definitiva, la calidad de la voz mejora por compensación laríngea del nervio contralateral integro. La mayoría de los pacientes con lesión del NLR transitoria postoperatoria recuperan la movilidad normal de las cuerdas vocales hasta en 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica.(296–303)

La parálisis unilateral temporal del NLR no implica mayor riesgo vital del paciente. Sin embargo, al tratarse de doble lesión posquirúrgica, al momento del despertar el paciente presentará disnea inmediata con esfuerzo respiratorio traducido por estridor laríngeo, implicando la necesidad de realizar traqueostomía emergente para garantizar la correcta oxigenación. Para determinar si la lesión es definitiva se realizará laringoscopia acompañada de terapia de la voz con la intención de revertir la parálisis, y si esto no se logra antes de los 6 meses, será considerado parálisis definitiva. (172,182,296,300,302,304)

b) Hematoma cervical

El hematoma expansivo posquirúrgico es considerado grave, por su potencial compromiso obstructivo de la vía aérea y perdida aguda de sangre. Se produce generalmente al despertar inmediato del paciente y debido a la realización de esfuerzos como tos, vómito o agitación, el hematoma puede presentarse hasta dentro de las primeras 6 horas posquirúrgicas. Es por ello que se recomienda que el cirujano o ayudante deban permanecer cerca del paciente hasta su despertar, y vigilar el volumen cervical con el objetivo de detectar oportunamente la formación de hematomas.(297–299,303)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Es necesaria una técnica quirúrgica adecuada que minimice el trauma y preserve la vascularización de las glándulas paratiroides, así como para evitar lesiones del NLR.(189,291,294,298,299,301)	E: 2b / R: B
Se recomienda realizar autoimplante de la glándula paratiroides si se produjo lesión o retirada inadvertida de alguna glándula, en el músculo esternocleidomastoideo.(298,299,301,303,305–307)	E: 2a / R: A
Se recomienda identificar oportunamente si existe lesión bilateral de los NLR e inmediatamente garantizar una vía área permeable, por intubación o traqueostomía.(273,299,300,303)	E: 2b / R: B
Se recomienda el drenaje cervical y control vascular, de todo tipo de hematoma que ponga en peligro la vía aérea o produzca alteración hemodinámica.(297,298,303)	E: 2b / R: B
Se recomienda la derivación hacia un cirujano experto para el control quirúrgico del CDT en pacientes con enfermedad avanzada, reintervención o compromiso preoperatorio del NLR.(188–190,291–294)	E: 3b / R: B

15.5.2 ¿Cuál es el manejo del hipoparatiroidismo posquirúrgico?

El hipoparatiroidismo posquirúrgico es la complicación clínica más frecuente de la cirugía de la glándula tiroides, causado por la exéresis inadvertida, lesión o desvascularización de las glándulas paratiroides. Puede ser transitorio (tiempo de duración entre 6 a 12 meses) o permanente (tiempo de duración > a 12 meses).(118,308) En manos experimentadas el riesgo de hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente tras una TT es < 1%, pero si se combina con el VC incrementa el riesgo del 3.6%. La reintervención quirúrgica puede producir hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente en el 28.5% de los pacientes. (118,309)

Cabe mencionar que el tiempo de vida media de la paratohormona (PTH) es de 3-5 minutos, por esta razón la recomendación científica es determinar PTH intraoperatoria o en el postoperatorio inmediato para predecir el hipoparatiroidismo posquirúrgico. En nuestro medio la determinación de PTH intraoperatoria podría no ser factible, por lo que se debe realizar la monitorización clínica de signos de hipocalcemia y niveles de calcio, sin embargo con este solo método podemos identificar un hipoparatiroidismo posquirúrgico tardío.(118)

Tabla 9. Definiciones de hipoparatiroidismo

Duración
Temporal (transitorio) Definido como hasta 12 meses de duración después de la cirugía cervical
Permanente Duración mayor a 12 meses después de la cirugía cervical
Características
Clínica Hiperestesias subjetivas en las extremidades distales Entumecimiento perioral / hormigueo Calambres nocturnos en las piernas Signos de Chvostek / Trousseau
Bioquímica Hipocalcemia Calcio total < 8.5 mg/dl, corregido a una albumina sérica de 4.0 ng/ml y o su equivalente en calcio iónico. Hipoparatiroidismo sérico

*Algunos pacientes con niveles normales de hormona paratiroidea pueden ser clínicamente hipoparatiroideos.
Adaptado de: Stack, et al. 2015(118)

El espectro de signos y síntomas de hipocalcemia abarca desde parestesias leves hasta el espasmo carpopedal (signo de Trousseau) y, en casos extremos laringoespasmo o convulsiones. La hipocalcemia aguda con sintomatología grave es una emergencia médica y requiere tratamiento inmediato con calcio endovenoso (es suficiente el uso de vía periférica).(299,310)

Se debe emplear gluconato de calcio al 10% (una ampolla con 10 ml de contiene 90 mg de calcio elemental) en dos pasos(310,311):

- Primer paso: una o dos ampollas (90 – 180 mg) de gluconato de calcio diluidas en 50 ml de dextrosa al 5% para administrarse en 10 a 20 minutos (requiere bomba de infusión o microgotero). Esta infusión puede repetirse cuantas dosis sean necesarias hasta revertir la sintomatología. Es una forma rápida y eficaz para elevar el calcio sérico, no obstante, su efecto puede ser de corta duración, por lo que debe seguir el paso 2.

- Segundo paso: de inmediato preparar una solución con 10 ampollas de gluconato de calcio diluidas en 1000 ml de dextrosa al 5%y administrar a una velocidad inicial de 50 ml/h (o 1-3 mg/kg/hora). Esta infusión lenta proporciona calcemias más estables y debe titularse de acuerdo con el calcio en sangre.

Los objetivos del tratamiento son: controlar el cuadro clínico que motivó la consulta y llegar a niveles de calcio corregido ≥ 8.0 mg/dl o su equivalente en calcio iónico.

Al iniciar el tratamiento de pacientes con hipocalcemia severa, es recomendable realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones (con medición del intervalo QT corregido).

Debe mantenerse el monitoreo cardíaco mientras continúe el requerimiento de reposición rápida con bolos de gluconato de calcio (paso 1).(312) En cuanto el paciente se encuentre apto para recibir medicación vía oral, debe aportarse calcio y calcitriol de forma individualizada.(299,311,313)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda identificar los factores de riesgo prequirúrgicos que pudieran favorecer la aparición del hipoparatiroidismo posquirúrgico: el VC (incrementa el riesgo entre el 1-15%), los trastornos preoperatorios del metabolismo del calcio y vitamina D (sobre todo aquellos pacientes que tienen problemas de absorción como los que se dan en la cirugía bariátrica), las enfermedades inflamatorias y autoinmunes de la glándula tiroides, el embarazo, la lactancia y el déficit de vitamina D.(314–318)	E: 2b / R: B
Se recomienda la profilaxis prequirúgica para los pacientes con factores de riesgo, con la suplementación de calcio carbonato de 500-1500mg/día y se deberá considerar la suplementación prequirúrgica con calcitriol en los casos de hipoparatiroidismos extremos.(319,320)	E: 2b / R: B
Por la alta incidencia de hipoparatiroidismo posquirúrgico se recomienda la suplementación posquirúrgica de calcio para todos los pacientes (1-3gr de calcio elemental vía oral con las comidas: calcio carbonato 40% calcio elemental). Para los pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o en pacientes ancianos se recomienda iniciar el tratamiento con citrato de calcio (21% calcio elemental), ya que no requiere un medio ácido para su absorción.(321,322)	E: 2a / R: B
Si los niveles de calcio total se mantienen estables pero por debajo de 7mg/dl o su equivalente en calcio iónico, se recomienda añadir calcitriol 0.5mcg, dos veces al día. (vitamina D activa que aumenta la absorción del calcio en el tracto gastrointestinal).(323)	E: 1c / R: A
En los pacientes resistentes al tratamiento previamente recomendado, hay que sospechar hipomagnesemia asociada, para lo cual se recomienda su dosificación y suplementación.(324)	E: 2b / R: B
Luego del alta hospitalaria el paciente deberá ser monitorizado ambulatoriamente para reconocer el hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio o permanente y en función de ello ajustar dosis de calcio y/o calcitriol, ya que estos pacientes tienen dificultad en el manejo y alta morbilidad.	✓

15.5.3 ¿Qué parámetros debe incluir el informe histopatológico del CDT?

Varios sistemas de estadificación de grupos de riesgo en pacientes con cáncer de tiroides están reportados en la literatura y han sido estudiados para este propósito, entre los más importantes se encuentran el de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés), que establece una escala en función de la edad, sexo, tipo de tumor, extensión extratiroidea y metástasis a distancia; el sistema de la Universidad de Chicago (CIASS por sus siglas en inglés), el sistema de la Clínica Mayo (MACIS por sus siglas en inglés) enfocado en metástasis a distancia, edad, resección completa, márgenes, invasión local y tamaño), el sistema de la Universidad del estado de Ohio (OSU por sus siglas en inglés), el sistema GAMES (por sus siglas en inglés), el

sistema de estudio cooperativo nacional sobre el tratamiento del cáncer de tiroides (NTCTCS por sus siglas en inglés), el sistema de la Universidad de Alabama (UAB&MDA por sus siglas en inglés) el Sistema del Comité Americano del Cáncer y la Unión Internacional contra el Cáncer (AJCC/UICC por sus siglas en inglés), entre otros.(325,326) Una revisión sistemática narrativa mostro que tres sistemas de clasificación de riesgo proporcionaban datos significativos para proporción de variación en el tiempo de supervivencia explicado: Sistema AJCC/UICC, MACIS, EORTC.(327)

Los parámetros para describir que hallazgos son relevantes en el informe histopatológico de una tiroidectomía por CDT, se sustentan en la comprensión de la correlación clínico patológica cimentada en un análisis multidisciplinario de la descripción de los factores pronósticos reportados en sistemas como el de la AJCC/UICC, MACIS, EORTC. El Colegio Americano de Patólogos propone el protocolo para la examinación de especímenes de pacientes con carcinoma de glándula tiroides documento basado en la octava edición del Sistema AJCC/UICC,(326,328) el protocolo consta de varios parámetros que deben ser incluidos en un informe histopatológico para una posterior estratificación de riesgo. (Ver anexo 11)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda utilizar el protocolo para la examinación y reporte de especímenes de pacientes con carcinoma de glándula tiroides propuesto por el Colegio Americano de Patólogos debido a que está sustentado en el sistema de estratificación de riesgo AJCC/UICC que aporta datos significativos para proporción de variación en el tiempo de supervivencia explicado.(326,328)	E: 1c / R: B

15.5.4 En pacientes con diagnóstico de CDT sometidos a cirugía, ¿En qué momento se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina?

El inicio del reemplazo hormonal con levotiroxina debe iniciarse en el postoperatorio inmediato, en cuanto el paciente tolere vía oral, independientemente de que el paciente vaya o no a recibir ^{131}I que se definirá con el informe histopatológico. De esta manera se evitará la vulnerabilidad clínica de la condición del hipotiroidismo, además de evitar el efecto trófico de la TSH sobre el crecimiento tumoral. Esta recomendación tiene gran importancia en nuestro medio por las dificultades logísticas para la administración del yodo radioactivo.(155,329)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se deberá iniciar el tratamiento con levotiroxina en el posoperatorio inmediato, en cuanto el paciente tolere vía oral.	✓
En pacientes que han sido sometidos a TT se recomienda iniciar el tratamiento hormonal con levotiroxina, a dosis sustitutivas de 1.6-1.8mcg/Kg/día (en ayunas), hasta tener el diagnóstico definitivo y considerar tratamiento hormonal a dosis supresoras.(329–331)	E: 2b / R: B
En pacientes sometidos a una LB se recomienda valorar el tratamiento en función de los niveles de TSH para llevar al paciente a un estado de eutiroidismo.(332–335)	E: 2a / R: B

15.5.5 ¿Qué variables clínico-patológicas nos permiten estimar el riesgo de recurrencia y mortalidad?

Al diagnóstico, el 68% de los pacientes con CDT tienen enfermedad localizada, el 27% extensión regional, y sólo el 4% metástasis a distancia. De esta manera es una enfermedad con buen pronóstico.(336)

El sistema de estadificación del TNM nos permite estimar el riesgo de mortalidad del paciente de acuerdo a la edad, tamaño tumoral, extensión del tumor, metástasis ganglionares y metástasis a distancia.(41) Se estima una supervivencia del 99.9% a los 5 años para enfermedad localizada, del 98% para enfermedad con extensión regional y del 56% para enfermedad metastásica a distancia.(336) Hasta la séptima edición del TNM, la edad tenía un corte de 45 años, a partir de la octava edición publicada en el 2018, el corte de 55 años permite no subestimar a los pacientes que se encontraban en la edad límite de los 45 años y también no sobreestimar a los limítrofes a 55 años; estos nuevos cortes permiten no sobredimensionar las conductas terapéuticas y de seguimiento.(41) De manera global, los pacientes menores a 55 años tienen una supervivencia cercana al 100%, y una caída entre el 70-80% para los pacientes mayores a 70 años, con una subestimación de morbilidad en los pacientes menores de 55 años ya que pueden tener una alta probabilidad de recaídas múltiples. De esta manera el sistema TNM, permite estimar el riesgo de mortalidad, pero es débil para estimar el riesgo de recurrencia. Y es por esto, que un paciente con bajo riesgo de mortalidad puede tener un alto riesgo de recurrencia.(337–339)

A partir de la premisa de que los pacientes con CDT tienen una elevada sobrevida, pero que durante su evolución tienen riesgo de recurrencia, se creó el sistema de estratificación de recurrencia en donde el informe histopatológico tiene un rol de suma importancia ya que para estratificar correctamente al paciente es necesario contar con las siguientes variables: tamaño tumoral, extensión extratiroidea, tipo de histología, invasión vascular, número específico de ganglios comprometidos así como el tamaño de las metástasis y la extensión extraganglionar. Por tanto se requiere una descripción explicita de la metástasis ganglionar, en tamaño y extensión.(3,340)

De esta manera se estima un riesgo de recurrencia <5% en el bajo riesgo, del 5-20% en el riesgo intermedio y > 20% en el alto riesgo.(3) Sumado a las características propias del tumor y aunque no está claramente demostrado es importante considerar, la edad, el sexo, antecedentes familiares de carcinoma de tiroides y antecedentes de radiación cervical a la hora de realizar la valoración del riesgo individual del paciente(341–344); con el objetivo de definir el tratamiento con ^{131}I, la terapia con levotiroxina y el seguimiento.

La estratificación del riesgo propuesta para el desarrollo de esta GPC se ha adaptado de la ATA 2015,(3) y tomando variables también propuestas previamente en la GPC Chilena 2013 y en el Consenso Argentino 2014,(44,84) sumando la nueva evidencia de la octava edición del TNM.(41)

En general las guías latinoamericanas tienden a introducir una nueva categoría denominada de muy bajo riesgo con la implicación clínica de poder diferenciar aquellos pacientes que no requieren tratamiento ablativo con ^{131}I, que en el contexto general son los tumores < 1cm (microcarcinomas sin ningún otro factor de riesgo asociado) que se especifican durante la redacción de esta GPC.(44,84)

Basados en estudios que sustentan que los tumores con extensión extratiroidea

microscópica tienen el mismo comportamiento biológico que los tumores encapsulados, la nueva publicación del TNM (octava edición) no toma en cuenta la extensión extratiroidea microscópica como una variable que defina el riesgo de mortalidad,(41,345) sin embargo para el riesgo de recurrencia existen trabajos dispares,(346–348) con lo cual se propone que esta característica no se evalué como variable individual que defina el riesgo sino como una variable en conjunto con el resto de características clínicas y anatomopatológicas.

La utilidad de la Tg postoperatoria radica en sumar argumentos para la estratificación del riesgo, sin embargo hay que tener en cuenta que el valor predictivo de la Tg estimulada va a depender de varios factores: de la cantidad de tejido tiroideo residual, del nivel de TSH, de la sensibilidad funcional del ensayo para la determinación de Tg y del tiempo transcurrido desde la tiroidectomía, siendo un tiempo apropiado para la determinación a las cuatro-seis semanas de la cirugía.(349) Varios estudios han reportado una estrecha relación entre la Tg estimulada preablación y el subsecuente riesgo de recurrencia, aproximadamente del 1-3% en pacientes con Tg estimulada preablación menos de 2 ng/ml, del 2-8% en pacientes con Tg estimulada preablación entre el 2-10ng/ml, mientras que una Tg estimulada preablación mayor a 10ng/ml está asociada con más del 20% del riesgo de recurrencia y/o persistencia.(350–353)

Los avances en la biología molecular nos permitirían afinar la estratificación del riesgo de los pacientes con CDT, particularmente la mutación *BRAF V600E*, se ha asociado con metástasis linfáticas, extensión extratiroidea y recidiva de la enfermedad. Sin embargo es una mutación que se ha descrito en un 24-63% de MCPT, dada la baja agresividad de este tumor existen datos controversiales en cuanto al valor pronóstico de esta mutación.(225,354–357)

Tabla 10. Estratificación postoperatoria del riesgo de recurrencia del CDT

Alto riesgo	**Riesgo de recurrencia estimado >20%. Riesgo de mortalidad 40% a 20 años.** - Extensión extratiroidea (T4 a-b) para tumor de cualquier tamaño. - CFT con extensa invasión vascular (> 4 focos) - N1: cualquier ganglio que sea ≥ 3 cm en su diámetro mayor de lesión metastásica intraganglionar y/o con extensión extracapsular - M1 - R1-R2 - Tiroglobulina postoperatoria sugestiva de metástasis
Riesgo intermedio	**Riesgo de recurrencia estimado 5-20%. Riesgo de mortalidad 1% a 20 años.** Para tumor de cualquier tamaño: - Histología agresiva - Invasión vascular - N1 clínico o N1 con > 5 ganglios comprometidos (< 3 cm en la sumatoria de todas las lesiones metastásicas intraganglionares)* - M0 clínico – R0
Bajo riesgo	**Riesgo de recurrencia estimado < 5%. Riesgo de mortalidad 1% a 20 años.** - MCPT Multifocal (T1) - Tumor Intratiroideo entre 1-4 cm (T1b-T2) con o sin invasión

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

	capsular o mínima extensión, sin invasión vascular, sin histología agresiva. - Tumor > 4cm limitado a la glándula tiroides (T3a). - Extensión extratiroidea sólo a músculos peritiroideos(T3b) para tumor de cualquier tamaño - CFT> 1cm Intratiroideo – Bien diferenciado - Mínimamente invasivo: con invasión de la cápsula y no, o mínima invasión vascular (< 4 focos). - N0 clínico -N1con ≤ 5 ganglios comprometidos con micrometástasis (<0.2cm en su diámetro mayor). - M0 clínico - R0
	Riesgo de recurrencia estimado 1- 2%
Muy bajo riesgo	Tumor ≤ 1 *cm unifocal* T1 a (m). Sin invasión capsular. Sin histología agresiva. Sin invasión vascular. CFT≤ 1cm mínimamente invasivo. N0 clínico y/o por anatomía patológica. M0 clínico. R0.

T: tamaño tumoral, **N**: metástasis ganglionares (debe considerarse muestreo ganglionar completo), **M**: metástasis a distancia, **(m):** multifocal, **N0 y M0 clínico:** ausencia en la semiología, pruebas de imagen e intraoperatorio, **R0:** Resección completa del tumor, R1-**R2:** Resección incompleta del tumor. **Fuente:** Haugen B. et al. 2016.(3) Ministerio de salud de Chile.2013.(84) Pitoia.2014.(44)

La estadificación de los pacientes con CDT, tanto para el riesgo de mortalidad como para el riesgo de recurrencia; inicia con la anamnesis, examen físico y ecografía de cuello, continua con los exámenes prequirúrgicos, hallazgos intraoperatorios, y con mayor precisión en el informe histopatológico.

La correcta y precisa estratificación del riesgo es la base en el manejo del paciente con CDT, sin embargo las variables histopatológicas a tener en cuenta no son herramientas rígidas y esquemáticas sino más bien el resultado de una análisis de las variables en conjunto y en el contexto integral del paciente.

La estratificación del riesgo es dinámica y flexible, de esta manera los pacientes que recibirán tratamiento ablativo con ^{131}I deberán ser recategorizados de acuerdo a los hallazgos encontrados en el rastreo corporal total (RCT) posterior a la dosis de ^{131}I (3):

- En el grupo de bajo riesgo además de las características definidas previamente, el paciente no ha de presentar captación fuera del lecho tiroideo en el RCT posterior a la dosis de ^{131}I, caso contrario, si hay captación a nivel cervical se reclasifica como riesgo intermedio y si hay captación a distancia se reclasifica como alto riesgo.

- En el grupo de riesgo intermedio quedan categorizados aquellos pacientes con las características descritas previamente, o con captación de ^{131}I fuera del lecho tiroideo en el RCT posterior a la dosis de ^{131}I.

- En el grupo de alto riesgo quedan categorizados aquellos pacientes con las características comentadas previamente, o con detección de metástasis a distancia en el RCT posterior a la dosis de ^{131}I.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda realizar la estadificación de acuerdo al riesgo de recurrencia y muerte, para de esta manera categorizar adecuadamente al paciente y así definir el tratamiento con ^{131}I, la terapia con levotiroxina y el seguimiento.(358–360)	E: 2b / R: B

15.6 Tratamiento con yodo radioactivo del CDT

15.6.1 ¿Quién es el responsable de la administración del yodo radioactivo?

La administración de yodo radiactivo (^{131}I) en pacientes con CDT que han pasado por una TT, busca principalmente la ablación de los remanentes tiroideos posquirúrgicos (radiación beta), tanto los normales como aquellos focos de malignidad; adicionalmente, el tratamiento con ^{131}I permite un escaneo completo del tejido tiroideo. De este modo, se busca evitar el riesgo de recurrencia y mortalidad por CDT.(84,361–365) Debido a que la administración de ^{131}I no está exenta de riesgos, este tratamiento debe ser efectuado con gran cuidado y considerando la menor cantidad posible de radioactividad. Por tanto, se debe evitar su uso en circunstancias innecesarias.(361,366,367)

Los pacientes que superen las dosis de 30mCi en su tratamiento, deberán ser internados en clínicas y hospitales habilitados y certificados por la entidad regulatoria ecuatoriana (SCAN). Los pacientes que reciban igual o menor dosis a los 30mCi se tratarán de manera ambulatoria y deberán seguir las mismas indicaciones de los pacientes hospitalizados al ser dados de alta.

En el anexo 12 se describe como deben ser las habitaciones para la administración de ^{131}I.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
La administración de ^{131}I debe ser efectuada por un médico nuclear calificado y autorizado por la Subsecretaría de Control y Aplicaciones Nucleares, según la legislación Ecuatoriana.	✓
El lugar de administración de ^{131}I debe contar con la infraestructura adecuada y el permiso correspondiente otorgado por la entidad reguladora del país, para llevar a cabo dicho procedimiento.	✓
La dosis de ^{131}I, será establecida en el contexto clínico del paciente y de acuerdo a la estratificación de riesgo de recurrencia, y en el caso de que existan dudas terapéuticas, estas serán discutidas por parte de un equipo multidisciplinario.	✓
El médico nuclear con licencia vigente emitida por el ente regulador del país, será el encargado de administrar la dosis previamente establecida en consenso con el médico endocrinólogo. En el caso de que existan dudas sobre la terapéutica a administrar, estas serán discutidas por parte de un equipo multidisciplinario.	✓

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

15.6.2 ¿Qué criterios se deben cumplir para administrar ^{131}I en pacientes con CDT?

Pacientes que, luego de una TT, deban recibir tratamiento con ^{131}I con un fin terapéutico (tratar enfermedad persistente conocida), adyuvante (enfermedad bioquímica, no estructural) o ablativo (eliminar remanentes tiroideos normales). En la mayoría de casos, el uso del ^{131}I es empleado de forma ablativa, con el propósito de realizar un correcto seguimiento en el tiempo en concordancia con la Tg la cual es utilizada como marcador tumoral, lo que garantiza una detección temprana en el caso de existir enfermedad persistente o recurrente.(351,353)

Para tomar la decisión de administrar ^{131}I, es necesario estratificar riesgo de recurrencia en el paciente con CDT, basándose en la anatomía patológica, la clínica posquirúrgica y su edad.(3,44)

Para la determinación del riesgo de recurrencia favor referirse a la tabla 10.

El ^{131}I atraviesa fácilmente la placenta, por lo que la administración de dosis terapéuticas puede causar problemas significativos para el feto, en especial un hipotiroidismo permanente.(368) Toda mujer que se encuentre en edad fértil, deberá realizarse un análisis de embarazo en sangre, con periodo no mayor a 3 días previo a la administración de su tratamiento, ya que el embarazo es una contraindicación para la aplicación del mismo.(369)

La glándula tiroidea del feto comienza a acumular el yodo alrededor de la 10ª semana de edad gestacional. La terapia con ^{131}I está contraindicada en aquellas pacientes que se sepa que están embarazadas. La terapia con ^{131}I para un carcinoma tiroideo debería retrasarse hasta después del parto. Si esto se cumple, el médico debe saber que el ^{131}I se excreta en la leche materna y por lo tanto, la lactancia debe interrumpirse completamente después de la administración de la dosis terapéutica. Si esto no se hiciera, el niño puede quedar permanentemente hipotiroideo o tener como consecuencia, un riesgo elevado de cáncer tiroideo.(370)

Si se descubre que una paciente está embarazada poco tiempo después de la administración terapéutica de ^{131}I, debe incitarse la hidratación y las micciones frecuentes, para así facilitar la eliminación de la radiactividad materna y disminuir el tiempo de permanencia del ^{131}I en la vejiga.(368)

Si el embarazo se descubre horas o días después de la administración de ^{131}I y el feto está lo suficientemente desarrollado como para tener una tiroides funcional, se debería considerar suministrar a la paciente un agente bloqueador de la tiroides (Ej. yoduro de potasio).(368) Si el embarazo se descubre más tarde, la transferencia placentaria del ^{131}I puede ocasionar una dosis absorbida tan elevada en la tiroides del feto que cause un daño significativo en dicha glándula.(371)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Una TT más la estratificación de riesgo inicial, son criterios indispensables que debe cumplir un paciente para la administración de ^{131}I en un CDT.(372)	E: 1c / R: A
El embarazo es una contraindicación absoluta para no llevar a cabo dicho tratamiento.(373,374)	E: 1c / R: A

En caso de periodo de lactancia, esta debe ser suspendida por al menos 8 semanas previas al tratamiento y no se podrá reanudar bajo ninguna circunstancia. No está contraindicada la lactancia en futuros embarazos.(369)	**E: 1c / R: A**
Puesto que la dosis fetal total habitualmente es menor que 100 mGy, no existen razones para la interrupción del embarazo; sin embargo, la madre debería recibir los niveles habituales de reemplazo de hormona tiroidea.(375)	**E: 3b / R: A**

15.6.3 ¿Cuál es el tiempo máximo estimado para iniciar el tratamiento con yodo radioactivo en pacientes con CDT posquirúrgicos?

Uno de los aspectos a considerar como factor pronóstico en varios estudios ha sido el tiempo de inicio de la administración de ^{131}I. Aunque se ha reportado que el inicio tardío (>90 días posquirúrgicos) del tratamiento con ^{131}I en pacientes de alto riesgo de recurrencia y en aquellos que presentan metástasis estructurales es un débil factor pronóstico de supervivencia,(376) un análisis multicéntrico no ha demostrado diferencia pronóstica alguna entre un inicio temprano de ^{131}I (≤ 90 días) y un inicio tardío.(377)

En pacientes con CDT de riesgo bajo e intermedio no se han visto diferencias significativas entre un tratamiento con ^{131}I temprano, en comparación con uno tardío.(378)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda que el tiempo ideal máximo estimado para la administración de tratamiento de ablación con ^{131}I en el período posquirúrgico inmediato en pacientes de alto riesgo sea de 3 a 6 semanas, sin levotiroxina, aunque el mismo bien puede esperarse hasta 12 meses sin que exista riesgo significativo.(377)	**E: 2a / R: B**
Se puede esperar el tratamiento con ^{131}I hasta 12 meses posquirúrgico en pacientes de intermedio y bajo riesgo, sin que esto represente un peligro inminente para el paciente.(378).	**E: 2a / R: B**

15.6.4 En pacientes con CDT que recibirán tratamiento con ^{131}I, ¿Cuál es la dosis más adecuada según el riesgo de recurrencia?

La dosis debe estar relacionada con la estratificación del riesgo de recurrencia que presenta el paciente al momento de su histopatológico posquirúrgico. Se ha demostrado que no hay diferencias significativas en cuanto a la efectividad de la ablación tanto con dosis bajas como altas, encontrándose similares resultados en términos de remisión, recurrencia, persistencia de enfermedad y muerte.(55,365) La disminución de la recurrencia y mejor supervivencia se puede esperar en pacientes de alto riesgo que presentan buena respuesta al ^{131}I.(3,34)

Los pacientes quienes presenten tumor unifocal menor a 1cm, sin invasión capsular ni perineural, sin histología agresiva y sin compromiso ganglionar ni metastásico, se consideran grupo de muy bajo riesgo y no se benefician de la terapia con ^{131}I.(379)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

En la categoría de bajo riesgo, los pacientes quienes presentan un microcarcinoma multifocal, un estadio T1b-T2, sin enfermedad ganglionar, con anticuerpos antitiroglobulina negativos y tiroglobulina menor a 10 ng/ml, se ha visto que el uso de terapia ablativa con ^{131}I a dosis de 30mCi presenta mayor beneficio que el recibir dosis mayores de radiación. (365,380,381). En cambio, pacientes con tumoraciones mayores a 2 cm pero menores a 4 cm, con mínima extensión extratiroidea y/o con ganglios metastásicos en número menor a 5, sin que ninguno de ellos supere los 10mm de diámetro mayor, la dosis recomendada de ^{131}I puede ir desde los 30 mCi hasta un tope máximo de 100mCi, según el criterio clínico y el contexto del paciente.(186,382,383)

En el grupo de pacientes con riesgo intermedio de recidiva, el uso de terapia con ^{131}I está absolutamente indicado. Se recomienda que la dosis de ^{131}I este comprendida entre 100 y 150 mCi. Esta dosis dependerá de la asociación de factores de riesgos adscritos tales como tamaño tumoral, presencia de ganglios metastásicos en número mayor a 5 o que uno de ellos tenga un diámetro mayor a 10mm, la edad del paciente, presencia de histología agresiva y niveles de Tg preablación.(264,384)

En el grupo de pacientes con riesgo alto de recurrencia, las dosis a utilizar pueden variar entre 150 a 200 mCi, dependiendo de la edad del paciente, grado de extensión, niveles de tiroglobulina pretratamiento y evidencia de enfermedad residual.(353,385,386)

Cabe mencionar también que la terapia de ablación con ^{131}I generalmente es bien tolerada por los pacientes con CDT y la frecuencia de efectos adversos ha disminuido con el tiempo. Se ha reportado que los pacientes que reciben altas dosis presentan más efectos adversos, además de sialoadenitis, ojos y boca seca, alteración del gusto, dolor y sensibilidad del cuello.(54,387) Con dosis acumulativas superiores a 600mCi, podría existir efectos adversos tales como daño gonadal permanente y fibrosis pulmonar.(387)

Por otro lado, el riesgo potencial de un paciente de padecer otro tipo de cáncer secundario a la terapia con ^{131}I no está del todo establecido. Es conocido que el riesgo de presentar leucemia, anemia así como cáncer gástrico, en pacientes que reciben varias dosis de ^{131}I, puede aumentar debido a la sensibilidad que presentan dichos órganos con respecto a la radiación.(365)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En pacientes de muy bajo riesgo, no se recomienda el uso de ablación con ^{131}I.(388)	E: 2a / R: B
En pacientes de bajo riesgo la administración de ^{131}I no es absoluta. Dependiendo del contexto clínico, se recomienda el uso de 30 mCi manejados de manera ambulatoria.(365,380,381)	E: 2a / R: B
El uso de terapia con ^{131}I está indicado en todo paciente con riesgo intermedio de recurrencia. Se recomienda una dosis estándar de 100 mCi, y 30 hasta 150 mCi en casos seleccionados.(264,384)	E: 2a / R: B
En el grupo de pacientes con riesgo alto de recurrencia la indicación de tratamiento con ^{131}I es absoluta y las dosis a utilizar varían entre 150 a 200 mCi.(366,385)	E: 2a / R: B

15.6.5 En pacientes con diagnóstico definitivo de CDT la preparación para la administración de ^{131}I con retirada de levotiroxina en comparación con estimulación con rhTSH (TSH recombinante humana), ¿Disminuye la morbilidad?

El requisito primordial para administrar ^{131}I es la constancia de niveles adecuados de TSH superiores a 30 mUI/L. La razón se deriva de los análisis de Edmonds y colaboradores, quienes observaron que en pacientes con CDT y realización de una TT, la concentración de ^{131}I en los remanentes tumorales guardaba relación con los niveles de TSH; niveles superiores a 30 mUI/l han demostrado ser un valor adecuado y eficaz en la captación de ^{131}I.(351)

Existen dos formas para alcanzar el nivel óptimo de TSH en una terapia con ^{131}I. El primero es suspendiendo la toma de levotiroxina y el segundo mediante la estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH);(3,84) al parecer, ambas opciones son clínicamente equivalentes en pacientes de riesgo bajo e intermedio,(389–401) aunque en algunos estudios se ha visto mayor efectividad en la ablación, menor cantidad de recurrencia, y menor morbilidad con el empleo de rhTSH. La rhTSH está contraindicada en pacientes que poseen ciertas localizaciones metastásicas tales como: el sistema nervioso central (SNC), adyacentes a médula espinal, órbita o enfermedad infiltrante de cuello, ya que pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis, generando un aumento del tamaño del tumor.(391,393,394,396)

El método tradicional de suspensión de hormona tiroidea exógena (levotiroxina) genera -de manera inherente- el aumento de los niveles de TSH; el uso de rhTSH en cambio, constituye una alternativa para aumentar los niveles de esta hormona con un estímulo exógeno.(402) La retirada tradicional consiste en la cesación de la hormona sustitutiva por 3 a 4 semanas, tras lo cual debe medirse el valor de TSH. Para el método por rhTSH, no es necesario el suspender la levotiroxina.(351,402,403)

Aunque el método tradicional es más económico y sencillo, es a la vez más agresivo: lleva a los pacientes a un estado de hipotiroidismo, generando mayor morbilidad e incomodidad. Por otro lado, también es importante considerar que habrá situaciones en las que no se podrá elevar de manera adecuada la TSH endógena (adultos mayores, enfermedades hipofisarias) o en las que la retirada de levotiroxina sea inadecuada (patologías psiquiátricas que se exacerban por hipotiroidismo, manejo de maquinaria pesada, insuficiencia cardiaca grado III, etc.),(3) y por lo tanto, el uso de rhTSH podría ser beneficioso. Para el método exógeno, existe beneficio con la administración de dos dosis intramusculares de rhTSH en días seguidos, 24 horas después se debe determinar el nivel de TSH en sangre seguido de la administración de dosis de ablación con ^{131}I.(404)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En pacientes con riesgo bajo o intermedio, en quienes se haya decidido iniciar administración de ^{131}I, se puede optar por el método tradicional de suspensión de hormona tiroidea o por la preparación con rhTSH.(15)	E: 2a / R: B
En pacientes con enfermedad metastásica a nivel del SNC, médula espinal, órbita y enfermedad infiltrante de cuello, no se recomienda la preparación con rhTSH previa administración de ^{131}I. En estos pacientes, se aconseja efectuar el método de retirada tradicional	E: 2a / R: B

junto a terapia con corticoides.(405,406)	
Para el método tradicional de retirada, la suspensión de hormona tiroidea debe llevarse a cabo 3 a 4 semanas previas a la administración de ^{131}I, tras lo cual se debe corroborar que los niveles de TSH sean mayores o iguales a 30 mU/l antes de su administración.(351,402)	E: 2b / R: B

15.6.6 En pacientes con CDT que recibirán tratamiento con ^{131}I ¿Cuál es la preparación que deben tener previo al tratamiento?

Aparte de la preparación discutida en la pregunta anterior (aumento de niveles de TSH), el paciente que recibirá ^{131}I requiere otras consideraciones.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
La preparación del paciente previo a recibir ^{131}I, debe incluir:(3,54,407) - Determinación en sangre de Tg previo a la administración de ^{131}I; - Determinación de función renal adecuada (debido a eliminación del yodo por esa vía); - Se recomienda evitar el embarazo durante los 6 meses siguientes en las mujeres tratadas, y se recomienda a los hombres tratados que eviten la fecundación durante los 4 meses siguientes; - Confirmación de ausencia de embarazo si se trata de pacientes en edad fértil; - En caso de lactancia, debe suspenderse definitivamente 8 semanas antes de la terapia para evitar irradiación a las mamas y no debe reiniciarse después; - En caso de pacientes varones que probablemente tienen más de dos tratamientos con dosis altas, se debe considerar la criopreservación de esperma; - Dieta baja en yodo (se debe consumir sal sin yodo o baja en yodo, para evitar hiponatremia), excluyendo vitaminas y suplementos con yodo, durante una a dos semanas antes de la terapia; - Evitar el consumo de ciertos medicamentos (contrastes yodados para estudios radiológicos, jarabes para la tos, antisépticos) que contengan yodo, y alimentos de color rojo, anaranjado o marrón); - Evitar el uso de amiodarona durante al menos 6 meses previos al tratamiento con ^{131}I, aunque se debe consultar con el médico prescriptor para su suspensión y sustitución de dicha medicación por otra; - Evitar productos como esmaltes para las uñas, tintes de cabello, bronceadores y bloqueadores solares por su contenido de yodo, dos semanas previas al tratamiento; - En pacientes que han sido sometidos a estudios radiológicos donde se utilizaron medios de contraste yodados hidrosolubles no iónicos, se debe esperar uno a dos meses para administrar tratamiento con ^{131}I.	E: 4 / R: C

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

15.6.7 En pacientes con CDT, ¿Se debería realizar rastreo corporal total posquirúrgico?

El RCT con ^{131}I pretratamiento es de baja utilidad clínica, y no debe realizarse. Puede inducir "aturdimiento" *(stunning)* de los restos tiroideos, con la consecuente baja captación posterior del ^{131}I a dosis terapéuticas, y además el RCT tras la dosis terapéutica de ^{131}I es mucho más sensible para la detección de restos/enfermedad persistente.(3)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
No se recomienda efectuar un RCT posquirúrgico o previo a la ablación con ^{131}I, excepto en los casos en que se sospeche de un abundante tejido tiroideo remanente o en pacientes que se presuma tengan metástasis a distancia.(44) En caso de efectuarlo, las dosis recomendadas irán entre 1 a 2 mCi para evitar así, el aturdimiento de los tejidos tiroideos remanentes.(408)	E: 2c / R: B

15.6.8 En pacientes con CDT, ¿Se debería realizar rastreo corporal total (RCT) posterior a la yodoterapia?

Se debe realizar entre el cuarto y décimo día posterior a la administración de una dosis de ^{131}I. Entre un 10% y 26% de los pacientes pueden presentar focos adicionales de enfermedad, que modifican la estadificación inicial.(409) Además, en situaciones en las que persistan dudas sobre la localización de focos captantes, se puede optar por efectuar un estudio en equipo híbrido producto de la unión de una gamma cámara SPECT (tomógrafo computarizado de emisión monofotónica) con un tomógrafo computarizado (TC) que permite localizar anatómicamente dichas captaciones (SPECT/CT). Este procedimiento no será de rutina y quedará a juicio del médico nuclear su realización.(410,411)

De este modo, la utilidad potencial del rastreo en conjunción con SPECT/CT, es confirmar la presencia de enfermedad por medio de estudios de imagen como complemento al estudio histopatológico y el seguimiento clínico, muy especialmente en casos de progresión de la enfermedad con rastreos pretratamiento no concluyentes.(3,411)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
La realización de rastreo corporal posterior a la dosis de ^{131}I con o sin SPECT/CT, está recomendada por la información que proporciona en relación al estadio, a la avidez al yodo y a la enfermedad estructural. Se debe realizar entre el cuarto y décimo día posterapia con ^{131}I.(322,408,412)	E: 2c / R: B

15.6.9 ¿Qué información se debería brindar al paciente con CDT que requiere tratamiento con ^{131}I?

En el anexo 13 se describen las instrucciones sobre la información que se debe brindar a pacientes recibiendo tratamiento con ^{131}I.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Los pacientes que reciben tratamiento con ^{131}I, deben mantener premisas específicas en cuanto manejo postratamiento. Se recomienda que el médico tratante brinde indicaciones de seguridad generales y específicas a estos pacientes.(413)	✓

15.7 Seguimiento del CDT

15.7.1 En pacientes con CDT ¿Cuál es el objetivo inicial del tratamiento con levotiroxina?

El objetivo del tratamiento con levotiroxina, es realizar la sustitución hormonal e inhibir el efecto trófico de la TSH sobre las células foliculares tiroideas para lo cual el tratamiento con levotiroxina debe realizarse a dosis supresoras (2.1-2.7ug/Kg/día), ajustando la dosis con intervalos de 6 semanas para conseguir niveles de TSH de acuerdo al riesgo de recurrencia, siempre con hormonas periféricas dentro de lo normal.(155,414,415)

Hay que tener en cuenta el impacto clínico del tratamiento hormonal supresor (hipertiroidismo subclínico) en pacientes de edad avanzada, pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares y en aquellos que tengan un riesgo alto de desarrollar osteopenia y osteoporosis; para los cuales hay que buscar un balance riesgo-beneficio.(151–154,416)

La mayor evidencia del beneficio de la terapia hormonal supresora es para el grupo de alto riesgo y probablemente para los de riesgo intermedio.(417) Por tanto, el manejo hormonal supresivo es el resultado de un análisis clínico de todas las variables a nuestra disposición y en el paciente de manera individual.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En el grupo de muy bajo y bajo riesgo de recurrencia, que se les ha realizado una LB, no se recomienda el tratamiento hormonal a dosis supresoras y no sería necesario el tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes que mantengan eutiroidismo.(418) Se sugiere mantener un nivel de TSH entre 0.5-2. mUI/L, con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad.	E: 2b / R: B
Para los pacientes de bajo riesgo es adecuado mantener la TSH ligeramente por debajo del límite inferior de la normalidad 0.1-0.5 mUI/L, con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad.(419)	E: 2b / R: B
En el grupo de riesgo intermedio y alto, se recomienda la supresión inicial de la TSH < 0.1 mUI/L, con hormonas periféricas siempre en rangos de normalidad.(419)	E: 2b / R: B
Cuando se ha alcanzado la dosis óptima, debe mantenerse y los niveles de TSH y T4 libre deben monitorizarse cada 6-12 meses.	✓

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

15.7.2 En pacientes con CDT, ¿Cuáles son las herramientas disponibles para realizar la evaluación del tratamiento y el seguimiento?

Tras haber realizado el tratamiento inicial, los recursos más recomendados para la evaluación de la respuesta al tratamiento y el seguimiento del paciente con CDT, son los siguientes:

- Examen físico: la palpación del cuello es el examen clínico periódico de rutina es específico pero poco sensible para detectar nódulos pequeños y profundos.(420)

- La determinación de Tg bajo tratamiento hormonal tiene una baja sensibilidad para detectar enfermedad recurrente o persistente, pero cuando se ha vuelto indetectable tiene un alto valor predictivo negativo de enfermedad. Por otro lado, la Tg estimulada tiene un alto valor predictivo positivo, por tanto es una herramienta relevante para guiar el juicio médico durante el seguimiento.(421,422) Hay que tener en cuenta que los niveles elevados de AcTg pueden interferir en la determinación de Tg, ocasionando la presencia de falsos negativos en la interpretación, por tanto cuando están presentes pasan a constituir un sustituto de la Tg.(423)

- La ecografía de cuello es el método más sensible para la detección de recaída o persistencia locoregional, sin embargo es importante volver a destacar que debe ser realizada por ecografistas entrenados en detección de esta patología.(424–426)

- Tras la ablación con ^{131}I, cuando el RCT no revela captación fuera del lecho tiroideo, los posteriores RCT tienen baja utilidad. De esta manera el RCT posablación es el de mayor aplicabilidad clínica, y el RCT diagnóstico cada vez adquiere menor relevancia;(212) sin embargo puede tener su utilidad cuando existe persistencia de Tg alta o la sensibilidad de la Tg pierde valor por la interferencia de AcTg y el resto de estudios de imágenes convencionales son negativos.(3,427)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda el examen físico de cuello, en cada visita médica.(420,428)	E: 2b / R: C
Se recomienda la determinación de Tg, ultrasensible, cuyo límite de detección mediante el inmunoensayo de electroquimioluminiscenia es de 0.04 ng/ml, el cual debe ser estandarizado frente al material de referencia certificada (CRM-457 por sus siglas en ingles), ya que cuando se aplica esta técnica, su alto VPN para recurrencia y/o persistencia, no requiere recurrir a Tg estimulada.(429–431)	E: 2b / R: B
Óptimamente, la Tg debería evaluarse en el mismo laboratorio y utilizando el mismo análisis durante todo el seguimiento de los pacientes con CDT a los que se les haya practicado una TT, con o sin ablación de los restos tiroideos.	✓
Se recomienda la determinación de AcTg por metodología ultrasensible y evaluarse cuantitativamente junto con la determinación de Tg en cada análisis.(423,430,431)	E: 2b / R: B

Se recomienda PAAF en los ganglios sospechosos de malignidad.(432,433)	E: 2b / R: B
Los ganglios pequeños definidos por eje corto <5–7 mm y características ecográficas indeterminados deberán ser analizados en el contexto del nivel de marcador tumoral y del impacto que tendría la PAAF en la conducta a seguir, siendo que en la mayoría de casos la monitorización es una buena conducta.(434)	E: 2b / R: B

15.7.3 En los pacientes con CDT ¿Cómo realizar la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial?

La evaluación de la respuesta *al* tratamiento inicial, se realizará en función del riesgo de recurrencia ya categorizado previamente. Esta evaluación se puede realizar desde los seis meses para el grupo de alto *riesgo*, pero hay una tendencia de realizarlo hasta dentro de los primeros dos años sobre todo para el grupo de bajo riesgo, y el objetivo será confirmar ausencia de enfermedad en el grupo de bajo y muy bajo riesgo, recategorizar a los de riesgo intermedio y detectar de forma temprana la persistencia y/o recurrencia en el grupo de riesgo intermedio y alto.(3,44,84)

- **Muy bajo riesgo de recurrencia**

El estatus posquirúrgico de estos pacientes puede ser una LB o TT, en este contexto la evaluación de la respuesta al tratamiento inicia con una ecografía a los seis meses del posquirúrgico y una determinación de Tg bajo tratamiento hormonal, teniendo en cuenta los niveles de corte en relación al tamaño de la cirugía. En general estos pacientes son de excelente pronóstico con una expectativa de sobrevida igual que la población general.(435)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la evaluación *inicial al* tratamiento con determinación de Tg + AcTg junto con ecografía cervical a los seis meses tras el tratamiento inicial.(435) La misma recomendación aplica para los pacientes de bajo riesgo que no han sido ablacionados.(212)	E: 2b / R: B

- **Bajo riesgo de recurrencia**

El porcentaje reportado en diferentes series varía entre el 20-50%, este rango de variabilidad depende de la muestra evaluada y de las variables analizadas.(436–438) Después de la terapia inicial tienen un 90% de respuesta completa, por consiguiente requieren un protocolo de seguimiento mínimo. Con una estimación de la supervivencia a 10 años de 95-100%.(3)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial con la determinación de Tg+AcTg *bajo tratamiento* hormonal junto con ecografía	

cervical seis meses después del tratamiento inicial.(428,429,439–442) En los casos que no sea posible disponer de Tg ultrasensible, considerar la determinación de Tg estimulada para mayor fiabilidad diagnóstica por su alto VPP, en donde si el valor es indetectable (< 1ng/ml), se recomienda no repetir este parámetro.(422,428,429,443–445)	**E: 2b / R: B**
No se recomienda el RCT diagnóstico, dado que no adiciona datos relevantes en comparación con la Tg y la ecografía cervical durante el seguimiento, a menos que la Tg haya perdido sensibilidad diagnóstica por interferencia de AcTg.(446,447)	**E: 2a / R: B**

- **Riesgo intermedio de recurrencia**

El mayor porcentaje de pacientes en los diferentes estudios se encuentra en esta categoría, fluctuando los valores entre el 50-80%,(436,448) que después de la evaluación de la respuesta inicial al tratamiento serán recategorizados con mayor exactitud para no subestimar (17-40% evidencia de enfermedad estructural a largo plazo) ni sobreestimar la intensidad del seguimiento (60% tendrán una repuesta completa al tratamiento), los cuáles serán recategorizados como un bajo riesgo.(3) La evaluación del tratamiento es similar al grupo de bajo riesgo, se debe considerar la Tg estimulada cuando no se cuente con técnicas ultrasensibles y de acuerdo a los hallazgos, manejar al paciente en función de la respuesta al tratamiento inicial.(422)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la determinación de Tg+ AcTg bajo terapia hormonal junto con ecografía cervical seis meses después del tratamiento inicial.(440,441,449) En los casos que no sea posible disponer de Tg ultrasensible, se recomienda considerar la determinación de Tg estimulada para mayor fiabilidad diagnóstica.(440,441,450)	**E: 2b / R: B**
No se recomienda el RCT diagnóstico, dado que no adiciona datos relevantes en comparación con la Tg y la ecografía cervical durante el seguimiento, a menos que la Tg haya perdido sensibilidad diagnóstica por interferencia de AcTg.(446,447)	**E: 2b / R: B**

- **Alto riesgo de recurrencia**

El rango reportado de pacientes categorizados como alto riesgo está entre el 10-20%.(436,437) Del total de pacientes de este grupo, sólo el 15% tendrán una respuesta completa al tratamiento inicial.(3) Las recurrencias se presentarán entre el 45-85%, en donde en el 70% ocurren a nivel locorregional y el 30% se presentan como metástasis a distancia (en primer orden a pulmón y en segundo lugar hueso).(451,452) En este grupo de pacientes, por su alto riesgo de recurrencia y/o muerte otras técnicas diagnósticas deben tenerse en cuenta en el paciente individual como: TC, RM con contraste,(3) PET,(453,454) Tg estimulada y RCT diagnóstico (2-5mCi),(455) especialmente en el grupo que no se ha conseguido una respuesta completa, y por otra parte aún habiendo conseguido una respuesta completa requieren un seguimiento más vigilante.(3)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la determinación de Tg+AcTg bajo terapia hormonal junto con ecografía cervical seis meses después del tratamiento inicial.(424,429) En los casos que no sea posible disponer de Tg ultrasensible, se recomienda determinar Tg estimulada para mayor fiabilidad diagnóstica.(422) Si el nivel de Tg bajo tratamiento supresor inicial es detectable se recomienda determinar Tg estimulada más estudios de imagen; en búsqueda de recurrencia, persistencia, y metástasis a distancia.(422,450,456)	E: 2b / R: B
Aunque la evidencia científica apoya que la evaluación de la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes se debe realizar a los seis meses del tratamiento inicial, dada la variabilidad en la determinación de Tg+AcTg y en los reportes ecográficos en el país, este grupo ha llegado al consenso de realizarla a los tres meses.	✓
Dada la complejidad en este grupo de pacientes, las decisiones que se tomen en cuanto a su conducta terapéutica, requerirán un consenso por parte de un equipo multidisciplinario.	✓

15.7.4 En los pacientes con CDT ¿Cuáles son los resultados clínicos, implicaciones prácticas y de seguimiento en relación a la respuesta del tratamiento inicial?

De acuerdo a la respuesta al tratamiento inicial (cirugía y radioyodo) que se habrá realizado a los seis meses y hasta dentro de los primeros dos años, los pacientes quedarán categorizados en 4 grupos que guiarán la conducta a seguir.(3,457,458) (Ver anexo 14)

- Pacientes con respuesta completa
- Pacientes con respuesta indeterminada
- Pacientes con respuesta bioquímica incompleta
- Pacientes con respuesta estructural incompleta

Los objetivos del seguimiento serán: mantener adecuada terapia con levotiroxina valorando el riesgo-beneficio; detectar persistencia y/o recurrencia con el fin de mejorar el pronóstico del paciente y realizar el seguimiento de acuerdo al riesgo de recurrencia y muerte.(3,41,457,458)

En muchos casos existe insuficiente información, lo cual impide una correcta valoración de la estratificación basal del paciente, pero tras la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial es posible poner un punto de partida.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda la recategorización para todos los pacientes en base a la respuesta al tratamiento inicial.(436–438,448,458–460)	E: 2b / R: B

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Grupo 1: Criterios de respuesta completa en función del tratamiento inicial

El objetivo en este grupo de pacientes será no intensificar el seguimiento ni la supresión en los pacientes con bajo e intermedio riesgo basal con una respuesta completa, ni subestimar al grupo de alto riesgo ya que requieren un seguimiento más vigilante aunque hayan conseguido una respuesta completa.(3,349,457)

- **1a. Pacientes tratados con TT y ablación con ^{131}I**

Esta respuesta se logra en el 86-91% de los pacientes de bajo riesgo, en el 57-63% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 14-16% de los pacientes de alto riesgo.(3)

Para este grupo de pacientes que han tenido una respuesta completa al tratamiento inicial el riesgo de recurrencia es sólo del 1-4% en el seguimiento a 5-10 años y un riesgo de mortalidad estimado < 1%.(3)

En este grupo de pacientes quedan categorizados aquellos pacientes que tras la evaluación al tratamiento inicial:(3,461)

-No hay evidencia clínica de enfermedad;
-No hay evidencia bioquímica de enfermedad, que se define por una determinación de Tg estimulada <1ng/mL o una Tg no estimulada<0.2ng/ml y AcTg indetectables;
-No hay evidencia de enfermedad estructural en pruebas de imagen.

- **1b. Pacientes solo tratados con TT**

Esta respuesta se logra en el 62% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir los siguientes criterios:(349,457,458)

-No hay evidencia clínica de enfermedad;
-No hay evidencia bioquímica de enfermedad, que se define por una determinación de Tg estimulada<2ng/ml o una Tg no estimulada<0.2ng/ml y AcTg indetectables;
-No hay evidencia de enfermedad estructural en pruebas de imagen

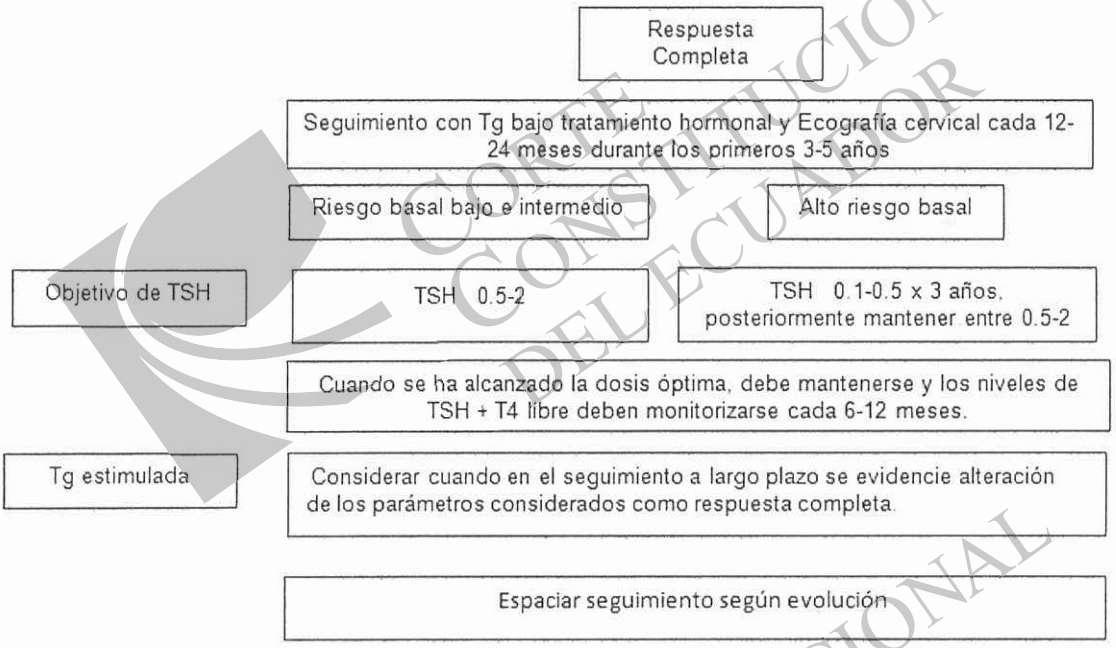
- **1c. Pacientes solo tratados con LB**

Esta respuesta se logra en el 66% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir los siguientes criterios:(349,457,458)

-Tg no estimulada estable <30ng/ml;
-No hay evidencia de enfermedad estructural en ecografía cervical.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Grafico 1. Seguimiento de los pacientes con respuesta completa al tratamiento inicial



Fuente: Elaboración propia

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En este grupo de pacientes se recomienda el seguimiento clínico, con determinación de Tg bajo tratamiento hormonal y ecografía cervical cada 12-24 meses, durante los primeros 3 a 5 años y posteriormente se puede espaciar en función de la evolución.(439,449,462–464)	**E: 2b / R: B**
En los pacientes de bajo e intermedio riesgo basal, con respuesta completa al tratamiento inicial, el objetivo de TSH recomendado es 0.5-2mUI/L (con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad); y no se recomienda la determinación de Tg estimulada sin evidencia de alteración de los parámetros considerados como respuesta completa.(419,439,449)	**E: 2b / R: B**
En los pacientes de alto riesgo basal, con respuesta completa al tratamiento inicial, el objetivo de TSH recomendado es 0.1-0.5mUI/L por tres años y posteriormente puede mantenerse entre 0.5-2mUI/L, con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad.(419) Sin embargo, el alto riesgo de recurrencia que es lo que define a este grupo hace que requiera un manejo individualizado y vigilante, teniendo en cuenta como herramientas adicionales a utilizarse la Tg estimulada durante su seguimiento ya sea por suspensión de levotiroxina o con tratamiento con TSH recombinante.(465)	**E: 2b / R: B**

Grupo 2: Criterios de respuesta indeterminada en función del tratamiento inicial

Tras la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial, en este grupo quedan categorizados, aquellos pacientes con hallazgos bioquímicos y de imagen no específicos, que no se pueden clasificar. El objetivo del seguimiento será recategorizar a este grupo

de pacientes en función de la respuesta en el tiempo, y en base a esto, tomar la conducta terapéutica según evolución.(3,349,457)

2a. Pacientes tratados con TT y ablación con ^{131}I

Este tipo de respuesta se ha observado en el 12-29% de los pacientes de bajo riesgo, en el 8-23% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 0-4% de los pacientes de alto riesgo. La mayoría de estos pacientes (80-90%) se mantendrán estables o tendrán remisión completa en el tiempo y un 15-20% serán reclasificados con una respuesta estructural o bioquímica incompleta, de ahí la importancia de hacer un seguimiento cauteloso en este grupo de pacientes, aun así la estimación de la mortalidad es menor al 1%.(3,461)

En este grupo de pacientes quedan categorizados aquellos pacientes que tras la evaluación al tratamiento inicial:(3,461)

- Bioquímico: Tg no estimulada detectable pero < 1ng/ml o Tg estimulada detectable pero < 10 ng/ml. Niveles estables o decrecientes de AcTg en ausencia de enfermedad estructural o funcional;
- Imagen: Hallazgos inespecíficos (por ejemplo, nódulo subcentimétrico en lecho tiroideo, ganglios cervicales inespecíficos con Tg estimuladas indetectables);
- Rastreo corporal con captación en lecho tiroideo.

2b. Pacientes solo tratados con TT

Esta respuesta se ha observado en el 33% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir los siguientes criterios:(349,457,458)

- Bioquímico: Tg no estimulada 0.2-0.5 ng/ml o Tg estimulada 2- 10 ng/ml o niveles estables o decrecientes de AcTg en ausencia de enfermedad estructural o funcional;
- Imagen: Hallazgos inespecíficos. (por ejemplo, nódulo subcentimétrico en lecho tiroideo, ganglios cervicales inespecíficos con Tg estimuladas indetectables;
- Rastreo corporal con captación en lecho tiroideo.

2c. Pacientes solo tratados con LB

Esta respuesta se ha observado en el 24% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir los siguientes criterios:(349,457,458)

- Bioquímico: Niveles de AcTg estables o decrecientes en ausencia de enfermedad estructural o funcional;
- Imagen: Hallazgos inespecíficos.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda el seguimiento con ecografía cervical + Tg bajo tratamiento hormonal y/o Tg estimulada (por suspensión de levotiroxina o con tratamiento con TSH recombinante), ya que la mayoría de pacientes (80-90%) se mantendrán estables o serán recategorizados como	

respuesta completa.(424,449,464,466) Si en el seguimiento, los hallazgos inespecíficos experimentan progresión, se deberá ampliar los estudios de manera individualizada para reclasificar a este grupo, ya que un 15-20% puede progresar a una respuesta bioquímica o estructural incompleta.(449,466)	E: 2b / R: B
Se recomienda mantener los niveles de TSH entre 0.1-0.5mUI/L (con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad), mientras el paciente persista con este tipo de respuesta; posteriormente objetivo de TSH según recategorización.(419)	E: 2b / R: B

Grupo 3: Criterios de respuesta bioquímica incompleta en función del tratamiento inicial

Una respuesta bioquímica incompleta no necesariamente significa que el paciente tiene persistencia de células cancerígenas, en algunos casos puede haber una persistencia de Tg en el contexto de una tiroidectomía incompleta. Este término se usa para hablar de persistencia de Tg o AcTg en ausencia de enfermedad estructural.(349,457)

Se ha observado una remisión espontánea, con la disminución progresiva de los niveles de Tg y AcTg en un 30% de casos, de esta manera monitorizar estos valores es una conducta correcta,(467,468) pero por lo contrario una persistencia, más aun, una curva en ascenso requiere la búsqueda de enfermedad estructural.(469)

Ante la persistencia de un marcador tumoral elevado sin evidencia de enfermedad estructural y teniendo en cuenta que un 20% de los pacientes tratados con TT y ^{131}I, con respuesta bioquímica incompleta pueden entrar en remisión completa tras una segunda dosis de ^{131}I, se podría considerar una segunda dosis empírica de ^{131}I (100-200mCi). Si el RCT es negativo, se debería descartar esta herramienta terapéutica o si se detecta enfermedad persistente no resecable se deberá continuar con dosis reiteradas de ^{131}I hasta la erradicación o ausencia de respuesta.(470)

3a. Pacientes tratados con TT y ablación con ^{131}I

Esta respuesta se observa de forma similar en todos los grupos de riesgo; en el 11-19% de los pacientes de bajo riesgo, en el 21-22% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 16-18% de los pacientes de alto riesgo.(3,461) En el seguimiento a 5-10 años, solo en el 8-17% se identifica enfermedad estructural, del 19-27% se mantiene con persistencia bioquímica y del 56-68% evolucionarán a libres de enfermedad, de estos el 34% sin haber requerido terapia adicional y un 20% tras una segunda dosis de ^{131}I.(467)

En este grupo de pacientes quedan categorizados aquellos pacientes que tras la evaluación al tratamiento inicial:(3,461)

- Bioquímico: Niveles detectables de Tg (suprimida ≥ 1 ng/ml o estimulada ≥ 10ng/ml) o aumento de AcTg;
- Imagen: No hay evidencia de enfermedad estructural.

3b. Pacientes solo tratados con TT

Esta respuesta se ha observado en el 2.2% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir los siguientes criterios:(349,457,458)

- Bioquímico: Niveles detectables de Tg (no estimulada>5 ng/ml o estimulada ≥ 10ng/ml) o aumento de niveles de Tg en el tiempo con similares niveles de TSH o aumento de AcTg;
- Imagen: No hay evidencia de enfermedad estructural.

3c. Pacientes solo tratados con LB

Esta respuesta se ha observado en el 6.4% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir los siguientes criterios:(349,457,458)

- Bioquímico: Niveles detectables de Tg no estimulada (Tg>30 ng/ml) o aumento de niveles de Tg en el tiempo con similares niveles de TSH o aumento de AcTg;
- Imagen: No hay evidencia de enfermedad estructura.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En este grupo de pacientes se ha observado la remisión espontánea con disminución progresiva de los niveles de Tg y AcTg en el seguimiento a largo plazo, sin haber requerido tratamiento.(467) De esta manera se recomienda el seguimiento clínico, con monitorización continua de niveles de Tg+ AcTg bajo tratamiento hormonal y/o Tg estimulada (ya sea por suspensión de levotiroxina o con tratamiento con TSH recombinante).(466,467,469,471)	**E: 2b / R: B**
Si la curva de Tg bajo tratamiento hormonal o estimulada (ya sea por suspensión de levotiroxina o con tratamiento con TSH recombinante) con AcTg negativos, se mantiene estable o en descenso, se recomienda mantener al paciente en observación y monitoreo continuo de Tg+AcTg.(467,469,472)	**E: 2b / R: B**
Si la curva de Tg bajo tratamiento o estimulada (ya sea por suspensión de levotiroxina o con tratamiento con TSH recombinante), es ascendente o hay valores crecientes de AcTg, se recomienda buscar enfermedad estructural o funcional con estudios complementarios de imagen, medicina nuclear y/o PET-CT en forma secuencial.(427,448,466,471–474)	**E: 2b / R: B**
En este grupo de pacientes la recomendación es mantener los niveles de TSH entre 0.1-0.5mUI/L (con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad), excepto para el grupo de alto riesgo en los cuales el objetivo de TSH debe mantenerse <0.1mUI/L desde el inicio.(419)	**E: 2b / R: B**

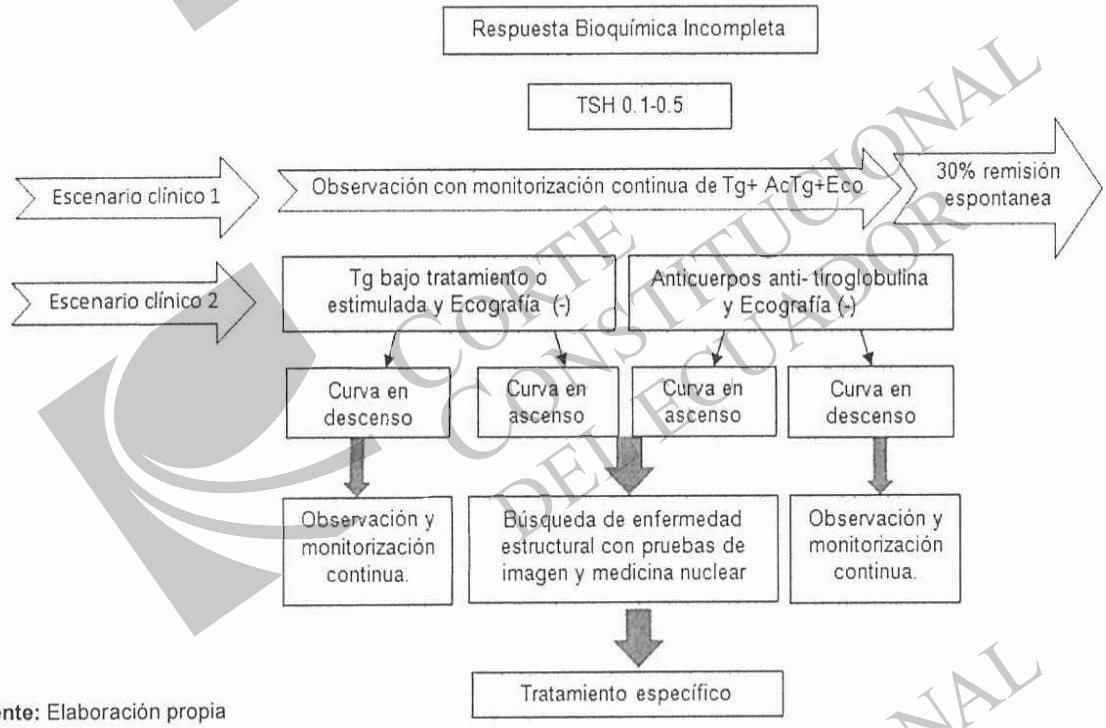
Grupo 4: Criterios de respuesta estructural incompleta en función del tratamiento inicial

Tras la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial, este grupo de pacientes tienen evidencia de enfermedad locorregional o metástasis a distancia, demostrada en estudios de imagen o de medicina nuclear, con cualquier determinación de Tg y AcTg.(3,461)

Ante la persistencia de enfermedad estructural, se deberá replantear las terapias con cirugía y ^{131}I. Así los pacientes con rápida progresión de enfermedad estructural serán

candidatos para resección quirúrgica, y por otro lado los pacientes con persistencia de enfermedad locorregional técnicamente irresecable de pequeño volumen, pueden ser considerados en observación dado que estos pacientes usualmente se mantienen estables durante años.(475) Dado que en la mayoría de los casos los pacientes mantendrán persistencia de enfermedad estructural a pesar de nuevos tratamientos con cirugía y ^{131}I, la conducta más relevante será mantener hormonoterapia supresiva e identificar la velocidad de progresión para implementar terapia sistémica en las que puede incluirse los inhibidores de tirosina-quinasa en el grupo categorizado como enfermedad yodo-refractaria; e introducir al paciente en esquemas de medidas paliativas: radioterapia externa, manejo de dolor y psicoemocional.(3)

Grafico2. Seguimiento de los pacientes con respuesta bioquímica incompleta al tratamiento inicial



Fuente: Elaboración propia

4a. Pacientes tratados con TT y ablación con ^{131}I

Esta respuesta se observa en el 2-6% de los pacientes de bajo riesgo, en el 19-28% de los pacientes de riesgo intermedio y en el 67-75% de los pacientes de alto riesgo. Este tipo de respuesta se asocia con una mortalidad del 11% para los pacientes con enfermedad locorregional y del 57% para los pacientes con metástasis a distancia.(3,461)

El 50-85% de este grupo de pacientes se mantendrá con enfermedad estructural a pesar de recibir tratamiento. En los pacientes con enfermedad locorregional se han descrito tasas de remisión entre el 29-51% después del tratamiento quirúrgico.(476,477)

En este grupo de pacientes quedan categorizados aquellos pacientes que tras la evaluación al tratamiento inicial:(3,461)

- Evidencian de enfermedad estructural o funcional con cualquier nivel de Tg y con o sin AcTg.

4b. Pacientes solo tratados con TT

Esta respuesta se ha observado en el 1.9% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir con lo siguiente:(349,457,458)

- Evidencia de enfermedad estructural o funcional con cualquier nivel de Tg y con o sin AcTg.

4c. Pacientes solo tratados con LB

Esta respuesta se ha observado en el 2.1% de los pacientes y quedan categorizados tras cumplir con lo siguiente:(349,457,458)

- Evidencia de enfermedad estructural o funcional con cualquier nivel de Tg y con o sin AcTg.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En este grupo de pacientes se recomienda mantener los niveles de TSH < 0.1mUI/L (con hormonas periféricas siempre en rango de normalidad), valorando riesgo-beneficio.(419)	E: 2b / R: B
Dada la complejidad en este grupo de pacientes, las decisiones que se tomen en cuanto a su conducta terapéutica, requerirán un consenso por parte de un equipo multidisciplinario.	✓

15.7.5 ¿Cuál es el manejo de la recurrencia-persistencia local y regional por CDT?

En general, el CPT tiene excelentes porcentajes de sobrevida en el seguimiento a largo plazo, sin embargo, la recurrencia, es decir la presencia de nuevas lesiones luego del tratamiento quirúrgico inicial, sigue siendo motivo de mayor atención en la vigilancia postratamiento, hasta el 20% de pacientes desarrollan enfermedad recurrente en algún momento durante el seguimiento posoperatorio.(268,478)

Si no se consigue un estado libre de enfermedad, después de recibir tratamiento quirúrgico con o sin ^{131}I, se considera como enfermedad persistente; si por el contrario el tratamiento quirúrgico con o sin ^{131}I fue suficiente para mantener al paciente libre de enfermedad y tiempo después presenta evidencia clínica o radiológica de CDT, se considera recurrencia de la enfermedad.(3) El tiempo promedio desde la cirugía inicial hasta la aparición de recurrencias comprende entre seis meses y décadas después. (342,478,479) La mayoría de las reoperaciones (77,6%) ocurren dentro de los primeros cinco años, 41.8% dentro del primer año de la cirugía inicial y alcanzan el 52,6% en los primeros dos años.(478)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Los pacientes caracterizados dentro de los grupos intermedio y de alto riesgo han demostrado tener mayores tasas de recurrencia.(342,478) El seguimiento con exámenes de imagen y medición periódica de Tg, permitirá detectar oportunamente la aparición de recurrencia, y se podrá confirmar mediante la elevación progresiva de los niveles de Tg -lo que se denominara alteración bioquímica-,(480,481) exámenes complementarios de imagen como US, TC, RM o PET CT, son de ayuda para determinar la existencia de lesión estructural.(90,159,160,184,482)

El análisis de todos los elementos de diagnóstico ayuda a definir si la lesión identificada es factible de una nueva intervención quirúrgica con la intención de resección completa o es considerada irresecable, para lo cual se derivará para manejo clínico exclusivo, que podría corresponder a yodoterapia, radioterapia externa o conforme a la valoración individual de cada paciente.(480)

La ATA define a pacientes sin evidencia de enfermedad (NED – por sus siglas en inglés-) después de la tiroidectomía con o sin ^{131}I de tejido tiroideo remanente cuando:(3)

a) No hay evidencia clínica de tumor;
b) No hay evidencia de tumor por imágenes con ^{131}I y/o ultrasonido de cuello;
c) Tg no estimulada <0.2 ng/ml o Tg estimulada <1 ng/ml en ausencia de anticuerpos Anti-Tg.

Para el CDT con lesión recurrente o persistente, comprobada por clínica o radiología, el tratamiento de elección es la realización de una nueva resección, siempre que sea considerado factible realizarla y los beneficios superen los riesgos clínicos y quirúrgicos.(480)

Se debe enfatizar que la reintervención cervical de la enfermedad recurrente o persistente expondrá a los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroides a lesiones inadvertidas en porcentajes superiores que en la primera intervención.(296)

El estándar actual y el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad cervical locorregional significativa es la derivación a un cirujano experto para la terapia de resección.(480,483)

Dada la definición de estado libre de enfermedad, no se ha establecido que porcentaje de los pacientes que se someten a una reoperación por enfermedad recurrente, realmente alcanzan un estado libre de enfermedad previamente, o que porcentaje corresponden a operaciones dirigidas para manejo de una enfermedad inicial persistente. Comprender este riesgo es esencial para ayudar a estratificar a los pacientes después de la cirugía y permitir adaptar su plan de seguimiento en función del riesgo de recurrencia. Esta información también es útil para resaltar la importancia de la idoneidad del manejo y extensión quirúrgica inicial para optimizar los resultados y disminuir la recurrencia/persistencia de la enfermedad en pacientes con CDT.(268,342,478,480)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda el uso de exámenes de imagen para definir estructuralmente la localización y reestadiar pacientes con evidencia de enfermedad recurrente o persistente de CDT.(159,484,485)	E: 2b / R: B
Se recomienda determinar si las lesiones persistentes o recurrentes son	

factibles de resección quirúrgica y determinar la extensión de la cirugía para el control locoregional de la enfermedad en pacientes con CDT.(268,342,486)	E: 2b / R: B
Se recomienda derivar al equipo multidisciplinario en el caso que las lesiones persistentes o recurrentes no sean factibles de cirugía para determinar el tratamiento adyuvante necesario.	✓

15.7.6 ¿Cuáles son las indicaciones de la PET/CT con [^{18}F] fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG) para CDT?

El PET-CT es un estudio de alta sensibilidad y especificidad ya que es un indicador de metabolismo celular, con mayor utilidad diagnóstica cuando se manejan valores de Tg >10ng/ml y/o AcTg positivos. Por ende, los hallazgos hipermetabólicos se correlacionan con actividad tumoral, teniendo una alta rentabilidad en el CDT cuando este está perdiendo afinidad con el ^{131}I y va hacia la desdiferenciación celular. Tiene un alto valor pronóstico en la estadificación inicial con histología agresiva y en los pacientes que debutan con metástasis a distancia, teniendo un impacto en la decisión terapéutica del 15-30% de los casos.(454,455,473,474,487) Además de ganglios inflamatorios, los granulomas de las suturas, y el incremento de la actividad muscular son causas frecuentes de falsos positivos en el 18 FDG-PET. Por tanto, se requiere confirmación citológica o histológica antes de poder asegurar con certeza que una lesión positiva en el 18FDG es una enfermedad metastásica.

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Se recomienda el PET-TC, en pacientes con CDT en los que persiste el marcador tumoral (Tg y/o AcTg) elevado o tienen una curva ascendente de los mismos, con RCT negativo e imágenes convencionales negativas (ecografía y TC).(454,455,473,474,487)	E: 2b / R: B

15.8 Enfermedad metastásica a distancia

15.8.1 En pacientes con CDT, ¿cuál es el manejo de la enfermedad metastásica a distancia?

El 4-15% de los pacientes con CDT hacen metástasis a distancia, siendo el grupo más prevalente los categorizados como de alto riesgo inicial, con una supervivencia del 50% a 10 años.(452) Las metástasis pulmonares son las más frecuentes, seguidas de las óseas y de SNC;(394,488) las metástasis a otros sitios (cerebro, hígado, riñón, glándula suprarrenal, tejidos blandos, etc.) son inusuales y habitualmente se encuentran en el contexto de enfermedad diseminada.(489)

Las metástasis pulmonares son más frecuentes en el CPT y las óseas en el CFT, sospechando de estas cuando tenemos valores de Tg> 50 ng/ml, teniendo una alta correlación con metástasis a distancia y condicionando esta evidencia a una alta morbilidad y mortalidad. De forma general son asintomáticas, excepto las metástasis óseas que suelen debutar con fracturas patológicas o dolor óseo. Las variables relacionadas con las metástasis a distancia son: el sexo masculino, la edad ≥ 45 años,

tipo histológico, tumores ≥4 cm, multifocalicdad, invasión vascular, EET y las metástasis a ganglios linfáticos.(490)

El pronóstico individual, va a estar determinado por diferentes variables como: la edad del paciente en el momento al diagnóstico, el volumen de la carga tumoral, el tipo histológico, la distribución, la localización, el número de las metástasis y la afinidad del tumor por el ^{131}I.(488,491)

Las metástasis pulmonares pueden presentarse como, micrometástasis (< 2mm) las cuales pueden ser evidenciadas únicamente por captación radioisotópica; y las macrometástasis pueden presentarse como micronodulares (<1cm) de distribución difusa, (típicamente detectado con la TC) o macronodulares las cuales pueden evidenciarse por una radiografía de tórax convencional. Las que mejor respuesta tienen al tratamiento, son las micrometástasis por su mayor afinidad por el ^{131}I reportándose respuestas completas al tratamiento, no así las macrometástasis que tienen poca respuesta al tratamiento con ^{131}I por su escaza afinidad por el mismo.(488,492,493) La presentación como nódulo solitario de metástasis pulmonar en CDT no es la usual, pero de diagnosticarse el tratamiento sería la resección quirúrgica.(494)

Las metástasis óseas disminuyen la tasa de supervivencia en más del 60% de los casos (495,496); siendo más frecuentes en el CFT y en pacientes de edad avanzada.(36,491,497) En los pacientes con marcador tumoral elevado y pruebas de imagen convencionales negativas, la gammagrafía ósea puede aportar información adicional en el diagnóstico de metástasis óseas, ya que los radiofármacos utilizados con esta técnica son de mayor sensibilidad ósea. De forma general son asintomáticas y cuando se presentan con clínica, debutan con fractura patológica o dolor óseo, ocasionando alta morbilidad.(498) Particularmente este tipo de metástasis tienen escaza afinidad por el ^{131}I, por tanto la remisión de la enfermedad ocurre en menos del 10% de los casos.(491,499)

La decisión terapéutica deberá estar guiada por factores como: la existencia de fractura ósea, riesgo de fractura, compromiso neurológico, dolor óseo intenso y afinidad de las metástasis por el ^{131}I. Las opciones terapéuticas pueden ser: quirúrgicas, ^{131}I, radioterapia externa, farmacológico y manejo paliativo.(500,501) Los bifosfonatos endovenosos tienen utilidad para reducir la morbilidad asociada a las lesiones óseas.(502)

Las metástasis en SNC son infrecuentes y se asocian a un mal pronóstico. Las opciones terapéuticas pueden ser: quirúrgicas, ^{131}I, radioterapia externa, farmacológico y manejo paliativo y su aplicabilidad dependerá del análisis individualizado del paciente.(503–507)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Teniendo en cuenta que la enfermedad metastásica conlleva complejidad en la toma de decisiones terapéuticas, las mismas deberán ser individualizadas por parte de un equipo multidisciplinario en centros de tercer nivel de atención.	✓
En el paciente con diagnóstico inicial de metástasis a distancia o posterior a la ablación con ^{131}I, se recomienda evaluar la afinidad de las metástasis al tratamiento con el RCT. De esta manera, si existe	

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

captación de las metástasis, se continúa con dosis reiteradas de ^{131}I (150-200mci), con un intervalo de tiempo entre 6-12 meses, siempre que exista un parámetro objetivable de respuesta (clínico, bioquímico o de imagen) y en ausencia de toxicidad actínica, sugiriéndose no superar dosis acumulativas de 600mCi.(508–510)	E: 2b / R: B
En ausencia de beneficios objetivables luego de dosis reiteradas de ^{131}I, el paciente debería ser considerado como yodorefractario.	✓

15.9 Tratamiento con radioterapia externa

15.9.1 En pacientes con CDT ¿Qué criterios justifican el tratamiento con radioterapia externa?

El tratamiento estándar del CDT es quirúrgico (tiroidectomía), ablación con ^{131}I y la supresión de la hormona estimulante de la tiroides. El papel de la radioterapia externa (EBRT por sus siglas en inglés), sigue siendo controvertido.(54,511)

Las indicaciones actuales de EBRT, la técnica y la dosis, están basadas en datos retrospectivos. Sin embargo en estudios recientes se muestra un beneficio significativo en pacientes con factores de riesgo, logrando un mejor control local.(54,511)

El objetivo de EBRT es disminuir el riesgo de recurrencia e incluso mejorar la supervivencia, limitando al mismo tiempo la toxicidad del tratamiento. Para la mayoría de los pacientes con CDT, la cirugía y el tratamiento con ^{131}I (RAI por sus siglas en inglés) son efectivos para lograr el control locoregional, sin embargo, en los casos en que la cirugía o ^{131}I son menos efectivos, o en pacientes con metástasis a distancia en los que se debe abordar un síntoma específico, se puede recomendar EBRT.(512,513)

- **Indicaciones de radioterapia externa**

De acuerdo al TNM octava edición, la edad mayor a 55 años está asociada con mayor riesgo de mortalidad, sin embargo la evidencia científica hasta el momento para indicación de radioterapia externa es con el corte de edad de 45 años sumado a los siguientes factores de riesgo:(41,511,512,514–516)

- Pacientes con enfermedad residual macroscópica y/o con extensión a tejidos peritiroideos (tráquea, esófago, mediastino, laringe).
- Pacientes con tumores yodorefractarios.
- Pacientes con enfermedad recurrente.
- Pacientes en los que el tratamiento quirúrgico no haya sido considerado debido a la naturaleza avanzada de la enfermedad o al alto riesgo quirúrgico.
- En pacientes con metástasis óseas o cerebrales, obstrucción de la vía aérea, o como un tratamiento de carácter paliativo.

- **Técnica**

Con el uso de técnicas avanzadas como radioterapia tridimensional (3DRT) y de intensidad modulada (IMRT) existe una mejor optimización de la dosis, evitando así estructuras cercanas a la tiroides como el esófago, tráquea, laringe, pulmones, médula espinal y glándulas parótidas que son considerados como órganos de riesgo. Resultados de morbilidad en varios estudios demuestran un mejor índice terapéutico

con el uso de IMRT en relación con 3DRT. El uso de IMRT se asoció a una menor morbilidad tardía (efectos secundarios después de los 90 días de finalizado el tratamiento de radioterapia) comparada con la técnica de 3DRT.(512,513)

- **Dosis y fraccionamiento**

La dosis de tratamiento para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o resección (R1) es de 60-66 Gy, mientras que para pacientes con enfermedad macroscópica una dosis de 66-70 Gy.(511–513,515)

La afectación de los ganglios linfáticos cervicales por sí sola no debe ser una indicación de radioterapia adyuvante; sin embargo la afectación asociada a factores de riesgo, la dosis en las cadenas ganglionares cervicales de pacientes con ganglios negativos (PN0) es de 50,4 Gy y en pacientes con ganglios positivos (PN1) es de 54 Gy con fraccionamiento convencional de 1.8-2Gy al día. Los niveles ganglionares que se deben incluir son del II al IV y el mediastino superior a nivel de la carina.(3,512,515)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
La necesidad de tratamiento con radioterapia externa debe ser tomada en conjunto con el equipo multidisciplinario	✓
No se recomienda radioterapia externa de forma rutinaria como tratamiento adyuvante en pacientes con resección completa.(54,515)	E: 2b / R: B
El tratamiento con EBRT debe reservarse para pacientes con enfermedad metastásica y con alto riesgo de recurrencia, mejorando el control locoregional y sobrevida global.(512,515,516)	E: 2b / R: B
La dosis recomendada es de 60-70 Gy. En pacientes con ganglios negativos la dosis de radioterapia es de 50,4 Gy y en pacientes con ganglios positivos es de 54 Gy.(511,512,515)	E:2b / R: B

15.10 Enfermedad yodorefractaria

La definición actual de enfermedad yodorefractaria incluye una o más de las siguientes condiciones:(3)

- Ausencia de captación de ^{131}I desde el comienzo del tratamiento.
- Pérdida de la capacidad de captación de ^{131}I en el seguimiento.
- Presencia de una o más lesiones metastásicas del CDT que no capten ^{131}I (posterior a una dosis terapéutica y luego de una correcta dieta con bajo contenido en yodo).
- Evidencia clínica de que el ^{131}I no sigue produciendo beneficio a pesar de que exista captación en la lesión metastásica. Esta situación ocurre cuando se alcanzan dosis acumuladas cercanas a los 600 mCi de ^{131}I. En este caso, la progresión tumoral también debe confirmarse con imágenes realizadas cada 6 a 12 meses. Para este tipo de pacientes la terapia dirigida que bloquea la proliferación celular, angiogénesis y las vías de señalización puede ser una opción.

El manejo del paciente con CDT yodorefractario es multidisciplinario, la decisión del tratamiento debe ser analizada por un equipo multidisciplinario y debe incluirse a la

familia. El CDT progresa y metastatiza hacia los ganglios linfáticos, los pulmones, los huesos y SNC.(3) Cuando aparecen metástasis a distancia yodorefractarias, las posibilidades de remisión completa son escasas con el tratamiento estándar (0-30%),(517,518) en estos casos el objetivo terapéutico es evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad y tratar los síntomas que se generen.(517,519,520)

Para los pacientes asintomáticos con tumores metastásicos de <2 cm de diámetro, con crecimiento inferior a 20% por año, se sugiere el tratamiento mediante supresión de TSH alcanzando niveles de TSH tan bajos como el paciente pueda tolerar; realizando estudios de imagen semestralmente.(3)

En pacientes sintomáticos que presenten múltiples focos metastásicos <2 cm de diámetro con incremento de por lo menos un 20% por año, o para quienes no pudiesen ser tratados quirúrgicamente o con radioterapia de haz externo, se sugiere administrar tratamiento sistémico.(3)

Así mismo, en pacientes con tumores >2cm con crecimiento de por lo menos un 20% anual o enfermedad metastásica sintomática y no respondedores, se recomienda un inhibidor de la tirosina quinasa oral (sorafenib), en lugar de un agente citotóxico.(3)

Inhibidores de tirosina quinasa en cáncer de tiroides

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa que ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénica in vitro e in vivo. Inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción en la angiogéneis tumoral.(521)

Está aprobado para pacientes con tumores refractarios o metastásicos. Los estudios fase II y III han demostrado respuestas parciales en un 63% de los pacientes, con un tiempo medio de sobrevida libre de progresión de 11 a 18 meses. La respuesta completa es rara, aún no se han reportado resultados de supervivencia global. Los ensayos aleatorizados indican la mejoría en la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo.(521)

La dosis es de 400 mg por vía oral dos veces al día. En un estudio posterior fase III, 417 pacientes con enfermedad yodo-refractaria que progresaron dentro de los 14 meses fueron asignados al azar a sorafenib o placebo. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,8 meses con placebo y mejoró a 10,8 meses con Sorafenib (HR 0,59; IC del 95%: 0,45 a 0,76). Eficacia similar se observó a través de una amplia variedad de subgrupos predefinidos. A los 6 meses la tasa de control de la enfermedad fue del 54%. Las toxicidades llevaron a modificación de dosis en el 78% de los pacientes y la interrupción permanente del tratamiento en el 19%.(521,522)

Debe vigilarse la probabilidad de eventos adversos y de la afectación de la caldiad de vida del paciente ante el uso de Sorafenib. Se ha descrito el desarrollo de carcinomas de células escamosas cutáneas hasta en un 5% de los pacientes tratados, y una frecuencia similar de queratoacantomas y otras lesiones actínicas. (523–527)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
En pacientes catalogados como yodorefractarios el manejo debe ser multidisciplinario, se recomienda tratamiento con sorafenib previo consenso con el paciente y familia en un centro especializado, sopesando el riesgo beneficio de condiciones preexistentes.(44,517,519–521,523,526,528–532)	E: 1b / R:C
Para los pacientes con enfermedad yodorefractaria estable (tumores < 2 cm y crecimiento menor a de 20% al año), no se recomienda el uso de quimioterapia sistémica. Estos pacientes deben permanecer en la terapia de supresión de TSH más el seguimiento con TSH periódico e imagen semestral en búsqueda de progresión.(32,419,521,523,526,528,533)	E: 1b / R: C
Para los pacientes yodorefractarios con tumores > 2 cm y en crecimiento de por lo menos 20% *por* año o enfermedad metastásica sintomática, se recomienda el uso de sorafenib.(519,523,525,531,532,534–536)	E: 1b / R:B

15.11 Situaciones especiales en el CDT

Cabe mencionar que esta guía no es específica para la población gestante, niños y adolescentes; sin embargo, dado que aborda patología que se presentan en estos grupos poblacionales y que además no existen diferencias significativas en su manejo, se emiten ciertas puntualizaciones que se consideran de importancia. Si el lector desea profundizar en el tema se sugiere remitirse a guías de manejo específico en la que está basada esta redacción.(55,537)

15.11.1 ¿Cuáles son las particularidades del manejo del CDT en gestantes?

La gestación es una condición favorable para la aparición de un nuevo NT y crecimiento de preexistentes, sin embargo no conlleva un riesgo y una connotación en el manejo terapéutico, dado que superado esta condición regresionan a su tamaño basal, con lo cual el seguimiento se debe realizar al igual que en el resto de la población con hormonas tiroideas y ecografía.(3,537,538)

El diagnóstico y conducta terapéutica del NT no difiere de lo ya abordado en las recomendaciones de la población general, sin embargo, cabe señalar que el embarazo no es una contraindicación de PAAF.(3,53) Tras una citología diagnóstica de CT, el manejo quirúrgico correspondiente puede ser diferido al postparto porque no existe evidencia de que el retraso de la cirugía empeore el pronóstico.(539) Sin embargo, ante factores de riesgo asociados como: una histología agresiva o localmente avanzada (carcinoma anaplásico o pobremente diferenciado), aparición de ganglios cervicales metastásicos (diagnosticados por citologías), síntomas compresivos graves (obstrucción traqueal), crecimiento significativo del nódulo maligno (>50% volumen o más del 20% en dos dimensiones); el manejo quirúrgico se debe realizar en el segundo trimestre de gestación, antes de la semana 24, dado que durante el primer trimestre existe un mayor riesgo de aborto espontáneo y alteración de la organogénesis, y su manejo en el tercer trimestre implica un riesgo de nacimiento pretérmino.(537,539)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Ante las particularidades expuestas del manejo de CDT en gestación, se recomienda que este grupo poblacional sea valorado por un equipo multidisciplinario que incluya un médico ginecoobstetra y un neonatólogo.(135,369)	✓

15.11.2 ¿Cuáles son las particularidades del manejo del CDT en niños?

Los NT son menos frecuentes en los niños, pero el diagnóstico o hallazgo de un NT en la infancia, proporciona un mayor riesgo de malignidad comparados con la población adulta (22-26% versus 5-10%).(55) Los principales factores de riesgo para CT son los pacientes expuestos a radiación como tratamiento de la leucemia, linfoma de Hodking y tumores del SNC, así como los síndromes asociados a CT ya descritos en las recomendaciones de NT.(62,540–542) El estudio y tratamiento del NT no difiere de la población adulta. El solo criterio del crecimiento del NT no predice malignidad, dado que el tamaño de la glándula experimenta cambios según avanza en edad.(55)

Al igual que en adultos la histología más frecuente es el CPT, con la diferencia de que son más propensos a tener metástasis ganglionares, extensión extratiroidea y metástasis a distancia (543–545); por lo que la TC de tórax es un estudio que debe ser realizado en el estadiaje inicial.(546–548) La enfermedad locorregional al diagnóstico es un factor que empeora el pronóstico porque se correlaciona con la enfermedad metastásica a distancia, persistencia y recurrencia.(55) La técnica quirúrgica más adecuada es la TT basado en el aumento de la incidencia de enfermedad multifocal bilateral.(547,549) La mortalidad por causa específica es menor que en adultos por el estudio de extensión temprano.(550,551) La estratificación del riesgo de mortalidad y de recurrencia es difícil de extrapolar en base a los sistemas de adultos.(552,553)

El tratamiento con ^{131}I puede realizarse basado en dosis/Kg o dosis estandarizadas de acuerdo al riesgo y es una extrapolación del manejo en pacientes adultos. La connotación de la edad pediátrica requiere una información amplia y precisa sobre efectos secundarios y secuelas que permita una mejor adherencia a este tipo de tratamiento.(554) Siendo que en niños, las características de las metástasis pulmonares son de distribución difusa, existe un riesgo alto de desarrollar fibrosis pulmonar y neumonitis actínica, por lo que se recomienda realizar pruebas de función pulmonar durante el tratamiento, especialmente cuando se supera dosis acumulada de 500mCi de ^{131}I.(55) En caso de documentarse fibrosis pulmonar, este sería el límite de este esfuerzo terapéutico.(555)

En el tratamiento hormonal supresor se buscarán objetivos de acuerdo al riesgo de recurrencia, calculando por Kg de peso, buscando balance riesgo-beneficio. El seguimiento no difiere del contexto de los pacientes adultos y se realizará de por vida ya que se reportan recaídas hasta 40 años más tarde.(55)

Recomendación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Ante las particularidades expuestas del manejo de CDT en edad pediátrica , se sugiere que este grupo poblacional sea valorado por un equipo multidisciplinario.que incluya un médico pediatra y psicólogo infantil.(135)	✓

16. Abreviaturas

^{131}I:	Yodo radiactivo
Ac. Anti-TPO:	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
ATA:	*American Thyroid Association*
BMN:	Bocio multinodular
CDT:	Cáncer diferenciado de tiroides
CFAI:	Carcinoma folicular ampliamente invasivo
CFT:	Cáncer folicular de tiroides
CMT:	Cáncer medular de tiroides
CPT:	Cáncer papilar de tiroides
CT:	Cáncer de tiroides
EBRT:	*External beam radiation therapy*
ECM	Esternocleidomastoideo
EET:	Extensión extratiroidea
ERC:	Enfermedad renal crónica
ETO:	Estudio histopatológico transoperatorio por congelación de un tejido
Gy:	Gray
IMC:	Índice de masa corporal
IMRT:	Radioterapia de intensidad modulada
LB:	Lobeistmectomía
mCi:	Milicurio
MCPT	Microcarcinoma papilar de tiroides
MGL:	Metástasis ganglionar lateral
MLc:	Metástasis linfáticas clínicamente evidentes
mML:	Micrometástasis
NEA	Nervio espinal accesorio
NLR:	Nervio laríngeo recurrente
NT:	Nódulo tiroideo
PAAF:	Punción aspiración con aguja fina
PET:	Tomografía por emisión de positrones
PTH	Paratohormona
R0:	Resección sin dejar residuo tumoral macro y microscópicamente
R1:	Resección dejando residuo tumoral visto sólo microscópicamente
R2:	Resección dejando residuo tumoral macro y Microscópicamente
RCT	Rastreo corporal total
RM:	Resonancia magnética nuclear
SNC	Sistema nervioso central
T4L:	Tiroxina libre
TC:	Tomografía axial computarizada
Tg:	Tiroglobulina
TSH:	Hormona estimulante de la tiroides
TT:	Tiroidectomía total
US:	Ultrasonido
VC	Vaciamiento cervical
VCp:	Vaciamiento ganglionar central profiláctico
VFCPT:	Variedad folicular del cáncer papilar de tiroides
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VYI	Vena yugular interna

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

17. Referencia

1. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: http://www.g-i-n.net.; 2009.
2. Brouwers M, Browman G, Burgers J. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de práctica clínica. Heal (San Fr. 2009;56.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid [Internet]. enero de 2016;26(1):1–133. Disponible en: http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020
4. American Thyroid Association. Nódulos tiroideos. American Thyroid Association. 2018.
5. Williams RH, Melmed S. Tratado de endocrinología. Elsevier; 2017.
6. Tigsi E, Tigsi C, Tisis L. Utilidad de la ultrasonografía en el abordaje del nódulo tiroideo. Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca Mayo. 2016;34(1):87–93.
7. Chala AI, Pava R, Franco HI, Alvarez A, Franco A. Criterios ecográficos diagnósticos de neoplasia maligna en el nódulo tiroideo : correlación con la punción por aspiración con aguja fina y la anatomía patológica. Revista. 2013;28:15–23.
8. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest. agosto de 2009;39(8):699–706.
9. Román-gonzález A, Giraldo LR, Monsalve CA, Vélez A, Restrepo JG. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura. 2013;26(2):197–206.
10. Dankle S. Thyroid nodule. Medscape Reference. 2018.
11. Xhaard C, Ren Y, Clero E, Maillard S, Brindel P, Rachedi F, et al. Differentiated thyroid carcinoma risk factors in French Polynesia. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(6):2675–80.
12. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. Int J Cancer. mayo de 2015;136(9):2187–95.
13. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. Thyroid. octubre de 2015;25(10):1127–36.
14. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. N Engl J Med. agosto de 2016;375(7):614–7.
15. 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 [Internet]. el 1 de marzo de 2016;94(3):174–84. Disponible en: http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/94/3/15-164384.pdf
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J cancer. marzo de 2015;136(5):E359-86.
17. Sai C, Cueva P, Yépez J, Quito E. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER EN QUITO 2006-2010. 15ª. Dra. Patricia Cueva Ayala MSc. DJYMMs, editor. QUITO; 2014. 245 p.
18. Feng S, Zhang Z, Xu S, Mao X, Feng Y, Zhu Y, et al. The Prevalence of Thyroid Nodules and Their Association with Metabolic Syndrome Risk Factors in a Moderate Iodine Intake Area. Metab Syndr Relat

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Disord. marzo de 2017;15(2):93–7.

19. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, et al. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. Int J Endocrinol. 2017;2017:1–8.

20. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. J Clin Endocrinol Metab. diciembre de 2015;100(12).

21. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Brito JP, Castro MR, Morris JC, et al. Prognosis of patients with benign thyroid nodules: a population-based study. Endocrine. octubre de 2016;54(1):148–55.

22. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. Clin Diabetes Endocrinol [Internet]. el 3 de diciembre de 2016;2(1):17. Disponible en: http://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-016-0035-7

23. Zerpa Y, Vergel MA, Azkoul J, Gil V, Mérida GDE. Guia practica para el diagnostico y tratamiento del nodulo tiroideo. 2013;11(2):95–101.

24. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The Natural History of Benign Thyroid Nodules. JAMA. marzo de 2015;313(9):926.

25. Sharma P. Thyroid cancer. Medscape Reference. 2018.

26. De Crea C, Raffaelli M, Sessa L, Ronti S, Fadda G, Bellantone C, et al. Actual Incidence and Clinical Behaviour of Follicular Thyroid Carcinoma: An Institutional Experience. Sci World J. 2014;2014:1–7.

27. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol. 2013;2013:965212.

28. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of Second Primary Thyroid Cancer after Radiotherapy for a Childhood Cancer in a Large Cohort Study: An Update from the Childhood Cancer Survivor Study. Radiat Res. 2010;174(6a):741–52.

29. Fuzik M, Prysyazhnyuk A, Shibata Y, Romanenko A, Fedorenko Z, Gulak L, et al. Thyroid cancer incidence in Ukraine: Trends with reference to the Chernobyl accident. Radiat Environ Biophys. 2011;50(1):47–55.

30. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2016;375(11):1054–67.

31. Lebastchi AH, Callender GG. Thyroid cancer. Curr Probl Cancer [Internet]. marzo de 2014;38(2):48–74. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147027214000221

32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. NCCN Guidelines. 2016. p. 1–134.

33. Braverman LE, Cooper DS. Clinical evaluation and management of solitary thyroid nodules. En: Braverman L, Cooper DS, editores. The Thyroid: A Fundamental and clinical text. 9a ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013. p. 996–1010.

34. Mac Dermott MM, Gauna A, de Yampey JEW. Impacto del compromiso ganglionar en el pronóstico y la evolución del carcinoma papilar de tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab. abril de 2017;54(2):51–63.

35. Eskander A, Merdad M, Freeman JL, Witterick IJ. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid [Internet]. mayo de

2013;23(5):583–92. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23148663

36. Pal P, Singh B, Kane S, Chaturvedi P. Bone Metastases in Follicular Carcinoma of Thyroid. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. marzo de 2018;70(1):10–4.

37. An S-Y, Kim KH. Surgical management of locally advanced thyroid cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;

38. Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha A, et al. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. Surgery [Internet]. septiembre de 2016;160(3):738–46. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606016301192

39. Lee J, Soh E-Y. Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting With Distant Metastasis at Initial Diagnosis Clinical Outcomes and Prognostic Factors. Ann Surg. 2010;251:114–9.

40. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies ED, Diessl S, Buck AK, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013;

41. Amin M, Edge S, Greene F, Al E. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

42. Wong RM, Bresee C, Braunstein GD. Comparison with Published Systems of a New Staging System for Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2013;

43. Pathak KA, Mazurat A, Lambert P, Klonisch T, Nason RW. Prognostic nomograms to predict oncological outcome of thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab. 2013;

44. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab. 2014;51(2):85–118.

45. Coello A, Arguis Molina S, Atienza Merino G, Beltrán Calvo C, Bernabeu Wittel M, Blas Diez MP, et al. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del manual metodológico. 2016 [citado el 3 de agosto de 2017]; Disponible en: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf

46. OCEBM. OCEBM Levels of Evidence. University of Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2016.

47. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. diciembre de 2008;22(6):901–11. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X08001139

48. Hurtado-López LM, Basurto-Kuba E, Montes de Oca-Durán ER, Pulido-Cejudo A, Vázquez-Ortega R, Athié-Gutiérrez C. Prevalence of thyroid nodules in the Valley of Mexico. Cir Cir [Internet]. 2011;79(2):114–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631971

49. Hoang JK, Nguyen X V, Davies L. Overdiagnosis of Thyroid Cancer. Acad Radiol [Internet]. agosto de 2015;22(8):1024–9. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633215000574

50. Panagiotou G, Komninou D, Anagnostis P, Linardos G, Karoglou E, Somali M, et al. Association between lifestyle and anthropometric parameters and thyroid nodule features. Endocrine. junio de 2017;56(3):560–7.

51. Jasin A, D Angelo R, Ghiglioni A, Boccazi D. Manejo clinico del nódulo tiroideo. Guía de práctica clínica. 2014;

52. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC, J D, A B, et al. Screening for Thyroid Cancer. JAMA. mayo de 2017;317(18):1888.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

53. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES – 2016 UPDATE. Endocr Pract [Internet]. mayo de 2016;22(Supplement 1):1–60. Disponible en: http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP161208.GL

54. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. julio de 2014;81(July):1–122. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/cen.12515

55. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid [Internet]. julio de 2015;25(7):716–59. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0460

56. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Acta Medica Indones - Indones J Intern Med. 2016;48(3):247–57.

57. Bėrontienė R, Jašinskienė E, Kiudelienė R, Kuprionis G, Makštienė J, Macaitytė R, et al. Thirty-Five Years of Thyroid Cancer Experience in a Paediatric Population: Incidence Trends in Lithuania between 1980 and 2014. Eur Thyroid J. febrero de 2017;6(1):40–6.

58. Niemann AC, Reid AT, Smith J, Hammond J, DeBolle SA, Wei I, et al. Association of patient age with high-risk pathologic features in papillary thyroid cancer. J Surg Res. mayo de 2017;211:228–32.

59. Benjamens S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. Eur J Endocrinol. julio de 2017;177(1):9–14.

60. Sethy RR, Sinha VK. Effect of lithium on thyroid function in adolescents with mood disorder. Asian J Psychiatr. diciembre de 2016;24:41–5.

61. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid. enero de 2014;24(1):27–34.

62. Casellas Cabrera N, Díaz Algorri Y, Carlo Chévere VJ, González Pons M, Rodríguez Mañón N, Pérez Mayoral J, et al. Risk of thyroid cancer among Caribbean Hispanic patients with familial adenomatous polyposis. Fam Cancer. abril de 2016;15(2):267–74.

63. Metzger R, Milas M. Inherited cancer syndromes and the thyroid. Curr Opin Oncol. enero de 2014;26(1):51–61.

64. Lei S, Wang D, Ge J, Liu H, Zhao D, Li G, et al. Single-center study of familial papillary thyroid cancer in China: surgical considerations. World J Surg Oncol. diciembre de 2015;13(1):115.

65. Manuel DC, Betancourt JL, Puthanveedu ND, Kachur S, Williams SF, Cabral JM, et al. SHOULD FNA BE PERFORMED IN PATIENTS WITH A MULTINODULAR GOITER AND COMPRESSIVE SYMPTOMS? Endocr Pract. agosto de 2016;22(8):970–3.

66. Agrawal C, Guthrie L, Sturm MS, Stanek J, Martin L, Henwood-Finley M, et al. Comparison of Thyroid Nodule Prevalence by Ultrasound in Childhood Cancer Survivors With and Without Thyroid Radiation Exposure. J Pediatr Hematol Oncol. enero de 2016;38(1):43–8.

67. Steinhagen E, Hui VW, Levy RA, Markowitz AJ, Fish S, Wong RJ, et al. Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. Am

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

J Surg. noviembre de 2014;208(5):764–9.

68. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E, Helset K, Svartberg J, Brauckhoff K, et al. A Nationwide Study of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in Norway: Predictive and Prognostic Factors for the Clinical Course of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. septiembre de 2016;26(9):1225–38.

69. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giovannini E, Bosio G, Biasiotto G, et al. F18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas: a wide retrospective analysis in three Italian centres on the significance of focal uptake and SUV value. Endocrine. junio de 2013;43(3):678–85.

70. Park JY, Lee KH, Cho SG, Kim YJ, Lee HY, Hong IK, et al. Incidental thyroid nodules on thoracic contrast-enhanced computed tomography in clinical practice during a 10-year period. Medicine (Baltimore). marzo de 2017;96(11):e6388.

71. Ulus S, Suleyman E, Aksoy Ozcan U, Karaarslan E. Whole-Body MRI Screening in Asymptomatic Subjects; Preliminary Experience and Long-Term Follow-Up Findings. Polish J Radiol. agosto de 2016;81:407–14.

72. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, Wu CC, Hammers LW, Cronan JJ, et al. Managing Incidental Thyroid Nodules Detected on Imaging: White Paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. J Am Coll Radiol. 2015;12:143–50.

73. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. Eisele DW, editor. Head Neck. febrero de 2016;38(2):309–15.

74. Woliński K, Szkudlarek M, Szczepanek-Parulska E, Ruchała M. Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(3):97–104.

75. Raikov N, Nonchev B, Chaushev B, Vjagova D, Todorov S, Bocheva Y, et al. Free thyroxine in needle washout after fine needle aspiration biopsy of toxic thyroid nodules. Nucl Med Rev. 2016;19(1):18–21.

76. Polyzos SA, Goulis DG. Coincidental thyroid papillary microcarcinoma in a patient treated for a toxic adenoma of the thyroid. Arch Iran Med. marzo de 2011;14(2):149–51.

77. Khan M, Malik N, Khan K, Shahzad M. Association of preoperative serum thyroid-stimulating hormone levels with thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease. World J Nucl Med. 2017;16(3):202.

78. Xu W, Huo L, Chen Z, Huang Y, Jin X, Deng J, et al. The Relationship of TPOAb and TGAb with Risk of Thyroid Nodules: A Large Epidemiological Study. Int J Environ Res Public Health. julio de 2017;14(7):723.

79. Zheng J, Li C, Lu W, Wang C, Ai Z. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. Oncotarget. junio de 2016;7(23):34918–29.

80. Yazici P, Mihmanli M, Bozkurt E, Ozturk F, Uludag M. Which is the best predictor of thyroid cancer: thyrotropin, thyroglobulin or their ratio? Hormones. junio de 2016;15(2):256–63.

81. Youn I, Sung JM, Kim E-K, Kwak JY. Serum Thyroglobulin Adds No Additional Value to Ultrasonographic Features in a Thyroid Malignancy. Ultrasound Q. diciembre de 2014;30(4):287–90.

82. Chambon G, Alovisetti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj A-M, et al. The Use of Preoperative Routine Measurement of Basal Serum Thyrocalcitonin in Candidates for Thyroidectomy due to Nodular Thyroid Disorders: Results from 2733 Consecutive Patients. J Clin Endocrinol Metab. enero de 2011;96(1):75–81.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

83. Tormey WP, Byrne B, Hill AD, Sherlock M, Thompson CJ. Should serum calcitonin be routinely measured in patients presenting with thyroid nodule? Minerva Endocrinol. enero de 2017;

84. Ministerio de salud. Guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides. MINSAL. 2014;

85. Turk Y, Makay O, Ozdemir M, Ertunc G, Demir B, Icoz G, et al. Routine calcitonin measurement in nodular thyroid disease management: is it worthwhile? Ann Surg Treat Res. abril de 2017;92(4):173.

86. Lifante J-C, Blanchard C, Mirallié E, David A, Peix J-L. Role of Preoperative Basal Calcitonin Levels in the Timing of Prophylactic Thyroidectomy in Patients With Germline RET Mutations. World J Surg. marzo de 2014;38(3):576–81.

87. Momin S, Chute D, Burkey B, Scharpf J. PROGNOSTIC VARIABLES AFFECTING PRIMARY TREATMENT OUTCOME FOR MEDULLARY THYROID CANCER. Endocr Pract. julio de 2017;(aop):EP161684.OR.

88. Lobo M. Ecografía de tiroides. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. el 1 de julio de 2018;29(4):440–9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401830083X

89. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Parameter for the Performance of a Thyroid and Parathyroid Ultrasound Examination. AUIM - Guidel. 2013;1–9.

90. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid Ultrasound Features and Risk of Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Thyroid [Internet]. mayo de 2015;25(5):538–50. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0353

91. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. Dtsch Arztebl Int. mayo de 2016;113(20):353–9.

92. Mena G, Benavides R, Rocio, Marco M, Mena Bucheli S, Mosquera M, et al. Assessment of Malignancy Risk in Thyroid Nodules Using a Practical Ultrasound Predictor Model: "Alpha Score". Open J Radiol [Internet]. el 18 de octubre de 2018;8(4):191–202. Disponible en: http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojrad.2018.84022

93. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. JAMA [Internet]. el 6 de marzo de 2018;319(9):914. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509871

94. Chng C, Tan H, Too C, Lim W, Chiam P, Zhu L, et al. Diagnostic performance of ATA, BTA and TIRADS sonographic patterns in the prediction of malignancy in histologically proven thyroid nodules. Singapore Med J [Internet]. noviembre de 2018;59(11):578–83. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29774361

95. Ha SM, Ahn HS, Baek JH, Ahn HY, Chung YJ, Cho BY, et al. Validation of Three Scoring Risk-Stratification Models for Thyroid Nodules. Thyroid [Internet]. diciembre de 2017;27(12):1550–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108488

96. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol [Internet]. mayo de 2017;14(5):587–95. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372962

97. Yoon JH, Lee HS, Kim E-K, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. Radiology [Internet]. marzo de 2016;278(3):917–24. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348102

98. Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. Endocrine. septiembre de 2016;53(3):651–61.

99. Collins J, Rossi ED, Chandra A, Ali SZ. Terminology and nomenclature schemes for reporting thyroid cytopathology: An overview. Semin Diagn Pathol. 2015;32(4):258–63.

100. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. J Am Soc Cytopathol. 2017;6(6):217–22.

101. Parkinson D, Aziz S, Bentley R, Johnson SJ. Thyroid cytology-histology correlation using the RCPath terminology for thyroid cytology reporting. J Clin Pathol. 2017;70(8):648–55.

102. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. J Endocrinol Invest. 2014;37(6):593–9.

103. Australasia TRC of P of. Thyroid cytology structured reporting protocols. The Royal College of Pathologists of Australasia. 2014.

104. Kakudo K, Kameyama K, Miyauchi A, Nakamura H. Introducing the reporting system for thyroid fine-needle aspiration cytology according to the new guidelines of the Japan Thyroid Association. Endocr J [Internet]. 2014;61(6):539–52. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727657

105. Ozdemir D, Bestepe N, Faki S, Kilicarslan A, Parlak O, Ersoy R, et al. Comparison of thyroid fine needle aspiration biopsy results before and after implementation of Bethesda classification. Cytopathology. 2017;28(5):400–6.

106. Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. Adv Anat Pathol. 2012;19(5):313–9.

107. Hirsch D, Robenshtok E, Bachar G, Braslavsky D, Benbassat C. The Implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Improves Malignancy Detection Despite Lower Rate of Thyroidectomy in Indeterminate Nodules. World J Surg. 2015;39(8):1959–65.

108. Evranos B, Polat SB, Baser H, Ozdemir D, Kilicarslan A, Yalcin A, et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Cytopathology. 2017;28(4):259–67.

109. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: A summation. Cytojournal. 2008;5:1–17.

110. Auger M, Nayar R, Khalbuss WE, Barkan GA, Benedict CC, Tambouret R, et al. Implementation of the bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(11):1555–9.

111. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules : 2013;6(6):413–22.

112. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A Prospective Assessment Defining the Limitations of Thyroid Nodule Pathologic Evaluation. Ann Intern Med [Internet]. el 3 de septiembre de 2013;159(5):325. Disponible en: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00006

113. Bhasin TS, Mannan R, Manjari M, Mehra M, Gill Sekhon AK, Chandey

M, et al. Reproducibility of "the bethesda system for reporting thyroid cytopathology": A multicenter study with review of the literature. J Clin Diagnostic Res. 2013;7(6):1051–4.

114. Krauss EA, Mahon M, Fede JM, Zhang L. Application of the Bethesda Classification for Thyroid Fine-Needle Aspiration: Institutional Experience and Meta-analysis. Arch Pathol Lab Med. octubre de 2016;140(10):1121–31.

115. Sheffield BS, Masoudi H, Walker B, Wiseman SM. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A comprehensive review and meta-analysis. Expert Rev Endocrinol Metab. 2014;9(2):97–110.

116. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, Brunelli C, Cianfrini F, Damiani D, et al. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? Cancer Cytopathol. 2015;123(12):713–22.

117. Gill AS, Amdur R, Joshi AS. Importance of FNA Technique for Decreasing Non-diagnostic Rates in Thyroid Nodules. Head Neck Pathol. agosto de 2017;

118. Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism - Definitions and Management. Endocr Pract. 2015;21(6):674–85.

119. Yoon JH, Kim E-K, Kwak JY, Moon HJ. Non-diagnostic thyroid nodules after application of the Bethesda system: a study evaluating the interval for repeat aspiration for non-diagnostic results. Acta radiol. junio de 2017;28418511771528.

120. Deniwar A, Hammad AY, Ali DB, Alsaleh N, Lahlouh M, Sholl AB, et al. Optimal timing for a repeat fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule following an initial nondiagnostic fine-needle aspiration. Am J Surg. febrero de 2017;213(2):433–7.

121. Espinosa De Ycaza AE, Lowe KM, Dean DS, Castro MR, Fatourechi V, Ryder M, et al. Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration: A Retrospective Cohort Study. Thyroid. noviembre de 2016;26(11):1598–604.

122. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim E-K. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. Ann Surg Oncol. julio de 2012;19(7):2304–9.

123. Ziemiańska K, Kopczyński J, Kowalska A. Repeated nondiagnostic result of thyroid fine-needle aspiration biopsy. Contemp Oncol (Poznan, Poland). 2016;20(6):491–5.

124. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim E-K. How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. World J Surg. marzo de 2012;36(3):586–92.

125. Singh Ospina N, Sebo TJ, Morris JC, Castro MR. The Value of Repeat Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy in Patients with a Previously Benign Result: How Often Does It Alter Management? Thyroid. octubre de 2015;25(10):1121–6.

126. Rosário PW, Calsolari MR. What Is the Best Criterion for Repetition of Fine-Needle Aspiration in Thyroid Nodules with Initially Benign Cytology? Thyroid. octubre de 2015;25(10):1115–20.

127. Hwang SH, Sung JM, Kim E-K, Moon HJ, Kwak JY. Imaging-Cytology Correlation of Thyroid Nodules with Initially Benign Cytology. Int J Endocrinol. 2014;2014:1–8.

128. Glynn N, Hannon MJ, Lewis S, Hillery P, Al-Mousa M, Hill ADK, et al. Utility of repeat cytological assessment of thyroid nodules initially classified as benign: clinical insights from multidisciplinary care in an Irish tertiary referral centre. BMC Endocr Disord. diciembre de 2016;16(1):45.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

129. Rosário PW, Calsolari MR. Thyroid nodules with highly suspicious ultrasonographic features, but with benign cytology on two occasions: is malignancy still possible? Arch Endocrinol Metab. agosto de 2016;60(4):402–4.

130. Falch C, Axt S, Scuffi B, Koenigsrainer A, Kirschniak A, Muller S. Rapid thyroid nodule growth is not a marker for well-differentiated thyroid cancer. World J Surg Oncol. diciembre de 2015;13(1):338.

131. Li W, Zhu Q, Jiang Y, Zhang Q, Meng Z, Sun J, et al. Partially cystic thyroid nodules in ultrasound-guided fine needle aspiration. Medicine (Baltimore) [Internet]. noviembre de 2017;96(46):e8689. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145304

132. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. Laryngoscope. enero de 2015;125(1):263–72.

133. Suh CH, Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Lee JH, Kim JK, et al. Ethanol ablation of predominantly cystic thyroid nodules: Evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. Clin Radiol. enero de 2015;70(1):42–7.

134. Ferreira MC, Piaia C, Cadore AC. Percutaneous ethanol injection versus conservative treatment for benign cystic and mixed thyroid nodules. Arch Endocrinol Metab. junio de 2016;60(3):211–6.

135. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, Moreno P. Declaración de consenso para la acreditación de unidades multidisciplinares en cáncer de tiroides. Endocrinol y Nutr. 2016;63(3):e1–15.

136. Garg S, Naik LP, Kothari KS, Fernandes GC, Agnihotri MA, Gokhale JC. Evaluation of thyroid nodules classified as Bethesda category III on FNAC. J Cytol. 2017;34(1):5–9.

137. López Vázquez Y, Penín Álvarez M, San Miguel Fraile P, Barragáns Pérez M. Risk of malignancy in thyroid nodules with atipia of undetermined significance. Endocrinol Nutr. diciembre de 2015;62(10):507–10.

138. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A Prospective Assessment Defining the Limitations of Thyroid Nodule Pathologic Evaluation. Ann Intern Med. septiembre de 2013;159(5):325.

139. Padmanabhan V, Marshall CB, Akdas Barkan G, Ghofrani M, Laser A, Tolgay Ocal I, et al. Reproducibility of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance category using the bethesda system for reporting thyroid cytology when reviewing slides from different institutions: A study of interobserver variability. Diagn Cytopathol. mayo de 2017;45(5):399–405.

140. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, Alibrandi A, Pignata SA, Giovinazzo S, et al. ^{99m} Tc-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile Scintigraphy Is a Useful Tool for Assessing the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Cytology. Thyroid. agosto de 2016;26(8):1101–9.

141. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, et al. Frequent Somatic TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer: Higher Prevalence in Advanced Forms of the Disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. septiembre de 2013;98(9):E1562–6. Disponible en: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-2383

142. Nishino M, Nikiforova M. Update on Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. Arch Pathol Lab Med [Internet]. abril de 2018;142(4):446–57. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336606

143. Misiakos EP, Margari N, Meristoudis C, Machairas N, Schizas D, Petropoulos K, et al. Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration

biopsies of thyroid nodules. World J Clin Cases. febrero de 2016;4(2):38.

144. Yoo WS, Choi HS, Cho SW, Moon JH, Kim KW, Park HJ, et al. The role of ultrasound findings in the management of thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance. Clin Endocrinol (Oxf). mayo de 2014;80(5):735–42.

145. Yoo MR, Gweon HM, Park AY, Cho KE, Kim J-A, Youk JH, et al. Repeat Diagnoses of Bethesda Category III Thyroid Nodules: What To Do Next? Shen R, editor. PLoS One. junio de 2015;10(6):e0130138.

146. Rosario PW. Thyroid Nodules with Atypia or Follicular Lesions of Undetermined Significance (Bethesda Category III): Importance of Ultrasonography and Cytological Subcategory. Thyroid. julio de 2014;24(7):1115–20.

147. Gao L-Y, Wang Y, Jiang Y-X, Yang X, Liu R-Y, Xi X-H, et al. Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules. Medicine (Baltimore). abril de 2017;96(16):e6564.

148. Lin Y-S, Wu H-Y, Yu M-C, Hsu C-C, Chao T-C. Patient outcomes following surgical management of multinodular goiter. Medicine (Baltimore). julio de 2016;95(28):e4194.

149. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Strutyńska-Karpińska M, Domosławski P, Sutkowski K, et al. Fine-Needle Aspiration Biopsy as a Preoperative Procedure in Patients with Malignancy in Solitary and Multiple Thyroid Nodules. Schmidt RL, editor. PLoS One. enero de 2016;11(1):e0146883.

150. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K, LISA Investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. septiembre de 2011;96(9):2786–95.

151. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. Clínica e Investig en Arterioscler. noviembre de 2014;26(6):296–309.

152. Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. Am Fam Physician. junio de 2017;95(11):710–6.

153. Yang R, Yao L, Fang Y, Sun J, Guo T, Yang K, et al. The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Bone Miner Metab. marzo de 2017;

154. Floriani C, Gencer B, Collet T-H, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. Eur Heart J. febrero de 2017;

155. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670–751.

156. Choi JS, Chung WY, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: Performance in a large series. Ann Surg Oncol. 2011;18(13):3572–8.

157. O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS. The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. Surg (United States) [Internet]. 2013;154(4):697–703. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.040

158. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. Eur Thyroid J [Internet]. 2013;2(3):147–59. Disponible en:

http://www.karger.com?doi=10.1159/000354537

159. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. Thyroid [Internet]. enero de 2015;25(1):3–14. Disponible en: http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2014.0096

160. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. Head Neck [Internet]. febrero de 2014;36(2):191–202. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/hed.23277

161. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. J Surg Res [Internet]. febrero de 2015;193(2):731–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.065

162. Chen Q, Raghavan P, Mukherjee S, Jameson MJ, Patrie J, Xin W, et al. Accuracy of MRI for the diagnosis of metastatic cervical lymphadenopathy in patients with thyroid cancer. Radiol Medica. 2015;120(10):959–66.

163. Fuentes MAM De, Casanovas MM, Cabrera ME, Santamaria BL, González EN. Utilidad de la 18 F-FDG PET / TC en el cáncer de tiroides. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35(3):186–92.

164. Al-Hilli Z, Strajina V, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Richards ML. The role of lateral neck ultrasound in detecting single or multiple lymph nodes in papillary thyroid cancer. Am J Surg [Internet]. diciembre de 2016;212(6):1147–53. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27771031

165. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol [Internet]. el 12 de mayo de 2016;130(S2):S150–60. Disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0022215116000578

166. Lim YC, Koo BS. Predictive factors of skip metastases to lateral neck compartment leaping central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. Oral Oncol. marzo de 2012;48(3):262–5.

167. Jeon MJ, Kim WG, Jang EK, Choi YM, Lee Y-M, Sung T-Y, et al. Thyroglobulin level in fine-needle aspirates for preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: two different cutoff values according to serum thyroglobulin level. Thyroid [Internet]. 2015;25(4):410–6. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607926

168. Chung J, Kim EK, Lim H, Son EJ, Yoon JH, Youk JH, et al. Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. Head Neck [Internet]. junio de 2014;36(6):795–801. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616395

169. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in Lymph Node Fine-Needle Aspiration Washout: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. junio de 2014;99(6):1970–82. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24617715

170. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, Rosenfeld RM, Angelos P, Barkmeier-Kraemer J, et al. Clinical Practice Guideline. Otolaryngol Neck Surg [Internet]. el 3 de junio de 2013;148(6_suppl):S1–37. Disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733893

171. Scharpf J, Tuttle M, Wong R, Ridge D, Smith R, Hartl D, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement. Head Neck. diciembre de 2016;38(12):1862–9.

172. Francis DO, Pearce EC, Ni S, Garrett CG, Penson DF. Epidemiology of vocal fold paralyses after total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in a Medicare population. Otolaryngol Head Neck Surg. abril de 2014;150(4):548–57.

173. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: An American head and neck society consensus statement: AHNS consensus statement. Head Neck. agosto de 2014;36(10).

174. Chen W, Lei J, You J, Lei Y, Li Z, Gong R, et al. Predictive factors and prognosis for recurrent laryngeal nerve invasion in papillary thyroid carcinoma. Onco Targets Ther. 2017;10:4485–91.

175. Sinclair CF, Bumpous JM, Haugen BR, Chala A, Meltzer D, Miller BS, et al. Laryngeal examination in thyroid and parathyroid surgery: An American Head and Neck Society consensus statement. junio de 2016;38(6). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970554

176. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. J Surg Res. mayo de 2014;188(1):152–61.

177. Yang S, Zhou L, Lu Z, Ma B, Ji Q, Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. Int J Surg. marzo de 2017;39:104–13.

178. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. A systematic review and meta-analysis on acoustic voice parameters after uncomplicated thyroidectomy. Laryngoscope. febrero de 2016;126(2):528–37.

179. Abboud B, Abou Zeid H, Rohbane R, Jabbour H, Baradhi A. Surgical management and prognosis of thyroid carcinomas invading adjacent structures. Otorhinolaryngol Neck Surg [Internet]. 2016;1(4). Disponible en: https://oatext.com/Surgical-management-and-prognosis-of-thyroid-carcinomas-invading-adjacent-structures.php

180. Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. J Otolaryngol Head Neck Surg. septiembre de 2013;42(1):38.

181. Vriens D, Adang EMM, Netea-Maier RT, Smit JWA, de Wilt JHW, Oyen WJG, et al. Cost-Effectiveness of FDG-PET/CT for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Decision Analytic Approach. J Clin Endocrinol Metab. septiembre de 2014;99(9):3263–74.

182. Roy N, Kim J, Courey M, Cohen SM. Voice disorders in the elderly: A national database study. Laryngoscope. febrero de 2016;126(2):421–8.

183. Kim H, Kim J-A, Son EJ, Youk JH, Chung T-S, Park CS, et al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: A retrospective cohort study. Int J Surg. mayo de 2014;12(5):544–8.

184. Wang X, Chen YR, Zhang GL, Zhang J, Zhang H, Huang H, et al. Diagnostic value of combination of US and MRI in preoperative prediction for the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma. Zhonghua Yi Xue Za Zhi [Internet]. el 5 de septiembre de 2017;97(33):2600–3. Disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881535

185. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Performance of CT in the Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Neuroradiol. enero de 2017;38(1):154–61.

186. Shengguang Y, Ji-Eun C, Lijuan HL. I-131 for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer After Thyroidectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Evidence. Med Sci Monit [Internet]. el 13 de julio de 2016;22:2439–50. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406262

187. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. Laryngoscope [Internet]. agosto de 2013;123(8):2056–63. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737403

188. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. Ann Surg Oncol [Internet]. el 19 de noviembre de 2014;21(12):3844–52. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943236

189. Kim HI, Kim TH, Choe J-H, Kim J-H, Kim JS, Kim YN, et al. Surgeon volume and prognosis of patients with advanced papillary thyroid cancer and lateral nodal metastasis. Br J Surg. febrero de 2018;105(3):270–8.

190. Livhits MJ, Yeh MW. Patients with Advanced Papillary Thyroid Cancer Have Fewer Recurrences after Undergoing Surgery by High-Volume Surgeons. Clin Thyroidol. abril de 2018;30(4):159–61.

191. Liang TJ, Liu SI, Mok KT, Shi HY. Associations of Volume and Thyroidectomy Outcomes: A Nationwide Study with Systematic Review and Meta-Analysis. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States). 2016;155(1):65–75.

192. Roychoudhury S, Souza F, Gimenez C, Glass R, Cocker R, Chau K, et al. Utility of intraoperative frozen sections for thyroid nodules with prior fine needle aspiration cytology diagnosis. Diagn Cytopathol [Internet]. el 1 de septiembre de 2017;45(9):789–94. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/dc.23765

193. Kennedy JM, Robinson RA. Thyroid Frozen Sections in Patients With Preoperative FNAs. Am J Clin Pathol [Internet]. mayo de 2016;145(5):660–5. Disponible en: https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1093/ajcp/aqw042

194. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer. Ann Surg [Internet]. septiembre de 2007;246(3):375–84. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717441

195. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Ann Surg [Internet]. octubre de 2014;260(4):601–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203876

196. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. Surgery [Internet]. abril de 2012;151(4):571–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001636

197. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)

[Internet]. julio de 2011;75(1):112–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521273

198. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. World J Surg [Internet]. el 1 de enero de 2014;38(1):68–79. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081532

199. Momesso DP, Vaisman F, Caminha LSC, Pessoa CHCN, Corbo R, Vaisman M. Surgical approach and radioactive iodine therapy for small well-differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest [Internet]. el 8 de enero de 2014;37(1):57–64. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464451

200. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: Is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? Surgery [Internet]. diciembre de 2014;156(6):1579–89. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262223

201. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. Surgery [Internet]. diciembre de 2013;154(6):1346–53. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238052

202. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. Oncologist [Internet]. 2011;16(5):585–93. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482585

203. Goffredo P, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion? Ann Surg Oncol [Internet]. el 31 de marzo de 2013;20(3):767–72. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111705

204. Dionigi G, Kraimps J-L, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus S-Y, De Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbeck's Arch Surg [Internet]. el 14 de febrero de 2014;399(2):165–84. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24233345

205. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Kihara M, Higashiyama T, et al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. Endocr J [Internet]. 2013;60(5):637–42. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327839

206. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. Cancer [Internet]. el 1 de febrero de 2013;119(3):504–11. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893587

207. Li Y-J, Wang Y-Z, Yi Z-B, Chen L-L, Zhou X-D. Comparison of Completion Thyroidectomy and Primary Total Surgery for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. Oncol Res Treat [Internet]. 2015;38(10):528–31. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451702

208. Bin Saleem R, Bin Saleem M, Bin Saleem N. Impact of completion thyroidectomy timing on post-operative complications: a systematic review and meta-analysis. Gland Surg [Internet]. octubre de 2018;7(5):458–65. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30505767

209. Kloos RT, Reynolds JD, Walsh PS, Wilde JI, Tom EY, Pagan M, et al. Does addition of BRAF V600E

mutation testing modify sensitivity or specificity of the Afirma Gene Expression Classifier in cytologically indeterminate thyroid nodules? J Clin Endocrinol Metab [Internet]. abril de 2013;98(4):E761–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476074

210. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, Maeda S, Adachi T, Sakimura C, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. Int J Surg. febrero de 2017;38:143–8.

211. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. Baloch Z, editor. Diagn Cytopathol [Internet]. mayo de 2012;40(S1):E27–32. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619156

212. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. mayo de 2015;100(5):1748–61. Disponible en: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-3882

213. Ywata de Carvalho A, Chulam TC, Kowalski LP. Long-term Results of Observation vs Prophylactic Selective Level VI Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma at a Cancer Center. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 2015;141(7):599.

214. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Onoda N, Noguchi H, Yoshida A. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. World J Surg. agosto de 2014;38(8):2002–10.

215. Wang Q, Chu B, Zhu J, Zhang S, Liu Y, Zhuang M, et al. Clinical analysis of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Clin Transl Oncol. 2014;16(1):44–8.

216. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in CN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(10):1–17.

217. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery. 2008;144(6):1070–8.

218. Conzo G, Docimo G, Pasquali D, Mauriello C, Gambardella C, Esposito D, et al. Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study. BMC Surg. 2013;13 Suppl 2(Suppl 2):S3.

219. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. Thyroid. 2012;22(11):1144–52.

220. Hughes DT, Miller BS, Cohen MS, Doherty GM, Gauger PG. Outcomes of Total Thyroidectomy with Therapeutic Central and Lateral Neck Dissection with a Single Dose of Radioiodine in the Treatment of Regionally Advanced Papillary Thyroid Cancer and Effects on Serum Thyroglobulin. Ann Surg Oncol. 2014;21(5):1647–52.

221. Liu Z, Sun M, Xiao Y, Yang J, Zhang T, Zhao Y. Predictors of metastasis to lymph nodes posterior to the right recurrent laryngeal nerve in differentiated thyroid carcinoma: A prospective study. Asian J Surg [Internet]. el 1 de julio de 2017;40(4):270–7. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1015958416000051

222. Giugliano G, Proh M, Gibelli B, Grosso E, Tagliabue M, De Fiori E, et al. Central neck dissection in differentiated thyroid cancer: technical notes. Acta Otorhinolaryngol Ital. febrero de 2014;34(1):9–14.

223. Lang BHH, Chai YJ, Cowling BJ, Min HS, Lee KE, Youn YK. Is BRAFV600Emutation a marker for central nodal metastasis in small papillary thyroid carcinoma? Endocr Relat Cancer. 2014;21(2):285–95.

224. Aragon Han P, Kim H, Cho S, Fazeli R, Najafian A, Khawaja H, et al. Association of BRAF V600E Mutation and MicroRNA Expression with Central Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Cancer: A Prospective Study from Four Endocrine Surgery Centers. Thyroid [Internet]. abril de 2016;26(4):532–42. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950846

225. Dong S, Zeng R, Jin L, Yang F, Zhang X, Yao Z, et al. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account. Oncol Lett. agosto de 2017;14(4):4122–34.

226. Scherl S, Mehra S, Clain J, Dos Reis LL, Persky M, Turk A, et al. The Effect of Surgeon Experience on the Detection of Metastatic Lymph Nodes in the Central Compartment and the Pathologic Features of Clinically Unapparent Metastatic Lymph Nodes: What Are We Missing When We Don't Perform a Prophylactic Dissection of Cent. Thyroid [Internet]. agosto de 2014;24(8):1282–8. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2013.0600

227. Ji YB, Lee DW, Song CM, Kim KR, Park CW, Tae K. Accuracy of Intraoperative Determination of Central Node Metastasis by the Surgeon in Papillary Thyroid Carcinoma. Otolaryngol Neck Surg. 2014;150(4):542–7.

228. Mulla M, Schulte KM. Central cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: A systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the central compartment. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(1):131–6.

229. Hall CM, Snyder SK, Maldonado YM, Lairmore TC. Routine central lymph node dissection with total thyroidectomy for papillary thyroid cancer potentially minimizes level VI recurrence. Surg (United States). 2016;160(4):1049–58.

230. Lin B, Qiang W, Wenqi Z, Tianyu Y, Lina Z, Bin J. Clinical response to radioactive iodine therapy for prophylactic central neck dissection is not superior to total thyroidectomy alone in cN0 patients with papillary thyroid cancer. Nucl Med Commun. 2017;38(12):1036–40.

231. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. Br J Surg. 2013;100(3):410–8.

232. Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Suárez C, Pellitteri PK, et al. Impact of prophylactic central neck dissection on oncologic outcomes of papillary thyroid carcinoma: a review. Vol. 272, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2015. p. 1577–86.

233. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1316–24.

234. Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An update meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017;

235. Selberherr A, Riss P, Scheuba C, Niederle B. Prophylactic "First-

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Step" Central Neck Dissection (Level 6) Does Not Increase Morbidity After (Total) Thyroidectomy. Ann Surg Oncol. 2016;(March):4016–22.

236. Lang BH-H, Ng S-H, Lau LLH, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prophylactic Central Neck Dissection on Short-Term Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma After Total Thyroidectomy. Thyroid [Internet]. septiembre de 2013;23(9):1087–98. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2012.0608

237. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A Meta-analysis of the Effect of Prophylactic Central Compartment Neck Dissection on Locoregional Recurrence Rates in Patients with Papillary Thyroid Cancer. Ann Surg Oncol. 2013;20(11):3477–83.

238. Liang J, Li Z, Fang F, Yu T, Li S. Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment? A meta-analysis of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017;37(1):1–8.

239. Chen L, Wu Y-H, Lee C-H, Chen H-A, Loh E-W, Tam K-W. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg [Internet]. el 27 de septiembre de 2018;42(9):2846–57. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00268-018-4547-4

240. Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck disection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbeck's Arch Surg [Internet]. el 19 de febrero de 2014;399(2):155–63. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352594

241. Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association Consensus Review and Statement Regarding the Anatomy, Terminology, and Rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid [Internet]. el 30 de mayo de 2012;22(5):501–8. Disponible en: http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2011.0312

242. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. Head Neck [Internet]. el 1 de marzo de 2010;33(3). Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/hed.21614

243. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. Eur J Surg Oncol [Internet]. marzo de 2018;44(3):332–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687430

244. Lan X, Sun W, Zhang H, Dong W, Wang Z, Zhang T. A Meta-analysis of Central Lymph Node Metastasis for Predicting Lateral Involvement in Papillary Thyroid Carcinoma. Otolaryngol Neck Surg [Internet]. el 25 de noviembre de 2015;153(5):731–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26307575

245. An C, Zhang X, Wang S, Zhang Z, Yin Y, Xu Z, et al. Efficacy of Superselective Neck Dissection in Detecting Metastasis in Patients with cN0 Papillary Thyroid Carcinoma at High Risk of Lateral Neck Metastasis. Med Sci Monit [Internet]. el 4 de mayo de 2017;23:2118–26. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28469126

246. So YK, Kim M-J, Kim S, Son Y-I. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. Int J Surg [Internet]. febrero de 2018;50:94–103. Disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329789

247. Mulla MG, Knoefel WT, Gilbert J, McGregor A, Schulte K-M. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. julio de 2012;77(1):126–31. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233478

248. Farrag T, Lin F, Brownlee N, Kim M, Sheth S, Tufano RP. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. World J Surg [Internet]. el 9 de agosto de 2009;33(8):1680–3. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00268-009-0071-x

249. Park J-Y, Koo BS. Individualized optimal surgical extent of the lateral neck in papillary thyroid cancer with lateral cervical metastasis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. el 16 de junio de 2014;271(6):1355–60. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00405-013-2630-x

250. Polistena A, Monacelli M, Lucchini R, Triola R, Conti C, Avenia S, et al. Surgical morbidity of cervical lymphadenectomy for thyroid cancer: A retrospective cohort study over 25 years. Int J Surg [Internet]. septiembre de 2015;21:128–34. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26253851

251. Bollig CA, Gilley D, Lesko D, Jorgensen JB, Galloway TL, Zitsch RP, et al. Economic Impact of Frozen Section for Thyroid Nodules with "Suspicious for Malignancy" Cytology. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States). 2018;158(2):257–64.

252. Kennedy JM, Robinson RA. Thyroid Frozen Sections in Patients With Preoperative FNAs. Am J Clin Pathol [Internet]. mayo de 2016;145(5):660–5. Disponible en: https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1093/ajcp/aqw042

253. Posillico SE, Wilhelm SM, McHenry CR. The utility of frozen section examination for determining the extent of thyroidectomy in patients with a thyroid nodule and "atypia/follicular lesion of undetermined significance". Am J Surg. 2015;209(3):552–6.

254. Ye Q, Woo JS, Zhao Q, Wang P, Huang P, Chen L, et al. Fine-needle aspiration versus frozen section in the evaluation of malignant thyroid nodules in patients with the diagnosis of suspicious for malignancy or malignancy by fine-needle aspiration. Arch Pathol Lab Med. 2017;141(5):684–9.

255. Abu-Ghanem S, Cohen O, Raz Yarkoni T, Fliss DM, Yehuda M. Intraoperative Frozen Section in "suspicious for Papillary Thyroid Carcinoma" after Adoption of the Bethesda System. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States). 2016;155(5):779–86.

256. Trosman SJ, Bhargavan R, Prendes BL, Burkey BB, Scharpf J. The contemporary utility of intraoperative frozen sections in thyroid surgery. Am J Otolaryngol [Internet]. septiembre de 2017;38(5):614–7. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070917304428

257. Bollig CA, Lesko D, Gilley D, Dooley LM. The futility of intraoperative frozen section in the evaluation of follicular thyroid lesions. Laryngoscope. 2017;1–5.

258. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, Reinalda MS, Iniguez-Ariza NM, Grant CS, et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936–2015). World J Surg [Internet]. el 13 de febrero de 2018;42(2):329–42. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00268-017-4279-x

259. McCaffrey JC. Aerodigestive Tract Invasion by Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Diagnosis, Management, Prognosis, and Biology. Laryngoscope. 2006;116(1):1–11.

260. Shaha AR. Implications of Prognostic Factors and Risk Groups in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. Laryngoscope. 2004;114(3):393–402.

261. Hotomi M, Sugitani I, Toda K, Kawabata K, Fujimoto Y. A novel definition of extrathyroidal invasion for patients with papillary thyroid carcinoma for predicting prognosis. World J Surg. 2012;36(6):1231–40.

262. Lang BHH, Lo CY, Wong KP, Wan KY. Should an involved but functioning recurrent laryngeal nerve be shaved or resected in a locally advanced papillary thyroid carcinoma? Ann Surg Oncol. 2013;20(9):2951–7.

263. Hartl DM, Zago S, Leboulleux S, Mirghani H, Déandreis D, Baudin E, et al. Resection margins and prognosis in locally invasive thyroid cancer. En: Head and Neck. 2014. p. 1034–8.

264. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, et al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(9):1156–66.

265. Janjua N, Wreesmann VB. Aggressive differentiated thyroid cancer. Eur J Surg Oncol. 2017;

266. Brauckhoff M. Classification of aerodigestive tract invasion from thyroid cancer. Langenbeck's Arch Surg. 2014;399(2):209–16.

267. Gaissert HA, Honings J, Grillo HC, Donahue DM, Wain JC, Wright CD, et al. Segmental Laryngotracheal and Tracheal Resection for Invasive Thyroid Carcinoma. Ann Thorac Surg. 2007;83(6):1952–9.

268. Kim JW, Roh J-L, Gong G, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Treatment Outcomes and Risk Factors for Recurrence After Definitive Surgery of Locally Invasive Well-Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2016;26(2):262–70.

269. Su SY, Milas ZL, Bhatt N, Roberts D, Clayman GL. Well-differentiated thyroid cancer with aerodigestive tract invasion: Long-term control and functional outcomes. Head Neck [Internet]. 2015;38(1):72–8. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/hed.23851

270. Chen W, Lei J, You J, Lei Y, Li Z, Gong R, et al. Predictive factors and prognosis for recurrent laryngeal nerve invasion in papillary thyroid carcinoma. Onco Targets Ther. 2017;10:4485–91.

271. Lee HS, Kim SW, Park T, Nam GY, Hong JC, Lee KD. Papillary thyroid carcinoma with exclusive involvement of a functioning recurrent laryngeal nerve may be treated with shaving technique. World J Surg. 2015;39(4):969–74.

272. Brauckhoff M, MacHens A, Thanh PN, Lorenz K, Schmeil A, Stratmann M, et al. Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival. Surgery. 2010;148(6):1257–66.

273. Gao M, Ge M, Ji Q, Cheng R, Lu H, Guan H, et al. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma. Cancer Biol Med. agosto de 2017;14(3):203.

274. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. Thyroid. enero de 2018;28(1):23–31.

275. González Bóssolo A, Garcia MM, González PJ, Garcia M, Villarmarzo G, Martinez JH. A new paradigm in low-risk papillary microcarcinoma: active surveillance. Endocrinol diabetes Metab case reports. 2017;2017.

276. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Papillary Microcarcinoma. Thyroid [Internet]. enero de 2016;26(1):144–9. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0178

277. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes. World J Surg [Internet]. el 12 de junio de 2010;34(6):1222–31. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00268-009-0359-x

278. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation. Thyroid. enero de 2014;24(1):27–34.

279. Boucai L, Bernet V, Shaha A, Shindo ML, Stack BC, Tuttle RM. Surgical considerations for papillary thyroid microcarcinomas. J Surg Oncol. septiembre de 2017;116(3):269–74.

280. Bradley NL, Wiseman SM. Papillary thyroid microcarcinoma: the significance of high risk features. BMC Cancer. diciembre de 2017;17(1):142.

281. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. Eur J Surg Oncol. marzo de 2018;44(3):307–15.

282. Dobrinja C, Pastoricchio M, Troian M, Da Canal F, Bernardi S, Fabris B, et al. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyroidectomy indicated? Int J Surg. mayo de 2017;41:S34–9.

283. Kim SK, Park I, Woo J-W, Lee JH, Choe J-H, Kim J-H, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. Surgery. febrero de 2017;161(2):485–92.

284. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Song DE, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. Eur J Endocrinol. abril de 2017;176(4):371–8.

285. Yi KH. The Revised 2016 Korean Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancers: Differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines. Endocrinol Metab. septiembre de 2016;31(3):373.

286. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? Lancet Diabetes Endocrinol. noviembre de 2016;4(11):933–42.

287. Megwalu UC. Observation versus thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. J Laryngol Otol. febrero de 2017;131(2):173–6.

288. Baek JH, Na DG, Park HS. RE: Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. Korean J Radiol. 2017;18(2):408.

289. Venkatesh S, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Kluijfhout WP, Liu C, et al. Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer. Surgery. enero de 2017;161(1):116–26.

290. Sun H, Dionigi G. Active Surveillance of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Mini-Review from Korea (Endocrinol Metab 2017;32:399-406, Tae Yong Kim et al.). Endocrinol Metab. marzo de 2018;33(1):135.

291. Meltzer C, Klau M, Gurushanthaiah D, Tsai J, Meng D, Radler L, et al. Surgeon volume in thyroid surgery: Surgical efficiency, outcomes, and utilization. Laryngoscope. noviembre de 2016;126(11):2630–9.

292. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? Ann Surg. febrero de

2017;265(2):402–7.

293. Nouraei SAR, Virk JS, Middleton SE, Aylin P, Mace A, Vaz F, et al. A national analysis of trends, outcomes and volume-outcome relationships in thyroid surgery. Clin Otolaryngol. abril de 2017;42(2):354–65.

294. Papaleontiou M, Gauger PG, Haymart MR. REFERRAL OF OLDER THYROID CANCER PATIENTS TO A HIGH-VOLUME SURGEON: RESULTS OF A MULTIDISCIPLINARY PHYSICIAN SURVEY. Endocr Pract. julio de 2017;23(7):808–15.

295. Conzo G, Calò PG, Sinisi AA, De Bellis A, Pasquali D, Iorio S, et al. Impact of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence of differentiated thyroid cancer in clinically node-negative patients: A retrospective study of a large clinical series. Surgery. junio de 2014;155(6):998–1005.

296. Benkhadoura M, Taktuk S, Alobedi R. Recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism rates in reoperative thyroid surgery. Turkish J Surg. marzo de 2017;33(1):14–7.

297. McLaughlin EJ, Brant JA, Bur AM, Fischer JP, Chen J, Cannady SB, et al. Safety of outpatient thyroidectomy: Review of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. Laryngoscope. mayo de 2018;128(5):1249–54.

298. Dinc T, Kayilioglu SI, Simsek B, Guldogan CE, Gulseren MO, Saylam B, et al. The evaluation of the complications observed in patients with bilateral total and bilateral near total thyroidectomy. Ann Ital Chir. 2017;88:198–201.

299. Iglesias P, Díez J. Endocrine Complications of Surgical Treatment of Thyroid Cancer: An update. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. el 25 de septiembre de 2017;125(8):497–505. Disponible en: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-106441

300. Joliat G-R, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery. Medicine (Baltimore). abril de 2017;96(17):e6674.

301. Wang X, Xing T, Wei T, Zhu J. Completion thyroidectomy and total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: Comparison and prediction of postoperative hypoparathyroidism. J Surg Oncol. abril de 2016;113(5):522–5.

302. Park YM, Oh KH, Cho J-G, Baek S-K, Kwon S-Y, Jung K-Y, et al. Changes in Voice- and Swallowing-Related Symptoms After Thyroidectomy: One-Year Follow-Up Study. Ann Otol Rhinol Laryngol. marzo de 2018;127(3):171–7.

303. Papaleontiou M, Hughes DT, Guo C, Banerjee M, Haymart MR. Population-Based Assessment of Complications Following Surgery for Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. julio de 2017;102(7):2543–51.

304. Sinclair CF, Bumpous JM, Haugen BR, Chala A, Meltzer D, Miller BS, et al. Laryngeal examination in thyroid and parathyroid surgery: An American Head and Neck Society consensus statement. junio de 2016;38(6).

305. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. abril de 2017;25(2):142–6.

306. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Int J Surg. octubre de 2016;34:47–52.

307. Cavallaro G, Iorio O, Centanni M, Porta N, Iossa A, Gargano L, et al. Parathyroid Reimplantation in Forearm Subcutaneous Tissue During Thyroidectomy: A Simple and Effective Way to Avoid Hypoparathyroidism. World J Surg. agosto de 2015;39(8):1936–42.

308. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA,

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. J Clin Endocrinol Metab. junio de 2016;101(6):2300–12.

309. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelas I, Stampouloglou P, Kassi E, et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. In Vivo. 2016;30(3):171–9.

310. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R V., et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. junio de 2016;101(6):2273–83. Disponible en: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-3907

311. Khan M, Waguespack S, Hu M. Medical Management of Postsurgical Hypoparathyroidism. Endocr Pract [Internet]. marzo de 2011;17(Supplement 1):18–25. Disponible en: http://journals.aace.com/doi/abs/10.4158/EP10302.RA

312. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. Thyroid [Internet]. julio de 2018;28(7):830–41. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0309

313. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. Eur J Endocrinol [Internet]. marzo de 2019;180(3):P1–22. Disponible en: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/180/3/EJE-18-0609.xml

314. Hatswell BL, Allan CA, Teng J, Wong P, Ebeling PR, Wallace EM, et al. Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation — A report of 10 cases. 2015;

315. Ozogul B, Akcay MN, Akcay G, Bulut OH. Factors Affecting Hypocalcaemia Following Total Thyroidectomy: A Prospective Study. Eurasian J Med. 2014;46(1):15–21.

316. Applewhite MK, White MG, Xiong M, Pasternak JD, Abdulrasool L, Ogawa L, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Incidental Parathyroidectomy During Thyroid Surgery. Ann Surg Oncol. diciembre de 2016;23(13):4310–5.

317. Sitges-Serra A, Gallego-Otaegui L, Suárez S, Lorente-Poch L, Munné A, Sancho JJ. Inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Surgery. marzo de 2017;161(3):712–9.

318. Alkhalili E, Ehrhart MD, Ayoubieh H, Burge MR. DOES PRE-OPERATIVE VITAMIN D DEFICIENCY PREDICT POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA AFTER THYROIDECTOMY? Endocr Pract. enero de 2017;23(1):5–9.

319. Maxwell AK, Shonka DC, Robinson DJ, Levine PA, T J, FP C. Association of Preoperative Calcium and Calcitriol Therapy With Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. JAMA Otolaryngol Neck Surg. julio de 2017;143(7):679.

320. Carter Y, Chen H, Sippel RS. An intact parathyroid hormone–based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy. J Surg Res. enero de 2014;186(1):23–8.

321. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncologist. mayo de 2013;18(5):533–42.

322. Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of Preventative and Other Surgical Measures on Hypocalcemia Following Bilateral Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. enero de 2015;25(1):95–106.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

323. Jaan S, Sehgal A, Wani R, Wani M, Wani K, Laway B. Usefulness of pre- and post-operative calcium and Vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: A randomized controlled trial. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(1):51.

324. Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. Head Neck. abril de 2016;38(4):613–9.

325. Byar DP, Green SB, Dor P et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer. 1979;15:1033–41.

326. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471–4.

327. Lang BH-H, Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg. 2007;245(3):366–78.

328. Ghossein R, Asa S, Barnes L, Chan J, Harrison L, Heffess C. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Thyroid Gland Protocol applies to all carcinomas of the thyroid gland . Lymphomas , sarcomas and metastases are not included . Coll Am Pathol. 2012;2–27.

329. Shin Y-W, Choi YM, Kim HS, Kim D-J, Jo HJ, O'Donnell BF, et al. Diminished Quality of Life and Increased Brain Functional Connectivity in Patients with Hypothyroidism After Total Thyroidectomy. Thyroid. mayo de 2016;26(5):641–9.

330. Di Donna V, Santoro MG, de Waure C, Ricciato MP, Paragliola RM, Pontecorvi A, et al. A New Strategy to Estimate Levothyroxine Requirement After Total Thyroidectomy for Benign Thyroid Disease. Thyroid. diciembre de 2014;24(12):1759–64.

331. Del Duca SC, Santaguida MG, Brusca N, Gatto I, Cellini M, Gargano L, et al. Individually-tailored thyroxine requirement in the same patients before and after thyroidectomy: a longitudinal study. Eur J Endocrinol. septiembre de 2015;173(3):351–7.

332. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JWA, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. J Clin Endocrinol Metab. julio de 2012;97(7):2243–55.

333. Chotigavanich C, Sureepong P, Ongard S, Eiamkulvorapong A, Boonyaarunnate T, Chongkolwatana C, et al. Hypothyroidism after Hemithyroidectomy: The Incidence and Risk Factors. J Med Assoc Thai. enero de 2016;99(1):77–83.

334. Beisa V, Kazanavicius D, Skrebunas A, Simutis G, Ivaska J, Strupas K. Prospective Analysis of Risk for Hypothyroidism after Hemithyroidectomy. Int J Endocrinol. 2015;2015:1–5.

335. Lang BH-H, Wong CKH, Wong KP, Chu KK-W, Shek TWH. Effect of Thyroid Remnant Volume on the Risk of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy: A Prospective Study. Ann Surg Oncol. junio de 2017;24(6):1525–32.

336. NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE. Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. 2015. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html

337. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid. octubre de 2015;25(10):1106–14.

338. Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, Morris L, Palmer FL, Ganly I, et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. Ann Surg Oncol [Internet]. el 28 de febrero de 2016;23(2):410–5. Disponible en: http://link.springer.com/10.1245/s10434-015-4762-2

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

339. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid [Internet]. marzo de 2016;26(3):373–80. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0315

340. Urken ML, Haser GC, Likhterov I, Wenig BM. The Impact of Metastatic Lymph Nodes on Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: Have We Reached a Higher Level of Understanding? Thyroid [Internet]. abril de 2016;26(4):481–8. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0544

341. Pitoia F, Jerkovich F, Smulever A, Brenta G, Bueno F, Cross G. Should Age at Diagnosis Be Included as an Additional Variable in the Risk of Recurrence Classification System in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2017;6(3):160–6.

342. Lamartina L, Borget I, Mirghani H, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Bidault F, et al. Surgery for Neck Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Outcomes and Risk Factors. J Clin Endocrinol Metab. enero de 2017;102(3):1020–31.

343. Shaha MA, Wang LY, Migliacci JC, Palmer FL, Nixon IJ, Tuttle RM, et al. Previous External Beam Radiation Treatment Exposure Does Not Confer Worse Outcome for Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. marzo de 2017;27(3):412–7.

344. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. Isr Med Assoc J. febrero de 2017;19(2):114–8.

345. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. Surgery. enero de 2016;159(1):11–21.

346. Yin D-T, Yu K, Lu R-Q, Li X, Xu J, Lei M. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. Medicine (Baltimore) [Internet]. diciembre de 2016;95(52):e5794. Disponible en: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201612300-00062

347. Shaha AR. Extrathyroidal extension—what does it mean. Oral Oncol. mayo de 2017;68:50–2.

348. Park JS, Chang JW, Liu L, Jung S-N, Koo BS. Clinical implications of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid carcinoma. Oral Oncol. septiembre de 2017;72:183–7.

349. Momesso DP, Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. Endocrinol Metab Clin North Am. junio de 2014;43(2):401–21.

350. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement? J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2012;97(8):2748–53.

351. Rosario PW, Mineiro Filho AFC, Prates BSS, Silva LCO, Calsolari MR. Postoperative Stimulated Thyroglobulin of Less Than 1 ng/mL as a Criterion to Spare Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Cancer from Radioactive Iodine Ablation. Thyroid. noviembre de 2012;22(11):1140–3.

352. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. Endocr Relat Cancer. abril de 2011;18(2):R29-40.

353. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic

A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2012;97(8):2754–63.

354. Ma B, Wang Y, Yang S, Ji Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. abril de 2016;28:153–61.

355. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association Between BRAF V600E Mutation and Mortality in Patients With Papillary Thyroid Cancer. JAMA. abril de 2013;309(14):1493.

356. Fraser S, Go C, Aniss A, Sidhu S, Delbridge L, Learoyd D, et al. BRAFV600E Mutation is Associated with Decreased Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Cancer. World J Surg. julio de 2016;40(7):1618–24.

357. Zhang Q, Liu S, Zhang Q, Guan Y, Chen Q, Zhu Q. Meta-Analyses of Association Between BRAFV600E Mutation and Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma. Cell Physiol Biochem. febrero de 2016;38(2):763–76.

358. Hassan A, Razi M, Riaz S, Khalid M, Nawaz MK, Syed AA, et al. Survival Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Relation to Stage and Recurrence Risk. Clin Nucl Med. agosto de 2016;41(8):606–13.

359. Pitoia F, Jerkovich F, Urciuoli C, Schmidt A, Abelleira E, Bueno F, et al. Implementing the Modified 2009 American Thyroid Association Risk Stratification System in Thyroid Cancer Patients with Low and Intermediate Risk of Recurrence. Thyroid. noviembre de 2015;25(11):1235–42.

360. Kim M, Kim WG, Oh H-S, Park S, Kwon H, Song DE, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. julio de 2017;thy.2017.0050.

361. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med [Internet]. el 3 de mayo de 2012;366(18):1663–73. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1108586

362. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT, Salman UA, Walker RC, Stack BC, et al. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: A narrative review. Endocr Relat Cancer. 2014;21(6):R473–84.

363. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, 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.

364. Padma S, Sundaram PS. Radioiodine as an adjuvant therapy and its role in follow-up of differentiated thyroid cancer. J Can Res Ther. 2016;12:1109–13.

365. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: A meta-analysis. Vol. 98, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013. p. 1353–60.

366. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The Effectiveness of Radioactive Iodine for Treatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Systematic Analysis of the Peer-Reviewed Literature from 1966 to April 2008. Thyroid [Internet]. noviembre de 2010 [citado el 13 de marzo de 2018];20(11):1235–45. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062195

367. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, et al.

Radioiodine Therapy in Patients with Stage I Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid [Internet]. diciembre de 2010 [citado el 13 de marzo de 2018];20(12):1423–4. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054207

368. Rowe CW, Murray K, Woods A, Gupta S, Smith R, Wynne K. Management of metastatic thyroid cancer in pregnancy: risk and uncertainty. Endocrinol Diabetes Metab Case Reports. diciembre de 2016;2016.

369. Khaled H, Al Lahloubi N, Rashad N. A review on thyroid cancer during pregnancy: Multitasking is required. J Adv Res. 2016;7(4):565–70.

370. Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M, Röösli M, Niggli F, Grotzer MA, et al. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. Environ Health Perspect. junio de 2015;123(6):622–8.

371. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. 2014;(May).

372. Díez JJ, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T, Galofré JC. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. Endocrinol y Nutr. junio de 2015;62(6):e57–72.

373. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. enero de 1995;36(1):21–7.

374. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. Postgrad Med J. febrero de 2002;78(916):92–3.

375. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Álvarez-Escolá C. Clinical guidelines for management of thyroid nodule and cancer during pregnancy. Endocrinol y Nutr (English Ed [Internet]. marzo de 2014;61(3):130–8. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173509314000518

376. Higashi T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, et al. Delayed Initial Radioactive Iodine Therapy Resulted in Poor Survival in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Statistical Analysis of 198 Cases. J Nucl Med [Internet]. el 1 de mayo de 2011;52(5):683–9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498534

377. Suman P, Wang C-H, Abadin SS, Block R, Raghavan V, Moo-Young TA, et al. Timing of Radioactive Iodine Therapy Does Not Impact Overall Survival in High-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. Endocr Pract. julio de 2016;22(aop):EP151088.OR.

378. Tsirona S, Vlassopoulou V, Tzanela M, Rondogianni P, Ioannidis G, Vassilopoulos C, et al. Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. marzo de 2014;80(3):459–63. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895145

379. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery. diciembre de 2008;144(6):980–8.

380. Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. High Radioiodine Activity to Ablate the Thyroid after Thyroidectomy for Cancer: A Randomized Study. Djulbegovic B, editor. PLoS One. abril de 2008;3(4):e1885.

381. Shinto AS, Culas T, Suresh M, Mathew J, Kumar A, Dathan M, et al. Low Dose I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: An Initial Experience. Thyroid Sci. 2010;5(10):1–5.

382. Cai XY, Vijayaratnam N, McEwan AJB, Reif R, Morrish DW. Comparison of 30 mCi and 50 mCi I-131 doses for ablation of thyroid remnant in papillary

thyroid cancer patients. Endocr Res. enero de 2018;43(1):11–4.

383. R. Ibrahim D, Kelany MR, M. Michael M, M. Elsayed Z. Low-dose versus high dose radioactive iodine ablation differentiated thyroid carcinoma: a prospective randomized study. J Clin Oncol. mayo de 2016;34(15_suppl):6087–6087.

384. Kim SK, Woo J-W, Lee JH, Park I, Choe J-H, Kim J-H, et al. Radioactive iodine ablation in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. mayo de 2016;23(5):367–76.

385. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on High-Risk DTC Patients. Clin Nucl Med. enero de 2013;38(1):18–24.

386. Califano I, Löwenstein A, Deutsch S, Abalovich M, Cabezón C, Pitoia F, et al. Impacto de las metástasis óseas en 47 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab. 2014;51(2):51–8.

387. Charalambous A. Seeking optimal management for radioactive iodine therapy-induced adverse effects. Asia-Pacific J Oncol Nurs. 2017;4(4):319.

388. Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Zhang D, Liao X, et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER. Onco Targets Ther. 2018;11:3551–60.

389. Thompson LDR, Herrera HB, Lau SK. Thyroglossal Duct Cyst Carcinomas: A Clinicopathologic Series of 22 Cases with Staging Recommendations. Head Neck Pathol [Internet]. junio de 2017;11(2):175–85. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27704385

390. Angelousi A, Dimitriadis GK, Zografos G, Nölting S, Kaltsas G, Grossman A. Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies. Endocr Relat Cancer [Internet]. junio de 2017;24(6):R239–59. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400402

391. Galofré JC. Thyroid cancer incidence: The discovery of the hidden iceberg. Endocrinol Diabetes y Nutr (English ed) [Internet]. junio de 2017;64(6):285–7. Disponible en: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530018017300999

392. Colombo C, Muzza M, Proverbio MC, Ercoli G, Perrino M, Cirello V, et al. Segregation and expression analyses of hyaluronan-binding protein 2 (HABP2): insights from a large series of familial non-medullary thyroid cancers and literature review. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. junio de 2017;86(6):837–44. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222214

393. Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW, Dora JM, Maia AL. Role of Postoperative Stimulated Thyroglobulin as Prognostic Factor for Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents. Thyroid [Internet]. junio de 2017;27(6):787–92. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292215

394. Leite AKN, Cavalheiro BG, Kulcsar MA, Hoff A de O, Brandão LG, Cernea CR, et al. Deaths related to differentiated thyroid cancer: a rare but real event. Arch Endocrinol Metab [Internet]. junio de 2017;61(3):222–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699989

395. Ma C, Feng F, Wang S, Fu H, Wu S, Ye Z, et al. Chinese Data of Efficacy of Low- and High-Dose Iodine-131 for the Ablation of Thyroid Remnant. Thyroid [Internet]. junio de 2017;27(6):832–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401794

396. Lima CG, Wartofsky L, Lima CG, Wartofsky L. Two themes in thyroid cancer: artful diagnosis and shortened lives. Arch Endocrinol Metab [Internet]. junio de 2017;61(3):205–7. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

sci_arttext&pid=S2359-39972017000300205&lng=en&tlng=en

397. 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 [Internet]. el 4 de junio de 2017;24(6):1540–5. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28054188

398. Tavarelli M, Sarfati J, Chereau N, Tissier F, Golmard JL, Ghander C, et al. Heterogeneous Prognoses for pT3 Papillary Thyroid Carcinomas and Impact of Delayed Risk Stratification. Thyroid [Internet]. junio de 2017;27(6):778–86. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28351220

399. Wong KS, Strickland KC, Angell TE, Nehs MA, Alexander EK, Cibas ES, et al. The Flip Side of NIFTP: an Increase in Rates of Unfavorable Histologic Parameters in the Remainder of Papillary Thyroid Carcinomas. Endocr Pathol [Internet]. el 7 de junio de 2017;28(2):171–6. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271380

400. Li G, Lei J, Peng Q, Jiang K, Chen W, Zhao W, et al. Lymph node metastasis characteristics of papillary thyroid carcinoma located in the isthmus: A single-center analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. junio de 2017;96(24):e7143. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614242

401. González Ó, Zafon C, Caubet E, García-Burillo A, Serres X, Fort JM, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma papilar de tiroides en pacientes sin evidencia preoperatoria de metástasis ganglionar. Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]. octubre de 2017;64(8):451–5. Disponible en: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417301519

402. Pitoia F, Marlowe RJ, Abelleira E, Faure EN, Bueno F, Schwarzstein D, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation after recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. J Thyroid Res. 2012;2012:1–8.

403. Pilli T, Brianzoni E, Capoccetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A Comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-Iodine Administered Doses for Recombinant Thyrotropin-Stimulated Postoperative Thyroid Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. septiembre de 2007;92(9):3542–6.

404. Vallejo JA, Muros MA. Coste-efectividad de la utilización de la tirotropina recombinante humana previa a la ablación con radioyodo en el tratamiento del cáncer de tiroides en hospitales españoles. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. mayo de 2017;

405. Turska M, Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. agosto de 2003;30(8):1077–86.

406. Zagar I, Schwarzbartl-Pevec AA, Vidergar-Kralj B, Horvat R, Besic N. Recombinant human thyrotropin-aided radioiodine therapy in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. J Thyroid Res. agosto de 2012;2012:670180.

407. Muros de Fuentes MA. Dieta baja en yodo y otras recomendaciones [Internet]. Asociación Española de Cáncer de Tiroides. 2012. p. 3 p. Disponible en: http://www.aecat.net/consejos-practicos/terapiacon-yodo-radioactivo/dieta-baja-en-yodo-y-otras-recomendaciones/

408. Fang Y, Ding Y, Guo Q, Xing J, Long Y, Zong Z. Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: direct comparison and network meta-

analyses. J Endocrinol Invest. noviembre de 2013;36(10):896–902.

409. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? Clin Nucl Med [Internet]. diciembre de 2004 [citado el 22 de marzo de 2018];29(12):795–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545881

410. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, et al. The Effect of Posttherapy 131I SPECT/CT on Risk Classification and Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. J Nucl Med [Internet]. el 1 de septiembre de 2010;51(9):1361–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720058

411. Maruoka Y, Abe K, Baba S, Isoda T, Sawamoto H, Tanabe Y, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Radiology. 2012;265(3):902–9.

412. Barwick TD, Dhawan RT, Lewington V. Role of SPECT/CT in differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun. agosto de 2012;33(8):787–98.

413. Baxter R, Hastings N, Law A, Glass EJ. Tratamiento con Yodo Radiactivo - ¿Cómo, Cuándo y Donde? Anim Genet. 2008;39(5):561–3.

414. 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.

415. Freudenthal B, Williams GR. Thyroid Stimulating Hormone Suppression in the Long-term Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer. Clin Oncol. mayo de 2017;29(5):325–8.

416. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin Suppression Increases the Risk of Osteoporosis Without Decreasing Recurrence in ATA Low- and Intermediate-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid. marzo de 2015;25(3):300–7.

417. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid. febrero de 2010;20(2):135–46.

418. Park S, Kim WG, Han M, Jeon MJ, Kwon H, Kim M, et al. Thyrotropin Suppressive Therapy for Low-Risk Small Thyroid Cancer: A Propensity Score–Matched Cohort Study. Thyroid. agosto de 2017;thy.2017.0177.

419. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. J Clin Endocrinol Metab. septiembre de 2015;100(9):3270–9.

420. Zagzag J, Malone MK, Lopresti MA, Ogilvie JB, Patel KN, Heller KS. Method of Detection of Well-Differentiated Thyroid Cancers in Obese and Non-Obese Patients. Soares P, editor. PLoS One. abril de 2016;11(4):e0152768.

421. Roger C, Chikh K, Raverot V, Claustrat F, Borson-Chazot F, Bournaud-Salinas C, et al. New-generation thyroglobulin assay: Performance and implications for follow-up of differentiated thyroid carcinoma. Ann Endocrinol (Paris). septiembre de 2014;75(4):227–31.

422. Lemb J, Hüfner M, Meller B, Homayounfar K, Sahlmann C, Meller J. How reliable is secondary risk stratification with stimulated thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma? Results from a retrospective study. Nuklearmedizin. febrero de 2013;52(3):88–96.

423. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum Thyroglobulin (Tg)

Monitoring of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Using Sensitive (Second-Generation) Immunometric Assays Can Be Disrupted by False-Negative and False-Positive Serum Thyroglobulin Autoantibody Misclassifications. J Clin Endocrinol Metab. diciembre de 2014;99(12):4589–99.

424. Ryoo I, Kim DW, Lee CY, Huh JY, Lee S, Ahn HS, et al. Analysis of postoperative ultrasonography surveillance after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. Acta radiol. marzo de 2017;28418511770044.

425. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2013;2(3):147–59.

426. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. Korean J Radiol. 2016;17(3):370–95.

427. Rosario PW, Mineiro Filho AFC, Lacerda RX, dos Santos DA, Calsolari MR. The Value of Diagnostic Whole-Body Scanning and Serum Thyroglobulin in the Presence of Elevated Serum Thyrotropin During Follow-Up of Anti-Thyroglobulin Antibody–Positive Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Who Appeared to Be Free of Disease Af. Thyroid. febrero de 2012;22(2):113–6.

428. Moslehi M, Assadi M. Contribution of ultrasound examination in the detection of neck recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma patients at first follow-up visits. Nucl Med Rev. marzo de 2014;17(1):3–6.

429. Trimboli P, La Torre D, Ceriani L, Condorelli E, Laurenti O, Romanelli F, et al. High Sensitive Thyroglobulin Assay on Thyroxine Therapy: Can it Avoid Stimulation Test in Low and High Risk Differentiated Thyroid Carcinoma Patients? Horm Metab Res. mayo de 2013;45(9):664–8.

430. Evans C, Tennant S, Perros P. Serum thyroglobulin in the monitoring of differentiated thyroid cancer. Scand J Clin Lab Invest. julio de 2016;76(sup245):S119–23.

431. Cheng X, Yu S, Jin C, Han S, Hu Y, Zhang K, et al. Comparison of three different assays for measuring thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. Clin Biochem. agosto de 2017;

432. Liu Z, Zeng W, Liu C, Wang S, Xiong Y, Guo Y, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. World J Surg Oncol. diciembre de 2017;15(1):32.

433. Wu Q, Zhang Y-M, Sun S, Li J-J, Wu J, Li X, et al. Clinical and sonographic assessment of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. diciembre de 2016;36(6):823–7.

434. Tomoda C, Sugino K, Matsuzu K, Uruno T, Ohkuwa K, Kitagawa W, et al. Cervical Lymph Node Metastases After Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma Usually Remain Stable for Years. Thyroid. diciembre de 2016;26(12):1706–11.

435. Wang LY, Roman BR, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, et al. Effectiveness of routine ultrasonographic surveillance of patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid. Surgery. mayo de 2016;159(5):1390–5.

436. Hong CM, Lee WK, Jeong SY, Lee S-W, Ahn B-C, Lee J. Superiority of delayed risk stratification in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation. Nucl Med Commun. noviembre de 2014;35(11):1119–26.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

437. Morosán YJ, Parisi C, Urrutia MA, Rosmarin M, Schnitman M, Serrano L, et al. Dynamic prediction of the risk of recurrence in patients over 60 years of age with differentiated thyroid carcinoma. Arch Endocrinol Metab. agosto de 2016;60(4):348–54.

438. Park S, Kim WG, Song E, Oh H-S, Kim M, Kwon H, et al. Dynamic Risk Stratification for Predicting Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine Remnant Ablation Therapy. Thyroid. abril de 2017;27(4):524–30.

439. Domínguez JM, Nilo F, Contreras T, Carmona R, Droppelmann N, González H, et al. Neck Sonography and Suppressed Thyroglobulin Have High Sensitivity for Identifying Recurrent/Persistent Disease in Patients With Low-risk Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Ablation, Making Stimulated Thyroglobulin Unne. J Ultrasound Med. mayo de 2017;

440. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Ceriani L, Giovanella L. High-sensitive basal serum thyroglobulin 6–12 months after thyroid ablation is strongly associated with early response to therapy and event-free survival in patients with low-to-intermediate risk differentiated thyroid carcinomas. Eur J Endocrinol. mayo de 2017;176(5):497–504.

441. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Can the follow-up of patients with papillary thyroid carcinoma of low and intermediate risk and excellent response to initial therapy be simplified using second-generation thyroglobulin assays? Clin Endocrinol (Oxf). octubre de 2016;85(4):596–601.

442. Rosario P, dos Santos J, Calsolari M. Follow-up of Patients with Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma and Undetectable Basal Serum Thyroglobulin After Ablation Measured with a Sensitive Assay: A Prospective Study. Horm Metab Res. junio de 2013;45(12):911–4.

443. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu J-S, et al. Long-Term Clinical Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Patients with Undetectable Stimulated Thyroglobulin Level One Year After Initial Treatment. Thyroid. agosto de 2012;22(8):784–90.

444. Kim EY, Hyun KH, Park YL, Park CH, Yun J-S. Risk factors associated with high thyroglobulin level following radioactive iodine ablation, measured 12 months after treatment for papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Treat Res. enero de 2017;92(1):1.

445. Rosario PW, Franco Mourão G, Calsolari MR. Is Stimulated Thyroglobulin Necessary after Ablation in All Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Basal Thyroglobulin Detectable by a Second-Generation Assay? Int J Endocrinol. 2015;2015:1–5.

446. Rosario PW, Furtado M de S, Filho AFCM, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of Diagnostic Radioiodine Whole-Body Scanning After Initial Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer at Intermediate and High Risk for Recurrence. Thyroid. noviembre de 2012;22(11):1165–9.

447. Jeon EJ, Jung ED. Diagnostic Whole-Body Scan May Not Be Necessary for Intermediate-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer after Low-Dose (30 mCi) Radioactive Iodide Ablation. Endocrinol Metab. marzo de 2014;29(1):33.

448. Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. enero de 2014;170(1):23–30.

449. Peiling Yang S, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Frequent Screening With Serial Neck Ultrasound Is More Likely to Identify False-Positive Abnormalities Than Clinically Significant Disease in the Surveillance of Intermediate Risk Papillary Thyroid Cancer Patients Without Suspicious

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Findings on Follow-Up . J Clin Endocrinol Metab. abril de 2015;100(4):1561–7.

450. Gonzalez Carvalho JM, Görlich D, Schober O, Wenning C, Riemann B, Verburg FA, et al. Evaluation of 131I scintigraphy and stimulated thyroglobulin levels in the follow up of patients with DTC: a retrospective analysis of 1420 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mayo de 2017;44(5):744–56.

451. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological Characteristics and Long-term Outcome in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. World J Surg. junio de 2006;30(6):1088–95.

452. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. Laryngoscope. abril de 2005;115(4):661–7.

453. Lee JW, Lee SM, Lee DH, Kim YJ. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. J Nucl Med. agosto de 2013;54(8):1230–6.

454. Yang JH, Maciel RMB, Nakabashi CCD, Janovsky CCPS, Padovani RP, Macellaro D, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in the follow-up of a large cohort of patients with high-risk differentiated thyroid carcinoma. Arch Endocrinol Metab. septiembre de 2017;(0):0.

455. de Meer SG, Vriens MR, Zelissen PM, Borel Rinkes IH, de Keizer B. The Role of Routine Diagnostic Radioiodine Whole-Body Scintigraphy in Patients with High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. J Nucl Med. enero de 2011;52(1):56–9.

456. Watanabe K, Uchiyama M, Fukuda K. The outcome of I-131 ablation therapy for intermediate and high-risk differentiated thyroid cancer using a strict definition of successful ablation. Jpn J Radiol. septiembre de 2017;35(9):505–10.

457. Krajewska J, Chmielik E, Jarząb B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? Endocr Relat Cancer. noviembre de 2017;24(11):R387–402.

458. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. J Clin Endocrinol Metab. julio de 2016;101(7):2692–700.

459. Ozkan E, Soydal C, Nak D, Kucuk NO, Kir KM. Dynamic risk stratification for predicting the recurrence in differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun. septiembre de 2017;1.

460. Kowalska A, Walczyk A, Pałyga I, Gąsior-Perczak D, Gadawska-Juszczyk K, Szymonek M, et al. The Delayed Risk Stratification System in the Risk of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence. Soares P, editor. PLoS One. abril de 2016;11(4):e0153242.

461. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association st. Thyroid. diciembre de 2010;20(12):1341–9.

462. Wu JX, Beni CE, Zanocco KA, Sturgeon C, Yeh MW. Cost-Effectiveness of Long-Term Every Three-Year Versus Annual Postoperative Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. Thyroid. julio de 2015;25(7):797–803.

463. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in low-risk papillary cancer patients. Endocr Pract. diciembre de 2015;21(12):1372–9.

464. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al

Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. Eur J Endocrinol. octubre de 2013;169(5):689–93.

465. Gupta M, Choudhury PS, Nag S, Gupta P. Stimulated high serum thyroglobulin with negative whole body imaging do not warrant an aggressive diagnostic and therapeutic approach in differentiated thyroid cancer patients: A follow-up of 5 years or till recurrence. Hell J Nucl Med. 2015;18(3):207–14.

466. Lamartina L, Montesano T, Trulli F, Attard M, Torlontano M, Bruno R, et al. Papillary thyroid carcinomas with biochemical incomplete or indeterminate responses to initial treatment: repeat stimulated thyroglobulin assay to identify disease-free patients. Endocrine. noviembre de 2016;54(2):467–75.

467. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. Clin Endocrinol (Oxf). julio de 2012;77(1):132–8.

468. Tuttle RM. Optimal management of a biochemical incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer: aggressive treatment or cautious observation? Endocrine. agosto de 2014;46(3):363–4.

469. Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, et al. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? Ann Surg Oncol. octubre de 2012;19(11):3479–85.

470. Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. Thyroid. septiembre de 2012;22(9):877–83.

471. Aldawish M, Jha N, McEwan AJB, Severin D, Ghosh S, Morrish DW. Low but measurable stimulated serum thyroglobulin levels <2 µg/L frequently predict incomplete response in differentiated thyroid cancer patients. Endocr Res. noviembre de 2014;39(4):157–63.

472. Nam H-Y, Paeng JC, Chung J-K, Kang KW, Cheon GJ, Kim Y, et al. Monitoring differentiated thyroid cancer patients with negative serum thyroglobulin. Nuklearmedizin. noviembre de 2013;53(2):32–8.

473. Asa S, Aksoy SY, Vatankulu B, Aliyev A, Uslu L, Ozhan M, et al. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. Ann Nucl Med. diciembre de 2014;28(10):970–9.

474. Ozkan E, Aras G, Kucuk NO. Correlation of 18F-FDG PET/CT Findings With Histopathological Results in Differentiated Thyroid Cancer Patients Who Have Increased Thyroglobulin or Antithyroglobulin Antibody Levels and Negative 131I Whole-Body Scan Results. Clin Nucl Med. mayo de 2013;38(5):326–31.

475. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. Thyroid. agosto de 2011;21(8):845–53.

476. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu J-S, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. J Clin Endocrinol Metab. julio de 2011;96(7):2049–56.

477. Hughes DT, Laird AM, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. Reoperative lymph node dissection for recurrent

papillary thyroid cancer and effect on serum thyroglobulin. Ann Surg Oncol. septiembre de 2012;19(9):2951–7.

478. Bates MF, Lamas MR, Randle RW, Long KL, Pitt SC, Schneider DF, et al. Back so soon? Is early recurrence of papillary thyroid cancer really just persistent disease? Surgery. enero de 2018;163(1):118–23.

479. Lee HS, Roh J-L, Gong G, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Risk Factors for Re-recurrence After First Reoperative Surgery for Locoregional Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma. World J Surg. agosto de 2015;39(8):1943–50.

480. Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. Gland Surg. febrero de 2015;4(1):52–62.

481. Kashat L, Orlov S, Orlov D, Assi J, Salari F, Walfish PG. Serial post-surgical stimulated and unstimulated highly sensitive thyroglobulin measurements in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine. Endocrine. noviembre de 2016;54(2):460–6.

482. Brindle R, Mullan D, Yap BK, Gandhi A. Thyroid incidentalomas discovered on positron emission tomography CT scanning – Malignancy rate and significance of standardised uptake values. Eur J Surg Oncol. noviembre de 2014;40(11):1528–32.

483. Gulcelik MA, Dogan L, Akgul GG, Güven EH, Ersöz Gulcelik N. Completion Thyroidectomy: Safer than Thought. Oncol Res Treat. 2018;41(6):386–90.

484. Zhang J, Liu B-J, Xu H-X, Xu J-M, Zhang Y-F, Liu C, et al. Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. Int J Clin Exp Med. 2015;8(4):5911–7.

485. Zhu D, Chen W, Xiang J, Han Z. Diagnostic value of CT artifacts for solitary coarse calcifications in thyroid nodules. Int J Clin Exp Med. 2015;8(4):5800–5.

486. Zhang YB, Zhang B, Yan DG, Zhang XW, Xu ZG, Tang PZ. [Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. abril de 2017;52(4):263–6.

487. Ruhlmann M, Binse I, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Initial [18F]FDG PET/CT in high-risk DTC patients. Nuklearmedizin. febrero de 2016;55(3):99–103.

488. Sohn SY, Kim HI, Kim YN, Kim TH, Kim SW, Chung JH. Prognostic indicators of outcomes in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma during long-term follow-up. Clin Endocrinol (Oxf). octubre de 2017;

489. Song H-J, Xue Y-L, Qiu Z-L, Luo Q-Y. Uncommonmetastases from differentiated thyroid carcinoma. Hell J Nucl Med. 2012;15(3):233–40.

490. Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ, Tran HM, Oishi N, Mochizuki K, et al. Clinicopathological Risk Factors for Distant Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. World J Surg. abril de 2018;42(4):1005–17.

491. Lang BH-H, Wong KP, Cheung CY, Wan KY, Lo C-Y. Evaluating the Prognostic Factors Associated with Cancer-specific Survival of Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting with Distant Metastasis. Ann Surg Oncol. abril de 2013;20(4):1329–35.

492. Kim M, Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, Lee JJ, et al. Initial Size of Metastatic Lesions Is Best Prognostic Factor in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma Confined to the Lung. Thyroid. enero de 2017;27(1):49–58.

493. Chen P, Feng H, Ouyang W, Wu J, Wang J, Sun Y, et al. RISK FACTORS FOR NONREMISSION AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL AFTER I-131 THERAPY IN PATIENTS WITH LUNG METASTASIS FROM DIFFERENTIATED THYROID

CANCER: A SINGLE-INSTITUTE, RETROSPECTIVE ANALYSIS IN SOUTHERN CHINA. Endocr Pract. septiembre de 2016;22(9):1048–56.

494. Kaseda K, Watanabe K, Sakamaki H, Kazama A. Solitary pulmonary metastasis from occult papillary thyroid carcinoma. Thorac Cancer. marzo de 2016;7(2):261–3.

495. Osorio M, Moubayed SP, Su H, Urken ML. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. Head Neck. abril de 2017;39(4):812–8.

496. Lin J-D, Lin S-F, Chen S-T, Hsueh C, Li C-L, Chao T-C. Long-term follow-up of papillary and follicular thyroid carcinomas with bone metastasis. Lee JW, editor. PLoS One. marzo de 2017;12(3):e0173354.

497. Kushchayeva YS, Kushchayev S V., Carroll NM, Felger EA, Links TP, Teytelboym OM, et al. Spinal Metastases Due to Thyroid Carcinoma: An Analysis of 202 Patients. Thyroid. octubre de 2014;24(10):1488–500.

498. Roffo I, Ramos Mejía H, Fernández H. Impacto de las metástasis óseas en 47 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. 2013;

499. Choi YM, Kim WG, Kwon H, Jeon MJ, Lee JJ, Ryu J-S, et al. Early prognostic factors at the time of diagnosis of bone metastasis in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. septiembre de 2016;175(3):165–72.

500. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. Curr Opin Oncol. enero de 2014;26(1):45–50.

501. Kushchayeva YS, Kushchayev S V., Wexler JA, Carroll NM, Preul MC, Teytelboym OM, et al. Current Treatment Modalities for Spinal Metastases Secondary to Thyroid Carcinoma. Thyroid. octubre de 2014;24(10):1443–55.

502. Orita Y, Sugitani I, Toda K, Manabe J, Fujimoto Y. Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid. enero de 2011;21(1):31–5.

503. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, Carrat X, Lagarde P, Cazeau A-L, et al. Brain Metastases from Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 21 Patients. Thyroid. febrero de 2014;24(2):270–6.

504. Hong Y-W, Lin J-D, Yu M-C, Hsu C-C, Lin Y-S. Outcomes and prognostic factors in thyroid cancer patients with cranial metastases: A retrospective cohort study of 4,683 patients. Int J Surg. julio de 2018;55:182–7.

505. Slutzky-Shraga I, Gorshtein A, Popovitzer A, Robenshtok E, Tsvetov G, Akirov A, et al. Clinical characteristics and disease outcome of patients with non-medullary thyroid cancer and brain metastases. Oncol Lett. noviembre de 2017;15(1):672–6.

506. Lee HS, Yoo H, Lee SH, Gwak HS, Shin SH. Clinical characteristics and follow-up of intracranial metastases from thyroid cancer. Acta Neurochir (Wien). diciembre de 2015;157(12):2185–94.

507. Simões-Pereira J, Macedo D, Bugalho MJ. Clinical outcomes of a cohort of patients with central nervous system metastases from thyroid cancer. Endocr Connect. noviembre de 2016;5(6):82–8.

508. Song H-J, Qiu Z-L, Shen C-T, Wei W-J, Luo Q-Y. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. Eur J Endocrinol. septiembre de 2015;173(3):399–408.

509. Wang R, Zhang Y, Tan J, Zhang G, Zhang R, Zheng W, et al. Analysis of radioiodine therapy and prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis. Medicine (Baltimore). mayo de 2017;96(19):e6809.

510. Huang I-C, Chou F-F, Liu R-T, Tung S-C, Chen J-F, Kuo M-C, et al. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). marzo de

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

2012;76(3):439–47.

511. Billan S, Charas T. Special Issue on Differentiated Thyroid Carcinoma External Beam Radiation in Differentiated Thyroid Carcinoma. 2016;7(1):1–6.

512. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. 2016;38(4):493–8.

513. Brierley J, Sherman E. The Role of External Beam Radiation and Targeted Therapy in Thyroid Cancer. Semin Radiat Oncol [Internet]. julio de 2012;22(3):254–62. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105342961200029X

514. Kwon J, Wu H, Youn Y, Lee KE, Kim KH, Park DJ. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer. 2013;31(3):162–70.

515. Hamilton SN, Tran E, Berthelet E, Wu J. The role of external beam radiation therapy in well-differentiated thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. el 3 de octubre de 2017;17(10):905–10. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2017.1361324

516. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative External Beam Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer: Outcomes and Morbidity With Conformal Treatment. Int J Radiat Oncol [Internet]. el 15 de julio de 2009;74(4):1083–91. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608034974

517. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2006;91(8):2892–9.

518. Douglas Van Nostrand. The Benefits and Risks of I-131 Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2009;

519. Schmidt A, Cross G, Pitoia F. Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico y tratamiento. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017;54(2):92–100.

520. Van Nostrand D. The Benefits and Risks of I-131 Therapy in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2009;19(12):1381–91.

521. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9940):319–28.

522. Wilhelm SM, Carter C, Tang LY, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. octubre de 2004;64(19):7099–109.

523. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernandez M, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017;54(2):61–8.

524. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. J Thyroid Res. 2011;2011:985780.

525. Pitoia F, Schmidt A, Bueno F, Mocarbel Y, Jerkovich F, Abelleira E. Guía práctica para el manejo de efectos adversos por inhibidores multicinasas (sorafenib y vandetanib) en pacientes con cáncer de tiroides avanzado. Rev Argent Endocrinol Metab. 2017;54(1):8–20.

526. Shen C-T, Qiu Z-L, Luo Q-Y. Sorafenib in the treatment of

radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer. abril de 2014;21(2):253–61.

527. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with Sorafenib. Clin Genitourin Cancer. 2009;7(1):20–3.

528. Brose MS, Smit J, Lin C-C, Pitoia F, Fellous M, DeSanctis Y, et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. mayo de 2017;24(5):237–42.

529. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. THYROID. 2016;26(1).

530. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JWA, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. Eur J Endocrinol. 2012;167(5):643–50.

531. Kloos RT, Ringel MD, Knopp M V, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2009;27:1675–84.

532. L en envatinib vatinib and sor sorafenib afenib for treating differentiated th thyroid yroid cancer after r adioactiv adioactive e iodine. NICE Technol Apprais Guid. 2018;(August).

533. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1–133.

534. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. 2014;

535. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer A bs tr ac t. n engl j med. 2015;7:621–51.

536. Brose MS, Smit J, Lin C-C, Pitoia F, Fellous M, Desanctis Y, et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. 2017;

537. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Álvarez-Escolá C. Guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides durante el embarazo. Endocrinol y Nutr [Internet]. marzo de 2014;61(3):130–8. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092213002714

538. Sahin SB, Ogullar S, Ural UM, Ilkkilic K, Metin Y, Ayaz T. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area. Clin Endocrinol (Oxf). noviembre de 2014;81(5):762–8.

539. Yu S, Bischoff L. Thyroid Cancer in Pregnancy. Semin Reprod Med. octubre de 2016;34(6):351–5.

540. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan A Al, Lacroix L, Vathaire F de, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. Arch Endocrinol Metab. marzo de 2017;61(2):180–7.

541. Vidinov K, Nikolova D. Familial Papillary Thyroid Carcinoma (FPTC): a Retrospective Analysis in a Sample of the Bulgarian Population for a 10-Year Period. Endocr Pathol. marzo de 2017;28(1):54–9.

542. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ. Spectrum and Risk of

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Neoplasia in Werner Syndrome: A Systematic Review. Burk RD, editor. PLoS One. abril de 2013;8(4):e59709.

543. Pan J-J, Zhao L, Cheng R, Yang Y, Hu Y-H. Thyroid carcinoma in children and adolescents: Clinical characteristics and follow-up from two centers. J Cancer Res Ther. 2017;13(4):715.

544. Mao X, Yu W, Shang J, Wang K. Clinical characteristics and treatment of thyroid cancer in children and adolescents: a retrospective analysis of 83 patients. J Zhejiang Univ B. mayo de 2017;18(5):430–6.

545. Kim J, Sun Z, Adam MA, Adibe OO, Rice HE, Roman SA, et al. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. J Pediatr Surg. enero de 2017;52(1):120–3.

546. Livhits MJ, Pasternak JD, Xiong M, Li N, Gosnell JE, Yeh MW, et al. Pre-ablation thyroglobulin and thyroglobulin to thyroid-stimulating hormone ratio may be associated with pulmonary metastases in children with differentiated thyroid cancer. Endocr Pract. noviembre de 2016;22(11):1259–66.

547. Wang L, Xiang M, Ye B, Hu H, Shen C, Ma Y, et al. [Differentiated thyroid cancer in children: a series of 29 cases]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. julio de 2015;50(7):573–8.

548. Bal CS, Garg A, Chopra S, Ballal S, Soundararajan R. Prognostic factors in pediatric differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases. J Pediatr Endocrinol Metab. enero de 2015;28(7–8):745–51.

549. Spinelli C, Rossi L, Piscioneri J, Strambi S, Antonelli A, Ferrari A, et al. Pediatric Differentiated Thyroid Cancer: When to Perform Conservative and Radical Surgery. Curr Pediatr Rev. diciembre de 2016;12(4):247–52.

550. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of Children and Adolescents with Well-Differentiated Thyroid Carcinoma and Pulmonary Metastases Following ^{131} I Treatment: A Systematic Review. Thyroid. octubre de 2010;20(10):1095–101.

551. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on 131I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging. abril de 2011;38(4):651–5.

552. Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, Steinmetz A, Strenov Y, Cohen M, et al. Pediatric Thyroid Cancer: Postoperative Classifications and Response to Initial Therapy as Prognostic Factors. J Clin Endocrinol Metab. mayo de 2016;101(5):1970–9.

553. Sung TY, Jeon MJ, Lee YH, Lee Y, Kwon H, Yoon JH, et al. Initial and Dynamic Risk Stratification of Pediatric Patients with Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. noviembre de 2016;102(3):jc.2016-2666.

554. Albano D, Bertagna F, Panarotto MB, Giubbini R. Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer. Pediatr Blood Cancer. noviembre de 2017;64(11):e26595.

555. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, et al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. Eur J Nucl Med Mol Imaging. septiembre de 2011;38(9):1683–90.

556. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin [Internet]. 2010;135(11):507–11. Disponible en: http://www.laalamedilla.org/Investigacion/Recursos/PRISMA Spanish Sept 2010.pdf

557. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. University of

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011. Disponible en: http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf

558. Shah JP, Patel SG, Singh B. Lymph Nodes. En: Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. St Louis: Elsevier - Health Sciences Division; 2012. p. 856.

559. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. julio de 2002 [citado el 13 de agosto de 2018];128(7):751–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117328

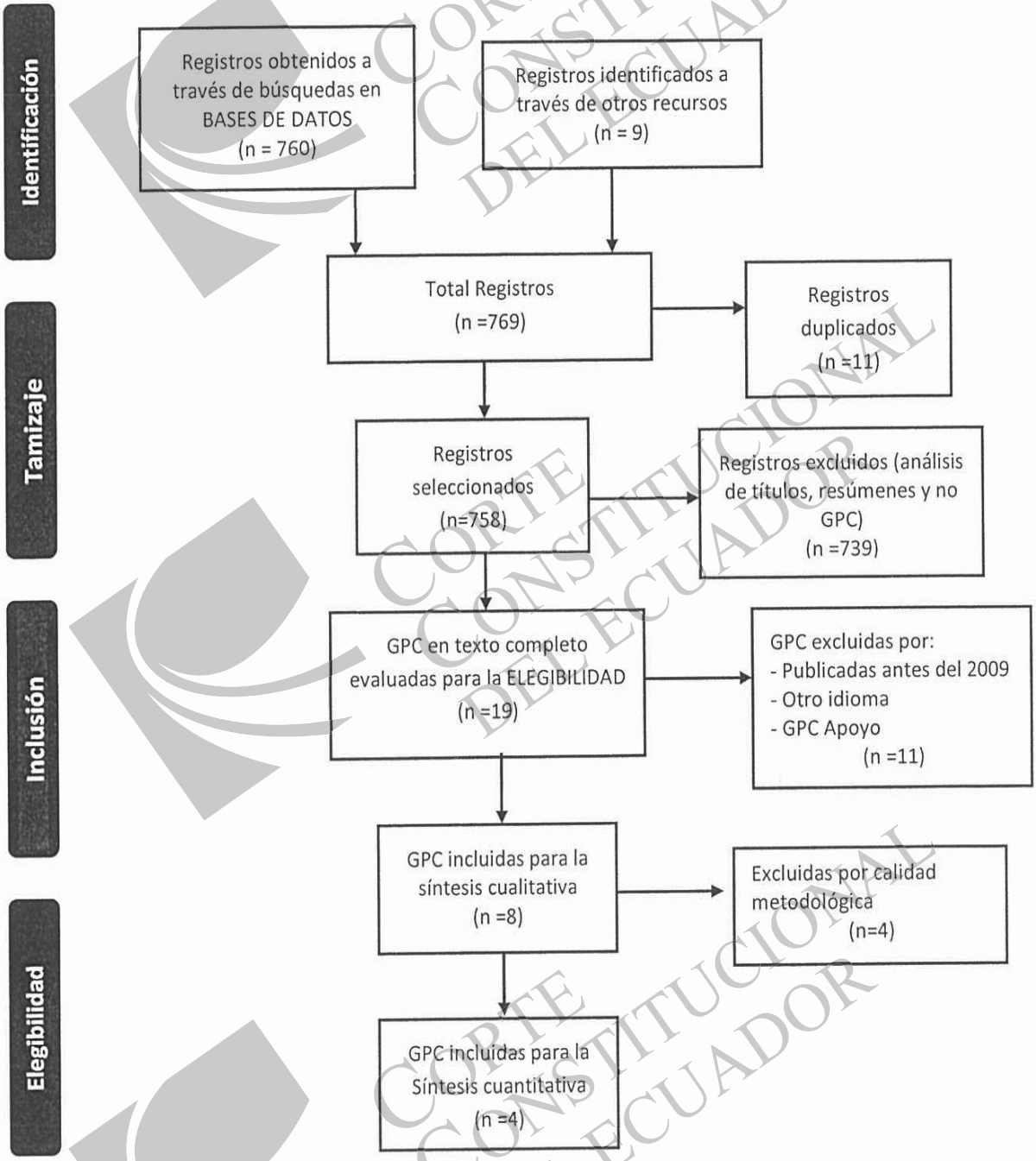
560. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Neck Surg [Internet]. el 1 de mayo de 2008 [citado el 13 de agosto de 2018];134(5):536. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490577

561. The American Thyroid Association Taskforce on Radiodine Safety, Sisson J, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, et al. Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid Diseases by Radioiodine 131 I: Practice Recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid [Internet]. abril de 2011;21(4):335–46. Disponible en: http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/thy.2010.0403

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

18. Anexos

Anexo 1. Declaración PRISMA.



*PRISMA: Flujograma que evidencia la búsqueda electrónica de documentos científicos (registro o citas identificadas en cada una de las bases de datos u otras fuentes utilizadas), y estudios individuales incluidos en la síntesis cualitativa y cuantitativa para la selección de la/s guía/s que se van a adaptar. (556)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 2. Escala Oxford para la gradación de la evidencia y recomendaciones.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento prevención, etiología y daño	Pronostico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables en la misma dirección y validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad, con homogeneidad), o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos nivel 1
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validadas en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado(independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudio de cohortes prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativa clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de efectividad y no de eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos todos o ninguno	Análisis absoluto en términos del mayor valor o peor valor
B	2a	RS de estudios de cohortes con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2(mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad) de estudios 2b y mejores	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	2b	Estudios de cohortes individual con seguimiento inferior al 80%(incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC o GPC no validadas	Estudios exploratorios que a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado(indepe	Estudios de cohortes retrospectivas o seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativa clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

				ndientes de la prueba)		
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorias o estudios de resultados en salud
	3a	RS de estudios casos y controles cono homogeneidad		RS cono homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	3b	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en alternativa o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudios de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independientemente	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación critica explicita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación critica explicita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación critica explicita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación critica explicita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación critica o basado en teoría económica o en "principios fundamentales"

Tomado de: OCEBM.2011.(557)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 3. Ultrasonido en nódulo tiroideo, caracteres morfológicos generales y específicos

Característica	Definición
Composición	Espongiforme: se compone predominantemente (>50%) de pequeños espacios quísticos. No agregue más puntos para otras categorías. Mixto sólido y quístico: asigne puntos para el componente sólido predominante. Asigne dos puntos si no se puede determinar la composición debido a las calcificaciones.
Ecogenicidad	Anecoico: se aplica a los nódulos quísticos o casi completamente quísticos. Hiperecoico/isoecoico/ hipoecoico: comparado con el parénquima adyacente. Muy hipoecoico: más hipoecoico que los músculos infrahioideos. Asignar 1 si no se puede determinar la ecogenicidad.
Forma	Más alto que ancho: debe evaluarse en una imagen transversal midiendo en paralelo al has del ultrasonido para la altura y perpendicular al has del ultrasonido para el ancho. Esto puede ser evaluado mediante inspección visual.
Margen	Lobulado: protrusiones en el tejido adyacente. Irregular: ángulos dentados, espiculados o agudos. Extensión extratiroidea: invasión evidente = malignidad. Asigne 0 puntos si no se puede determinar el margen.
Foco ecogénico	Artefactos grandes en cola de cometa: en forma de V, > 1mm, en componentes quísticos. Macrocalcificaciones: causa sombra acústica posterior. Periférico: completo o incompleto a lo largo del margen. Ecogénicos punteados: pueden tener pequeños artefactos en la cola de cometa

Modificado de: Tessler F. 2017.(96)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 4. Puntaje ecográfico TI-RADS (TR) y decisión para PAAF/US

Composición (elija uno)

- ☐ Quística o casi completamente quística = 0 puntos
- ☐ Espongiforme = 0 puntos
- ☐ Mixto quístico y solido = 1 punto
- ☐ Sólido o casi completamente solido = 2 puntos

Ecogenicidad (elija uno)

- ☐ Anecoico = 0 puntos
- ☐ Hiperecoico o isoecoico = 1 punto
- ☐ Hipoecoico = 2 puntos
- ☐ Muy hipoecoico = 3 puntos

Forma (elija uno)

- ☐ Más ancho que alto = 0 puntos
- ☐ Más alto que ancho = 3 puntos

Margen (elija uno)

- ☐ Bien definido = 0 puntos
- ☐ Mal definido = 0 puntos
- ☐ Lobulado o irregular = 2 puntos
- ☐ Extensión extratiroidea = 3 puntos

Focos ecogénicos (elija todos los que se aplican)

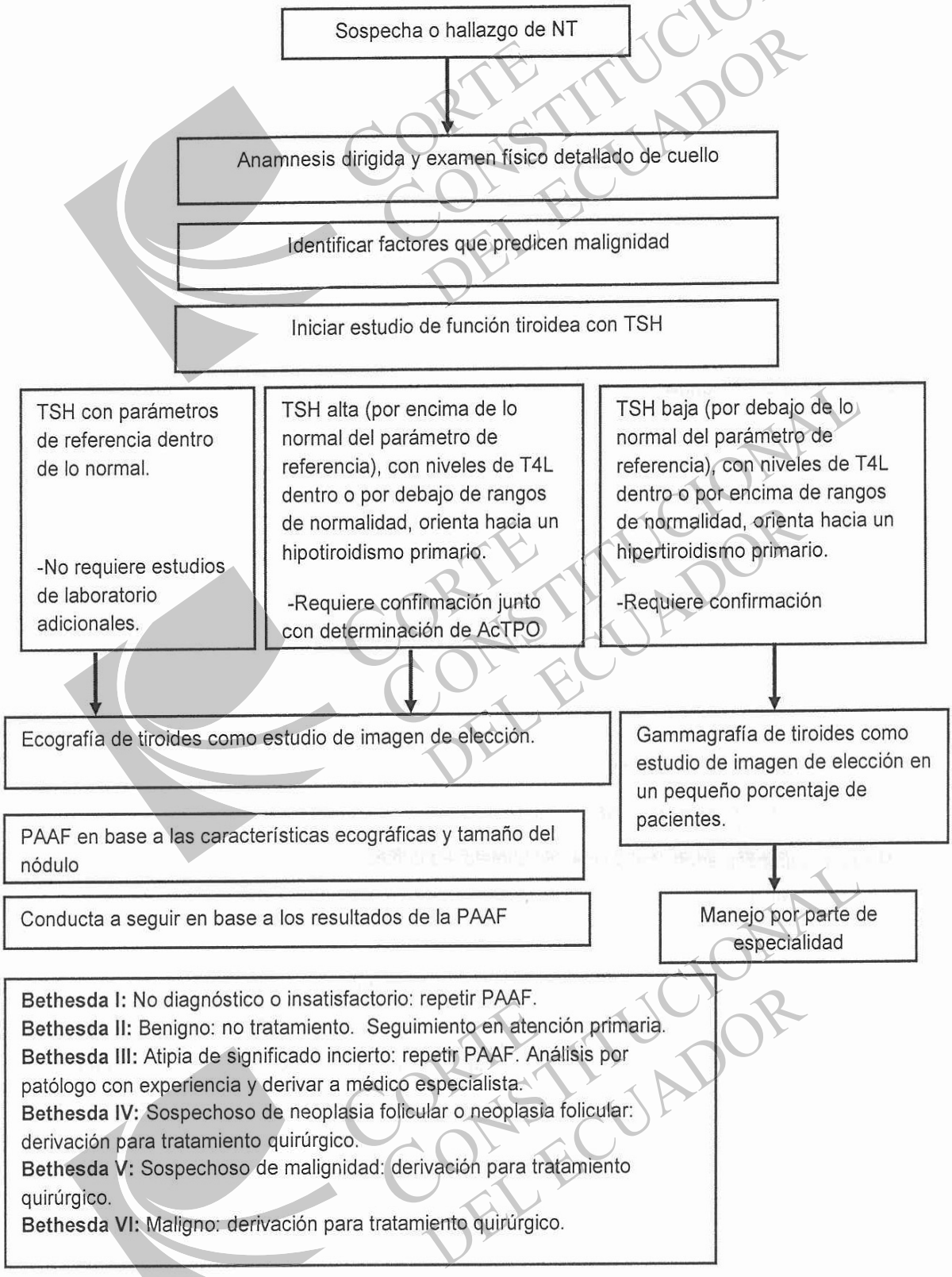
- ☐ Ninguno o grandes artefactos en cola de cometa = 0 puntos
- ☐ Macrocalcificaciones = 1 punto
- ☐ Calcificaciones periféricas = 2 puntos
- ☐ Focos ecogénicos punteados o microcalcificaciones = 3 puntos

*O puntos: TI – RADS 1, benigno, no PAAF; **2 puntos:** TI – RADS 2, no sospechoso, no PAAF; **3 puntos**: TI – RADS 3, leve sospecha, PAAF si es ≥ 2,5 cm y seguimiento si es ≥1,5 cm; **4 - 6 puntos:** TI – RADS 4, moderada sospecha, PAAF si es ≥ 1,5 cm y seguimiento si es ≥ 1 cm; **7 o más puntos**: TI – RADS 5, alta sospecha, PAAF si es ≥ 1 cm y seguimiento si es ≥ 0.5 cm.

Tomado de: Tessler F. 2017.(96)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 5. Estudio y manejo del nódulo tiroideo

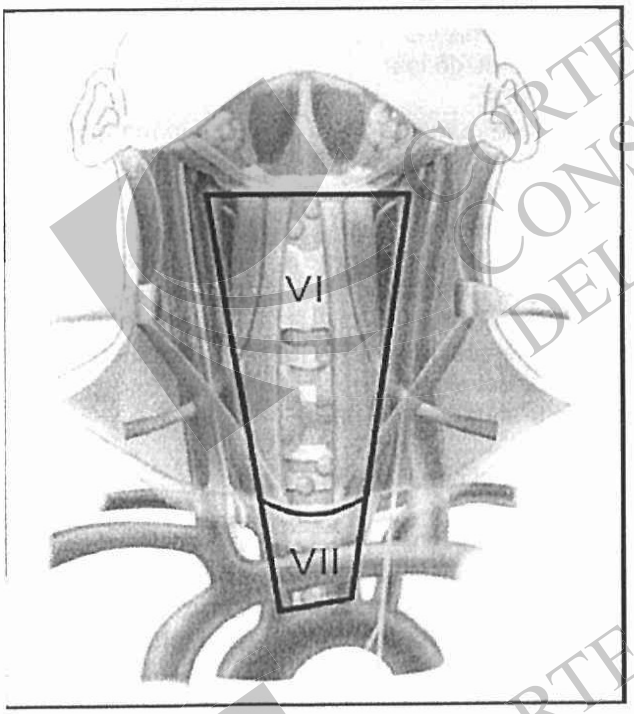


Fuente: Elaboración propia

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

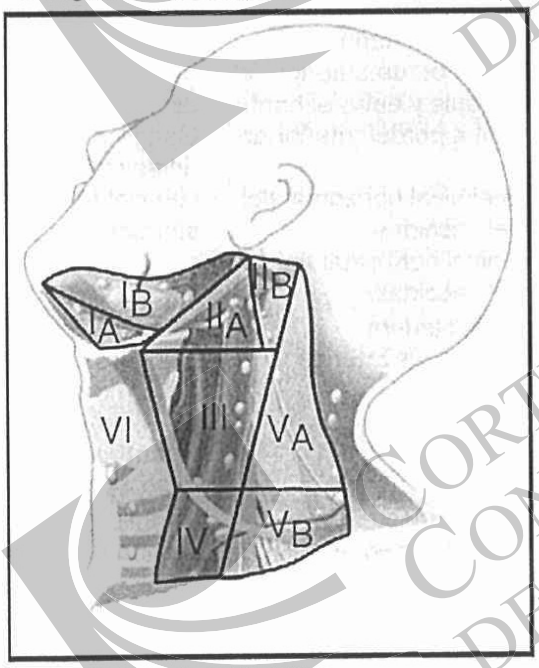
Anexo 6. Niveles y subniveles de los ganglios linfáticos del cuello

a) Ganglios del compartimento central del cuello



Fuente: Shah, J. et al. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology.2012.(558)

b) Ganglios del compartimento lateral del cuello



Fuente: Fuente: Shah, J. et al..2012.(558)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 7. Terminología y clasificación de los grupos ganglionares del cuello en CDT

Nivel	Localización	Subniveles y límites*		Contenido
I	Submentoniano	IA	Del mentón al hueso hioides y entre los vientres anteriores de los músculos digástricos.	
	Submandibular	IB	Del borde inferior de mandíbula y entre los vientres anterior y posterior del digástrico o estilohioideo, incluye la glándula submandibular,	Nervio marginal mandibular.
II	Yugular superior (tercio superior de la VYI)	IIA IIB	De la base cráneo al nivel del borde inferior del hioides o bifurcación carotidea y ente el músculo estilohioideo, borde posterior del ECM y vientre posterior del digástrico. Anterior e inferior al nervio espinal accesorio (NEA) Posterior y superior al nervio espinal accesorio	Nervio marginal, mandibular, VYI, NEA, frénico, vago y tronco simpático cervical.
III	Yugular medio (tercio medio de la VYI)		Del nivel del borde inferior del hioides o bifurcación carotidea al nivel del borde inferior del cricoides y entre el borde lateral del esternohioideo y el borde posterior del ECM.	VYI, NEA, frénico, vago, tronco simpático cervical y plexo braquial.
IV	Yugular inferior (tercio inferior de la VYI)		Desde el nivel del borde inferior del cricoides hasta la cabeza y cuerpo de la clavícula y entre el esternohioideo y borde posterior del ECM.	VYI, carótida común, conducto torácico, frénico, vago, tronco simpático cervical, plexo braquial, ganglio supraclavicular de Virchow.
V	Triangulo posterior (supraclavicular)	VA VB	De la convergencia del borde posterior del ECM y borde anterior del trapecio a la clavícula y entre el borde posterior del ECM a borde anterior de trapecio Superior: Sobre el nivel horizontal del borde inferior del cricoides. Inferior: Bajo el nivel horizontal del borde inferior del cricoides.	Ganglios linfáticos (superiores) a lo largo del NEA Ganglios linfáticos (inferiores) de la cervical transversal y supraclavicular.
VI	Anterior *(central)		Del hioides a la escotadura supraesternal y entre las arterias carotideas.	Glándula tiroides Ganglios linfáticos prelaríngeos (delfianos), pretraqueal y paratraqueales a lo largo de las NLR.
VII	Mediastino superior*		De la escotadura supraesternal a la arteria innominada "braquiocefálica" y entre las arterias carotideas	Ganglios linfáticos paratraqueales.

***Límites**: Superior, inferior, anterior/medial y posterior/lateral, **NEA**: Nervio Espinal Accesorio, **VYI**: Vena Yugular Interna, **NLR**: Nervio Laríngeo Recurrente *La disección central del cuello incluye los grupos ganglionares desde el borde inferior del hioides hasta la innominada. **Adaptado de**: *Robbins KT. et al.*2002.(559) Robbins, K. et al.2008.(560) *Stack BC. et al.*2012.(241)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 8. Terminología y clasificación de las disecciones cervicales laterales

Disección selectiva del cuello (DSC)	Cualquier tipo de disección cervical que no involucra los cinco niveles (I-V), conservando uno o más grupos ganglionares y se preservan el nervio espinal accesorio (NEA), la vena yugular interna (VYI) y el músculo esternocleidomastoideo (MEC). Es la más utilizada en la disección de las metástasis ganglionares cervicales laterales por cáncer de tiroides y debe registrarse claramente los niveles, subniveles ganglionares disecados y estructura preservada (NEA; VYI; ECM).
Disección radical del cuello (DRC)	Eliminación de los ganglios linfáticos de los niveles I-V y resección del NEA, MSC y VYI. (Implícito la resección de la glándula submaxilar). La disección radical extendida incluye *la* eliminación de uno o más grupos adicionales de ganglios (ej. parafaríngeo, mediastinal superior, retrofaríngeo, periparatiroideo, postauricular, suboccipital) y / o estructuras no linfáticas (arteria carótida externa, hipogloso, vagos, óseos, cutáneas, musculares), rara vez se indican en el tratamiento del cáncer de tiroides.
Disección radical modificada de cuello (DRMC)	Implica la eliminación integral de los ganglios linfáticos en los niveles de I-V con preservación de una o más de las siguientes estructuras NEA, VYI o ECM: *Tipo I* preserva el NEA, *Tipo II preserva la VYI y* NEA, *Tipo III (disección cervical funcional o integral)* preserva el NEA, VYI y ECM.

Fuente: *Stack BC. et al.*2012.(241) Ferlito A. et al.2011.(242)

Anexo 9. Ejemplos típicos de MCPT presentando un riesgo alto, intermedio, y bajo de invasión traqueal.

Adaptado de: Miyauchi A. et al.(274)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo10. Protocolo quirúrgico

(Nombre de la institución de salud)

Apellido Paterno	Materno	Nombres	No de Historia Clínica/Cedula

Servicio	Sala	Cama No

Diagnósticos	Operación
Pre-operatorio----------	Proyectada_____
----------	Efectiva Emergencia ☐ Paliativa ☐
Post-operatorio----------	Realizada----------

Equipo operatorio

Cirujano----------	Instrumentista----------
Primer ayudante----------	Circulante----------
Segundo ayudante----------	Anestesista----------
Tercer ayudante----------	Ayudante de anestesia----------

Fecha de operación			Hora de inicio	Hora de finalización	Tipo de anestesia
Día	Mes	Año			

Tiempos quirúrgicos

Diéresis----------

Exposición----------

Exploración y descripción quirúrgica----------

La descripción quirúrgica macroscópica de la muestra es un proceso sistematizado que registrará información sobre:
1. El procedimiento quirúrgico y cómo está identificada la pieza.
La pieza de hemitiroidectomía (lobeistmectomía) que se acompaña de tejido del istmo, se debe especificar qué lóbulo se eliminó por completo. La enucleación de nódulos tiroideos no es una práctica estándar pues puede ser inadecuada para el diagnóstico al impedir la evaluación de la interfase entre el tumor y el tejido adyacente.
2. Dimensiones (X x Y x Z en centímetros) y peso (en gramos).
3. Forma exterior, simetría, color y consistencia de la muestra; describir la presencia y apariencia de los tejidos extratiroideos (p. ej. rotura de la cápsula, posible tejido paratiroideo, ganglio linfático, músculo esquelético adherido, etc.).
4. Descripción del tumor: número, localización, tamaño (X x Y x Z en cm), forma, consistencia, color, encapsulación, cambios secundarios (degeneración quística, fibrosis, calcificación, hemorragia) y la distancia de los márgenes quirúrgicos y/o superficie de la cápsula tiroidea. En el caso de múltiples tumores, cada tumor se describirá por separado.
5. Características del tejido tiroideo que rodea al tumor; tumor multicéntrico, tejido normal, lesión nodular o proceso difuso.
6. Número y la apariencia de la glándula(s) paratiroides, si procede. Previamente debería inspeccionarse la superficie externa de la glándula tiroides para identificar glándulas paratiroides (generalmente en la superficie posterior) y ganglios linfáticos (habitualmente cerca del istmo).
7. Disección de los ganglios linfáticos, si están incluidos. Los ganglios linfáticos del compartimento central (Nivel VI-VII), compartimento lateral - ipsilaterales y contralaterales- (Nivel II, III, VI, V) deben describirse y documentarse por separado.
Deberá especificarse:
El tipo de disección (*radical, radical* ampliada, radical modificada o selectiva).
El tamaño y la localización de la invasión tumoral macroscópica de los tejidos blandos, músculos infrahioideos, nervio laríngeo recurrente, laringe, *tráquea*, esófago, tejido subcutáneo, fascia prevertebral, vena yugular interna, arteria carótida, y/o vasos mediastinales junto con los ganglios linfáticos afectados. El tamaño de las masas ganglionares (masas >3 cm de diámetro deben ser consideradas como ganglios confluentes o como extensión a tejidos blandos). Debe informarse la

extensión tumoral peri ganglionar (extracapsular). Deberá registrarse si se ha realizado fotografía macroscópica, congelación de muestra o incluido material para microscopía electrónica, etc.

Procedimiento quirúrgico----------

Síntesis

Complicaciones del acto operatorio

Se toma muestra(s) para estudio por congelación

Si ☐ No ☐

Descripción y resultado

Se toma muestra(s) para examen histopatológico

Si ☐ No ☐

Descripción

Dictado por:			
Fecha del dictado			
Hora	Día	Mes	Año
Escrita por:			

FIRMA Y NOMBRE DEL CIRUJANO

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 11. Parámetros que debe incluir el informe histopatológico

Procedimiento

___ Complementación de tiroidectomía (reoperación)

___ Escisión parcial derecha *

___ Escisión parcial izquierda *

___ Escisión parcial # (especificar tipo, si es posible):_____

___ Lobectomía derecha

___ Lobectomía izquierda

___ Lobectomía derecha con istmectomía (hemitiroidectomía)

___ Lobectomía izquierda con istmectomía (hemitiroidectomía)

___ Lóbulo derecho con lobectomía parcial izquierda (tiroidectomía subtotal o casi total)

___ Lóbulo izquierdo con lobectomía parcial derecha (tiroidectomía subtotal o casi total)

___ Tiroidectomía total

* Algo menos que una lobectomía, incluida la escisión subesternal

Focalidad del tumor

___ Unifocal

___ Multifocal

___ No puede ser determinado

*Sitio del tumor (seleccione todos los que correspondan)

___ Lóbulo derecho

___ Lóbulo izquierdo

___ Istmo

___ Lóbulo piramidal

___ Otro (especificar):_____

Tamaño del tumor

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Dimensión más grande (centímetros):___ cm

+ Dimensiones adicionales (centímetros):___ x ___ cm

___ No se puede determinar (explicar):_____

Tipo histológico

Carcinomas papilares

___ Carcinoma papilar, clásico (usual, convencional)

___ Carcinoma papilar, variante folicular, encapsulado / bien delimitado, con invasión capsular tumoral

___ Carcinoma papilar, variante folicular, encapsulado / bien delimitado, no invasivo #

___ Carcinoma papilar, variante folicular, infiltrante

___ Carcinoma papilar, variante de células altas

___ Carcinoma papilar, variante cribiforme-morular

___ Carcinoma papilar, variante esclerosante difusa

___ Carcinoma papilar, otra variante (especificar):_____

___ Carcinoma papilar

+____ Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares (NFNIP)**

**Un subconjunto de tumores no invasivos aun en re-definición como NIFTP. Esta categoría no es abiertamente maligna; la presentación de informes es opcional y solo se informa el tamaño, la lateralidad y el estado de los márgenes.

Carcinomas foliculares

___ Carcinoma folicular, mínimamente invasivo

___ Carcinoma folicular, angioinvasivo encapsulado

___ Carcinoma folicular, ampliamente invasivo

___ Carcinoma folicular, mínimamente invasivo, oncocítico (célula de Hürthle)

___ Carcinoma folicular, angioinvasivo encapsulado, oncocítico (célula de Hürthle)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

___ Carcinoma folicular, ampliamente invasivo, oncocítico (célula de Hürthle)

___ Carcinoma folicular, mínimamente invasivo, otra variante (especifique):_____

___ Carcinoma folicular, angioinvasivo encapsulado, otra variante (especifique):_____

___ Carcinoma folicular, ampliamente invasivo, otra variante (especifique):_____

___ Carcinoma folicular

___ Carcinoma tiroideo poco diferenciado

___ Carcinoma indiferenciado (anaplásico), componente focal o secundario sin extensión extratiroidea

___ Carcinoma indiferenciado (anaplásico), componente principal

___ Carcinoma indiferenciado (anaplásico), no especificado de otra manera

___ Carcinoma medular

___ Carcinoma, tipo no puede ser determinado

___ Otro tipo histológico no incluido (especifique):_____

Márgenes

___ No se puede evaluar

___ No comprometido por carcinoma

+ Distancia del carcinoma invasivo desde el margen más cercano (milímetros): ___ mm

___ Comprometido por carcinoma

+ Sitio (s) de compromiso:_____

Angioinvasión (Invasión Vascular)

___ No identificado

___ Presente

+ Extensión:

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

+ ___ Focal (menos de 4 vasos)

+ ___ Extensivo (4 o más vasos)

___ No puede ser determinado

Invasión linfática

___ No identificado

___ Presente

___ No puede ser determinado

+ Velocidad mitótica

+ Velocidad mitótica: ____ por 2 mm2

Nota: Las mitosis se deben contar en 10 campos consecutivos de alta potencia (HPF por sus siglas en ingles) a 400x en la zona más activa mitóticamente. Para la mayoría de los microscopios, 10 HPF es aproximadamente equivalente a 2,5 mm2

+ Invasión perineural

+___ No identificado

+___ Presente

+___ No puede ser determinado

Extensión extratiroidea

___ No identificado

___ Presente

Extensión (requiere invasión tumoral clínica / macroscópica y microscópica):

___ Invadiendo solo músculos infrahioideos (es decir, pT3b)

___ Invadiendo los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente (es decir, pT4a)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

___ La invasión de la fascia prevertebral o el recubrimiento de la arteria carótida o los vasos mediastínicos (es decir, pT4b)

___ No puede ser determinado

Ganglios linfáticos regionales

___No hay ganglios linfáticos presentes o encontrados

Examen de ganglio linfático (requerido solo si los ganglios linfáticos están presentes en la muestra)

Número de ganglios linfáticos afectados: _____

___ El número no puede ser determinado (explicar):_____

Especifique niveles nodales (seleccione todos los aplicables) (solo se requiere si ganglios linfáticos están comprometidos)

___ Nivel VI - pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo/delfianos, peritiroideos (disección del compartimento central)

___ Nivel VII (ganglios linfáticos mediastínicos superiores)

___ Nivel I-V (disección lateral del cuello)

+ ___ Derecha

+ ___ Izquierda

___ Otro (especifique): _____

Número de ganglios linfáticos examinados: _____

___ El número no puede ser determinado (explicar):_____

Especificar niveles nodales (seleccionar todos los aplicables)

___ Nivel VI: pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo/delfianos, peritiroideos (disección del compartimento central)

___ Nivel VII (ganglios linfáticos mediastínicos superiores)

___ Nivel I-V (disección lateral del cuello)

+ ___ Derecha

+ ___ Izquierda

___ Otro (especifique): _____

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Metástasis de ganglio linfático (se requiere solo si hay compromiso de ganglios linfáticos)

Tamaño del depósito metastásico más grande (centímetros): ____ cm

Extensión extranodal (ENE)

___ No identificado

___ Presente

___ No puede ser determinado

Hallazgos patológicos adicionales:

____Adenoma

____ Hiperplasia nodular o difusa (Bocio)

____Tiroiditis (especificar tipo) _____

____ Alteraciones de glándulas paratiroides

Número _____

Ubicación _____

____ Hiperplasia de células

____ Otros (especificar): _____

Estudios adicionales:

Tipo y resultado de biomarcadores utilizados _____

Estadio patológico tumoral: TNM

____ pTX: No se puede establecer tumor primario.

____ pT0: No hay evidencia de tumor primario

____ pT1a: Tumor de 1 cm o menos en dimensión mayor, limitado a la glándula

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

____ pT1b: Tumor de más de 1 pero no más de 2 cm, limitado a la glándula

____ pT2 Tumor de más de 2 pero no más de 4 cm, limitado a la glándula

____ pT3a: Tumor de más de 4 cm limitado a la glándula.

____ pT3b: Extensión extraglandular invadiendo músculo estriado peritiroideo, (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, y omohioideo) con cualquier tamaño tumoral.

____ pT4a: Extensión extraglandular invadiendo tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente con cualquier tamaño tumoral.

____ pT4b: Extensión extraglandular invadiendo fascia prevertebral o encrucijada de la arteria carotidea o los vasos mediastinales, con cualquier tamaño tumoral.

____ pNX: Ganglios linfáticos regionales no pueden ser analizados.

____ pN0: No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos locoregionales.

____ pN1a: Metástasis en ganglios de nivel VI o VII uni o bilaterales.

____ pN1b: Metástasis en ganglios cervicales de nivel I, II, III, IV o V uni, bi o contralaterales o en ganglios retrofaríngeos.

____ pMX: No se puede identificar metástasis a distancia.

____ pM0: No hay evidencia de metástasis a distancia.

____ pM1: Presencia de metástasis a distancia (especificar sitio o sitios).

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 12. Características deseables de habitaciones para administración de ^{131}I.

Debido al nivel de radiación del paciente y las potenciales fuentes de contaminación, debe designarse una habitación apropiada para la internación con la finalidad de minimizar los riesgos
Debe colocarse la señalización correspondiente en la puerta de entrada a la habitación de internación que contenga los siguientes ítems: - Signo de radioactividad - Restricción de acceso a embarazadas y niños - Horario de visita y tiempo máximo permitido de permanencia - Uso de ropa de protección, disponible en la entrada de la habitación pero afuera de la misma. - Prohibición de retirar de la habitación cualquier tipo de objeto sin haber sido antes declarado libre de contaminación radiactiva
Las paredes deben ofrecer suficiente blindaje para las personas en áreas adyacentes, por ejemplo deben ser de concreto o recubiertas con plomo, si fuese necesario. El diseño de blindaje se adaptará a cada caso
Baño individual, con ducha, cuyo diseño debe ajustarse a los mismos principios mencionados anteriormente respecto de blindaje. Normalmente la mayor radioactividad estará en la orina pero puede haber algo en las materias fecales, especialmente si se ha administrado la dosis bajo forma de cápsula
Posibilidad de un monitoreo remoto del paciente
Contener dentro de la habitación, áreas de almacenamiento temporal de ropa de cama usada, resto de alimentos, etc. para ser monitorizadas antes de su remoción.
Disponer de un lugar fuera de la habitación para colocar la ropa de protección.
El confort del paciente no debe ser dejado de lado y debe ser provisto a través de medios para el entretenimiento.

Elaboración propia.

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 13. Instrucciones sobre la información que se debe brindar a pacientes recibiendo tratamiento con ^{131}I

Primer paso (información general)		
Presentarse ante el paciente como el médico tratante y explicar que está ahí para responder cualquier inquietud.	Informar el por qué las mujeres deben evitar el embarazo por cierto tiempo y/o la suspensión de la lactancia.	Indicar cuando un hombre puede considerar tener un hijo luego de la terapia con ^{131}I.
Segundo paso (preparaciones)		
Brindar paños húmedos o papel higiénico, guantes de manejo (para los cuidadores) y depósitos de desechos adecuados.	Indicar para el regreso a casa: puede manejar si se siente bien y si ha acudido con una embarazada debe mantener 1 metro de distancia (usar otro asiento en bus o el asiento de atrás en carro). Indicar cuándo y a donde puede hacer viajes que realmente son necesarios y cuando es seguro usar el transporte público.	Para el hogar: indicaciones claras si es que vive con una embarazada, como manejarse ante niños, aclaraciones sobre incontinencia, uso de equipos médicos (catéteres, ostomías) y su posibilidad de contaminación, probabilidad de mareo y vómitos, impedimento de regreso a casa (restricción de hoteles y moteles).
Tercer paso (temporalidad)		
Recomendar el número de días para: - Estar alejado a más de dos metros de familiares adultos, al menos durante 18 horas diarias. - Estar alejado a más de dos metros de mujeres embarazados y menores de 16 años; - Ausencia laboral o estudiantil y contacto con otras personas (espacios públicos, guarderías).		
Cuarto paso (posterapia)		
Para el hogar, informar el número de días para: dormir solo o en camas separadas a más de 2 metros, el uso de un dormitorio separado sería lo mejor no besar, no tener actividad sexual. Se debe planificar que los niños y mujeres embarazadas se queden con familiares o amigos. Al regresar al trabajo o escuela, las limitaciones de tiempo y distancia son similares al entrono familiar, con énfasis en la prevención de la exposición a mujeres embarazadas y niños. Movimientos intestinales auxiliares y uso de laxantes,	Para fuera del hogar, informar el número de días para: comer afuera, asistir a eventos públicos o concurridos, retorno al trabajo a actividades estudiantiles, cuidar a otras personas, donación de sangre, viajes especiales o largos. **Nota:** Se debe informar que aproximadamente por 3 meses el paciente puede activar detectores en fronteras, aeropuertos, estaciones (de buses o trenes), túneles, puentes, sitios de recolecta de basura, edificios e incluso en el lugar de trabajo. Es	Otras recomendaciones (especialmente cuando se comparte el baño): Desechar en inodoro papel y paños húmedos usados (así como curitas o cualquier ítem que haya tomado contacto con el cuerpo), jalar la cadena varias veces por cada uso del inodoro, lavado de manos después de usar el baño, lavado del lavabo después de cepillarse los dientes, evitar el uso compartido de artículos personales (afeitadoras, toallas, cepillos de dientes, cubiertos, vajillas), uso personal de alimentos y bebidas, evitar cocinar para otras personas (en caso de requerirlo procurar uso y desecho adecuado de guantes y mascarilla), duchas diarias (al

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

vaciamiento vesical continuo, cantidad limitada de líquidos, hombres realizar micción sentados, separar fundas de basura de ítems contaminados, no dormir con mascotas (las mismas normalmente no se afectan por el solo contacto).	recomendable por tanto, emitir una carta o tarjeta que describa la condición, el tratamiento del paciente y la posibilidad de activar detectores, junto a datos pertinentes del establecimiento de salud y del médico a cargo del paciente (teléfonos, contactos y direcciones).	menos dos días postratamiento), evitar vajilla desechable, lavado personal de vajilla, lavado separado de ropa (no es necesario otro cuidado especial), uso y desecho adecuado de guantes para personas que ayudan en la limpieza del hogar.
Identificación del paciente		
Es recomendable entregar una carta o tarjeta al paciente en donde se indique la fecha, el tipo y la cantidad de ^{131}I recibido, para que la misma sea identificada en caso de alguna emergencia médica, accidente o desastre.		

Se describen las instrucciones secuenciales que deben ser dadas al paciente por parte del médico tratante en caso de recibir tratamiento con ^{131}I, así como la necesidad de identificación adecuada en caso de situaciones especiales. **Traducido y modificado de**: The American Thyroid AssociationTask forcé on Radiodine Safety (2011).(561)

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 14. Recategorización de grupos de riesgo en función de la respuesta al tratamiento inicial

Tratamiento Inicial	Completa	Indeterminada	Bioquímica incompleta	Estructural incompleta
Tratamiento inicial con tiroidectomía total y ^{131}I	Tg suprimida <0.2 o Tg estimulada <1 AcTg indetectables Imagen (-)	Tg no estimulada detectable pero <1 Tg estimulada detectable pero <10, o AcTg estables o en descenso Pruebas de imagen inespecíficas RCT con captación en lecho tiroideo	Tg suprimida ≥1 o Tg estimulada ≥10, o Aumento de los niveles de AcTg Imagen (-)	Evidencia de enfermedad estructural o funcional independientemente de los niveles de Tg o AcTg
Tratamiento inicial solo con tiroidectomía total	Tg no estimulada <0.2 o Tg estimulada <2 AcTg indetectables Imagen (-)	Tg no estimulada 0.2 – 5, o Tg estimulada 2-10, o AcTg estables o en descenso, o Pruebas de imagen inespecíficas, o RCT con captación en lecho tiroideo	Tg no estimulada >5, o Tg estimulada ≥10, o Incremento de Tg en el tiempo con niveles similares de TSH o AcTg crecientes	Evidencia de enfermedad estructural o funcional independientemente de los niveles de Tg o AcTg
Tratamiento inicial solo con lobeistmectomía	Tg no estimulada estable <30 Imagen (-)	Pruebas de imagen inespecíficas, o AcTg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional	Tg no estimulada >30 Incremento de Tg en el tiempo con niveles similares de TSH o AcTg crecientes	Evidencia de enfermedad estructural o funcional independientemente de los niveles de Tg o AcTg

Adaptado de: Haugen, B. 2015. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Momesso D 2016. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. Jolanta Krajewska**2017.**Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

Anexo 15. Dispositivos médicos

Lista de dispositivos médicos esenciales		
Código CUDIM	**Nombre genérico**	**Especificaciones técnicas**
12-736	Agujas para extracción de sangre al vacío (toma múltiple)	Aguja de doble punta, de acero inoxidable, empaque individual plastificado, posee sello de seguridad. Estéril y descartable.
14-183	Tubos para extracción de sangre al vacío	Sellado al vacío, posee etiquetado de identificación de paciente, cierre hermético y doble tapón de seguridad. Estéril y descartable.
14-072	Torniquete	Banda elástica, medidas aproximadas 38 cm x 2.5 cm.
17-398	Reactivos/Kit para determinación de tiroglobulina	Inmunoanálisis. Determinación cuantitativa. Incluye controles y calibradores. Reactivos listos para usar. Características analíticas ha ser definidas por la unidad requirente. Compatible con el equipo existente en el establecimiento de salud o proporcionado por el proveedor. Debe incluir inserto**. Los establecimientos de salud a nivel nacional deberán realizar las adquisiciones de acuerdo a los lineamientos vigentes. **Inserto o Manual de Uso, para aquellos dispositivos médicos de uso humano que requieran de instrucciones detalladas para su buen uso o funcionamiento, mismo que incluya los aspectos descritos en la normativa legal vigente
19-111	Reactivos/Kit para determinación de tiroxina libre - T4L	Inmunoanálisis. Determinación cuantitativa. Incluye controles y calibradores. Reactivos listos para usar. Características analíticas ha ser definidas por la unidad requirente. Compatible con el equipo existente en el establecimiento de salud o proporcionado por el proveedor. Debe incluir inserto**. Los establecimientos de salud a nivel nacional deberán realizar las adquisiciones de acuerdo a los lineamientos vigentes. **Inserto o Manual de Uso, para aquellos dispositivos médicos de uso humano que requieran de instrucciones detalladas para su buen uso o funcionamiento, mismo que incluya los aspectos descritos en la normativa legal vigente
19-865	Reactivos/Kit para determinación de hormona estimulante tiroxina TSH	Inmunoanálisis. Determinación cuantitativa. Incluye controles y calibradores. Reactivos listos para usar. Características analíticas ha ser definidas por la unidad requirente. Compatible con el equipo existente en el establecimiento de salud o proporcionado por el proveedor. Debe incluir inserto**. Los establecimientos de salud a nivel nacional deberán realizar las adquisiciones de acuerdo a los lineamientos vigentes. **Inserto o Manual de Uso, para aquellos dispositivos médicos de uso humano que requieran de instrucciones detalladas para su buen uso o funcionamiento, mismo que incluya los aspectos descritos en la normativa legal vigente
12-734	Aguja para biopsia, 22 G – 27 G	De acero inoxidable quirúrgico, Luer Lock, estéril, descartable
13-940	Jeringa varias dimensiones	Polipropileno, con aguja desmontable con

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

		rosca, émbolo extremo distal de goma que no permita filtraciones, graduado cada ml, estéril, descartable
15-185	Portaobjetos con/sin banda mate al extremo	De vidrio, bordes cortados o esmerilados, medidas aproximadas: 26 x 76 mm, transparente, con/sin banda mate al extremo
	Equipos biomédicos	
	Ecógrafo, tomógrafo, electrocardiógrafo, monitor cardiorespiratorio, endoscopio	

	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Aprobado y solicitado	Med. Esteban Avilés	Dirección Nacional de Normatización	Director Subrogante	
Revisado	Mgs. Elsye Durán	Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	Directora	
	MPh. Ximena Raza	Dirección Nacional de Normatización	Coordinadora	
Elaborado	Md. Vickarlia Lopez	Dirección Nacional de Normatización	Especialista 1	

ES FIEL COPIA DEL DOCUMENTO QUE CONSTA EN EL ARCHIVO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE SECRETARÍA GENERAL, AL QUE ME REMITO EN CASO NECESARIO. LO CERTIFICO EN QUITO A, 28 NOV. 2019

GRACE REYES Y.
DIRECTOR(A) NACIONAL DE SECRETARÍA GENERAL
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

CORTE CONSTITUCIONAL DEL ECUADOR

REGISTRO OFICIAL

ÓRGANO DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR

El Registro Oficial basado en el artículo 227 de la Constitución de la República del Ecuador, en donde se establece que "la administración pública constituye un servicio a la colectividad que se rige por los principios de eficacia, eficiencia, calidad, jerarquía, desconcentración, descentralización, coordinación, participación, transparencia y evaluación"; ha procedido a crear la publicación denominada "Edición Jurídica", la misma que contiene los Recursos de Casación emitidos por las diferentes salas especializadas de la Corte Nacional de Justicia. Esta edición, se encuentra al alcance de toda la ciudadanía, de forma gratuita, en nuestra página web, accediendo al link "Edición Jurídica".