



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD “DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”
ESCUELA DE MEDICINA**

TÍTULO:

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MALIGNIDAD DE NÓDULOS
TIROIDEOS DE PACIENTES ADULTAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
TEODORO MALDONADO CARBO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA EL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR:

VANESSA PATRICIA SALAZAR CHOEZ

TUTOR:

YOLANDA CRISTINA VALDÉS RODRÍGUEZ, PhD

SAMBORONDÓN, 2021

Samborondón, 23 Septiembre del 2021

Doctor:
JUAN CARLOS ZEVALLOS
DECANO FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UEES

Estimado Dr. Zevallos:

En calidad de tutor de la alumna Vanessa Patricia Salazar Choez egresada de la carrera de Medicina, informo a usted que he realizado las tutorías de la tesis sobre el tema "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MALIGNIDAD DE NÓDULOS TIROIDEOS DE PACIENTES ADULTAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO". Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Informó a usted que he cumplido con las 19 horas establecidas en calidad de tutor asignado, para lo cual he firmado el documento de control de asesoría de tesis, detallando lo realizado con la alumna Vanessa Patricia Salazar Choez

Atentamente.



Yolanda Cristina Valdés Rodríguez, PhD
CI: 0960246122
Docente – tutor
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

A mis padres, que siempre han estado a mi lado desde el primer momento que ingresé a la facultad de medicina, que me han apoyado en los momentos buenos y malos. A mi papá Patricio Salazar, por los consejos acertados en su momento. A mi mamá Santa Choez, por su paciencia infinita y por siempre esperarme con los brazos abiertos después de las guardias. Ellos también forman parte de esta larga y sacrificada carrera. Sin ellos no sería la persona que soy ahora.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme permitido culminar mi carrera, por las bendiciones que me regala a diario y por haberme ayudado a salir adelante, en los momentos difíciles que tuve durante mi formación académica.

De igual forma, agradezco a la empresa SERQUIP y a quienes forman parte de la misma, por haberme dado el apoyo económico para esta carrera.

Agradezco de manera especial a mi familia, a mi tía Lourdes Pisco, mi tío Walter Salazar y mis primas Priscila y Gabriela Salazar, ya que siempre estuvieron presentes apoyándome con los mejores consejos en el largo camino de la carrera de medicina.

Así mismo, agradezco a mi tutora Dra. Yolanda Cristina Valdés Rodríguez que a pesar de la pandemia que hemos vivido, siempre estuvo disponible de forma virtual y personal para ayudarme a realizar este trabajo de titulación.

ÍNDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	7
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1.....	2
1.1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	2
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
1.3 JUSTIFICACIÓN	5
1.4 OBJETIVOS.....	7
1.5.1 OBJETIVO GENERAL.....	7
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
CAPÍTULO 2.....	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1 GLÁNDULA TIROIDES.....	7
2.2 NÓDULO TIROIDEO	8
2.2.1 EPIDEMIOLOGIA	9
2.2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10

2.2.5 DIAGNÓSTICO	11
2.3 CÁNCER DE TIROIDES.....	16
2.3.1 FACTORES DE RIESGO	16
2.3.2 ASPECTOS MOLECULARES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE CÁNCER DE TIROIDES	18
2.3.3 CLASIFICACIÓN	19
CAPÍTULO 3.....	20
METODOLOGÍA.....	20
3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	20
3.2 LOCALIZACIÓN.....	21
3.3 PERÍODO	21
3.4 UNIVERSO	21
3.5 MUESTRA	21
3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	21
3.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
3.8 ANÁLISIS DE DATOS.....	22
3.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	22
3.10 PRESUPUESTO	23
3.11 CRONOGRAMA.....	24
3.12 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	25
CAPÍTULO IV	27
4.1 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	27
4.2. DISCUSIÓN.....	33
CAPÍTULO V	36
5.1 CONCLUSIONES	36
5.2 RECOMENDACIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad de las pacientes con nódulos tiroideos	28
Tabla 2. Características clínicas de la muestra de estudio	29
Tabla 3. Valor de TSH	30
Tabla 4. Características ecográficas de los nódulos tiroideos	30
Tabla 5. Grado de Bethesda.....	31
Tabla 6. Asociación entre grupo de edad y grado de Bethesda	32
Tabla 7. Asociación entre APF cáncer y grado de Bethesda	32
Tabla 8. Asociación entre grado de Bethesda y el valor de TSH.....	33

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de lesiones citológicas de nódulos tiroideos basado en escala de Bethesda.....	27
---	----

RESUMEN

Introducción: Los nódulos tiroideos son lesiones tisulares protuberantes sólidas o líquidas, que se forman dentro de la tiroides, una pequeña glándula ubicada en la base del cuello, encima del esternón. Es importante indicar que, aunque la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, asintomáticos y estables, comprenden las lesiones histológicas más frecuentes en la historia clínica de un paciente, pero a través de los estudios ecográficos, citológicos e histopatológicos se puede obtener la caracterización subclínica de lesiones sugestivas de malignidad y así conocer su diagnóstico y posible tratamiento. **Objetivo:** Evaluar los factores de riesgo asociados a la malignidad de nódulos tiroideos, en pacientes adultas asistidas por el servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en el período de Enero a Junio 2019. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo transversal correlacional de enfoque mixto, a partir de la revisión de 132 historias clínicas de las pacientes femeninas con nódulo tiroideo asistidas por el servicio de endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo entre Enero y Junio del 2019. **Resultados:** Se detectó una prevalencia del 8% de lesiones citológicas malignas, una muestra caracterizada por mujeres en un 81,1% con 2 o más gestaciones, un 34,1% con glucosa ≥ 100 mg/dL, IMC entre 25.0 y 29.9 kg/m² en un 49,2% y un 34,8% tuvieron antecedentes patológico familiar de cáncer de tiroides. Se demostró una relación significativa entre las variables TSH y grado de Bethesda. Así mismo, los antecedentes patológicos familiares de cáncer de tiroides se correlacionaron con las lesiones citológicas malignas. **Conclusiones:** La lesión citológica tiroidea más frecuente que se encontró, fue la neoplasia benigna. No obstante, la lesión maligna ocupó el tercer puesto junto con la lesión folicular indeterminada. Se encontró una asociación significativa entre los nódulos de citología maligna con los niveles de TSH y con los antecedentes patológicos familiares de cáncer de tiroides.

Palabras claves: Nódulos tiroideos, TSH, Citología, Escala de Bethesda, Cáncer de tiroides

ABSTRACT

Introduction: Thyroid nodules are solid or liquid bulging tissue lesions that form inside the thyroid, a small gland located at the base of the neck, above the breastbone. It is important to indicate that although most thyroid nodules are benign, asymptomatic and stable, they comprise the most frequent histological lesions in the clinical history of a patient, but through ultrasound, cytological and histopathological studies, subclinical characterization of lesions suggestive of malignancy can be obtained and thus know the diagnosis and possible treatment. **Objective:** To evaluate the risk factors associated with thyroid nodule malignancy in adult patients assisted by the endocrinology department of Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January to June 2019. **Methodology:** A retrospective cross-sectional correlational descriptive study with a mixed approach was conducted, based on the review of 132 medical records of female patients with thyroid nodules assisted by the endocrinology service of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital between January and June 2019. **Results:** A prevalence of 8% of malignant cytological lesions were detected, a sample characterized by women in 81.1% with 2 or more pregnancies, 34.1% glucose ≥ 100 mg/dL, BMI between 25.0 and 29.9 kg/m² in 49.2% and 34.8% had a family pathological history of thyroid cancer. A significant relationship was demonstrated between the TSH and Bethesda grade. Similarly, family pathological history of thyroid cancer correlated with malignant cytological lesions. **Conclusions:** The most common thyroid cytological lesion found was benign neoplasia. However, the malignant lesion ranked third along with the indeterminate follicular lesion. A significant association was found between malignant cytology nodules with TSH levels and family pathological history of thyroid cancer.

Key words: Thyroid nodules, TSH, Cytology, Bethesda classification, Thyroid cancer

INTRODUCCIÓN

En la actualidad y con el avance tecnológico en el área de la medicina, se tiene al alcance todas las herramientas necesarias para conocer e identificar los factores de riesgo, diagnóstico e incluso tratamientos modernos para tratar ciertas enfermedades entre ellas distintas alteraciones fisiopatológicas de la glándula tiroides, siendo los nódulos tiroideos los de mayor prevalencia en la población general (1). Según la Asociación Americana de Tiroides, los nódulos tiroideos se definen como el crecimiento anormal de las células tiroideas, que forman un tumor dentro de la glándula tiroides (2), y que con el paso del tiempo podrían convertirse en tumores malignos aumentando la mortalidad de la población.

Para realizar la discriminación entre nódulos tiroideos benignos de los malignos, se requiere de una evaluación completa tomando en cuenta historia clínica, exámenes de laboratorio, imágenes y biopsia por punción y aspiración con aguja fina (PAAF) (3). No obstante, se han descrito diversos factores que podrían estar relacionados con la malignidad de nódulos tiroideos como edad, antecedentes patológicos familiares de cáncer de tiroides, exposición a radiación, características ecográficas determinadas, que podrían emplearse al momento de descartar cáncer de tiroides (4).

La detección de una tendencia hacia malignidad de un nódulo tiroideo se ha visto aumentada debido a la implementación de técnicas de imágenes (5). La importancia del reconocimiento de la prevalencia e incidencia de los nódulos tiroideos, yace en la estipulación de un nivel de significancia clínica (6). La prevalencia en la población general de los nódulos tiroideos es de 4-7% y de 50-70% detectados mediante la palpación y por estudio de ultrasonido respectivamente (7). En su gran mayoría los nódulos tiroideos presentes en los pacientes son benignos y sólo del 4-6.5% son malignos (8). Por otra parte, se ha estimado que, a la edad de 60 años en adelante, aproximadamente el 50% de la población general tendrá al menos un nódulo tiroideo lo que indica que es importante reconocerlo a tiempo (9).

CAPÍTULO 1

1.1 Antecedentes científicos

La tasa de incidencia de cáncer de tiroides en América Latina durante el año 2012 fue de 8,4 casos en mujeres por 100,000 habitantes. Enfermedad que se clasificó como el quinto tipo de cáncer más común en mujeres, con mayor incidencia en países de Brasil, Colombia, Costa Rica y Ecuador (10). Según un informe del Centro Internacional de Investigaciones del cáncer (IARC) Ecuador a nivel mundial, se encuentra ubicado en el quinto lugar de los países con mayor incidencia de carcinoma de tiroides en mujeres, en el mundo (11).

En el año 2018, un estudio realizado en la ciudad de Quito, tuvo como objetivo desarrollar un modelo de predicción, para diagnosticar la malignidad de los nódulos tiroideos mediante el uso de técnicas ecográficas, en las cuales se pudieron determinar las características de las diferentes lesiones tiroideas. En este estudio se evaluaron 429 nódulos tiroideos, de los cuales 103 fueron malignos, siendo valorados a través del modelo predictivo de malignidad llamado "ALPHA score", donde la presencia de una apariencia sólida, márgenes irregulares y microcalcificaciones por ultrasonido asignaba un puntaje de 2, mientras que, la existencia de hipoecogenicidad, ausencia de halo, diámetro $\geq 10\text{mm}$ y flujo central designaban un puntaje de 1 (12).

Los modelos predictores de malignidad, generalmente indican que un valor de TSH (hormona estimulante de la tiroides) $>2.5\text{ mUI/L}$ y la presencia de las características en el ultrasonido como microcalcificaciones, márgenes irregulares y la composición sólida del nódulo revelaban clínicamente la presencia de nódulos malignos. Con estos datos obtenidos, la presencia de hipoecogenicidad, microcalcificación, márgenes irregulares y vascularización intranodular, evidencian que son características importantes para determinar el riesgo de malignidad en los pacientes afectados (13).

En un meta análisis publicado en el año 2019 por Mannathazhathu, et al., (14), donde se incluyeron estudios caso-control y de cohorte sobre factores reproductivos de las

mujeres y el riesgo del desarrollo de cáncer tiroideo, se concluyó que el aumento de número de partos mayores o iguales a 2, abortos espontáneos y menopausia artificial estarían asociados con un aumento del desarrollo de cáncer tiroideo, mientras que el uso prolongado de anticonceptivos orales, proporcionaría efectos protectores contra el mismo.

En un meta análisis publicado en el año 2015, que incluyó estudios de cohorte y caso-control, se estimó el riesgo de cáncer papilar basado en factores menstruales, reproductivos y factores hormonales en mujeres. Las variables que se tomaron en cuenta fueron, edad de menarquia, paridad, edad del primer parto, estado menopáusico y lactancia materna. En conclusión, se sugiere que la edad tardía de menopausia, es un factor asociado al cáncer papilar de tiroides (15).

En otro estudio retrospectivo descrito por Zhang, et al., (16) se delimitaron como factores de riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos, los antecedentes familiares de cáncer de tiroides, el nivel elevado de TSH ≥ 1.25 uUI/ml, el mismo que fue asociado debido a que el TSH promueve la proliferación y crecimiento en células tiroideas benignas y malignas. Así mismo, las características del estudio realizado en ultrasonido como composición sólida, hipoecogenicidad, bordes irregulares, calcificación y nódulos linfáticos cervicales inflamados estuvieron relacionados a la patología mencionada.

En el 2018 se publicó un estudio retrospectivo realizado en China, donde se analizaron 2,984 pacientes quienes fueron sometidos a cirugía tiroidea, el objetivo principal fue analizar los diferentes factores clínicos, de laboratorio y características del estudio ecográficas para establecer un modelo predictivo y determinar malignidad en nódulos tiroideos. En este estudio se demostró como resultado que la edad promedio de pacientes con nódulos malignos fue 43.5 ± 11.6 años, tamaño del nódulo 1.96 ± 1.16 cm, valor medio de TSH 1.63 mIU/L. En cuanto a las características del ultrasonido se observaron márgenes irregulares en el 38.7% de los casos, estructura sólida en el 75.8%, hipoecogenicidad en el 68.5%, microcalcificación en el 48.5%. Con los datos descritos, se concluyó que los pacientes de menor edad, TSH elevada,

hipoecogenicidad, microcalcificación y márgenes irregulares en el ultrasonido; contaban con características importantes para determinar riesgo de malignidad tiroidea (17).

Para el estudio de lesiones histológicas tiroideas, la técnica estándar de oro empleada es la PAAF (18), y los resultados visualizados pueden ser clasificados a través de la escala de Bethesda, un patrón de reporte que tiene valor predictivo en la estimación de riesgo de malignidad, mostrando alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. De acuerdo a un estudio en donde se utilizó la escala antes descrita y cuya finalidad fue realizar un análisis sobre el empleo, para confirmar malignidad es decir verificar las categorías V y VI en la escala de Bethesda, se obtuvo una especificidad de 97.6% y una sensibilidad de 98.6% (19).

1.2 Planteamiento del problema

El manejo de la enfermedad tiroidea nodular, es un problema de salud pública importante debido a las dificultades y complicaciones que genera, siendo una patología de alta incidencia con un riesgo significativo de neoplasia maligna que genera como consecuencia, un aumento de mortalidad en los pacientes diagnosticados.

A nivel mundial, el cáncer de tiroides cuenta con una incidencia entre 0,5 y 0,9 sobre 100,000 habitantes por año, además se destaca la frecuencia, siendo dos veces más en mujeres que en hombres. Según IARC, en el año 2020 el número de nuevos casos y nuevas muertes por cáncer de tiroides fue del 586,202 y 43,646 respectivamente (20). En Guayaquil, se ha registrado un incremento de mortalidad por cáncer de tiroides, solo en el 2018 se estimó 0,46 decesos por 100.000 habitantes (21). Según informes del GLOBOCAN, la incidencia global de nuevos casos de cáncer de tiroides en el 2018 fue de 436,344 (5,1%) y en Ecuador fue de 1,373 (9%) casos en la población femenina (22).

En base a las estadísticas del hospital SOLCA (Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador) de Guayaquil, la incidencia del cáncer de tiroides en mujeres entre 2014 y 2018 se ubicó en el tercer lugar con un 12,4%, siendo el cáncer de mama y de cérvix los de mayor incidencia (23). A nivel local, el Ministerio de Salud Pública (MSP) presentó en un informe la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides, que fue 0,7 por 10,000 mujeres. En contraste, el cáncer de tiroides en hombres se presenta en 1 de cada 10 mujeres (24).

Debido a los diversos factores que pueden determinar la posibilidad de malignidad de los nódulos tiroideos, es de gran importancia el estudio, descripción y asociación de los mismos. De esta manera, se podrá decidir cuáles son los pacientes con nódulos tiroideos que requieren de una priorización de atención, en cuanto a la realización de un diagnóstico exhaustivo y posibles intervenciones futuras junto a un adecuado tratamiento.

Así mismo, los pacientes con nódulos tiroideos que no presenten factores asociados a malignidad, no deberían continuar siendo sometidos a exámenes o cirugías que puedan conllevar a una posterior complicación. No obstante, dichos pacientes deberán seguir un debido control por parte del médico especialista, el cual determinará la respectiva acción a seguir (25).

1.2 Pregunta de investigación

¿Qué factores de riesgo mostraron mayor asociación a la malignidad de los nódulos tiroideos en mujeres adultas asistidas por el servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo?

1.3 Justificación

En el 2020 en cuanto a incidencia, el cáncer de tiroides ocupó el puesto número nueve con 586,000 casos a nivel mundial. La tasa de incidencia global en mujeres es del

10,1 por 100,000, siendo tres veces mayor que en hombres (20). En Ecuador la incidencia de cáncer de tiroides anual varía desde 3 en 2001, hasta 22 en 2016 por 100,000 habitantes, a nivel de cantones, Riobamba encabeza la lista con 435 casos por 100,000 personas; Así mismo, la tasa de mortalidad, fue del 0,95 por 100,000 en mujeres mientras, que en hombres se presentó 0,36 por 100,00 individuos (26).

Debido a la alta incidencia del cáncer de tiroides a nivel mundial, a nivel nacional y local; es de gran importancia la investigación de características asociadas a la malignidad de la patología mencionada.

El desarrollo de cáncer de tiroides está relacionado, con el antecedente del padecimiento de nódulos tiroideos, los cuales pueden iniciar con una histología benigna y debido a la influencia de distintos factores, pueden transformarse en malignos. De este modo, en cuanto a incidencia y prevalencia de los nódulos tiroideos en la población de mujeres adultas es elevada (27), por lo cual la identificación, estudio y análisis es destacable, con la finalidad de realizar un diagnóstico oportuno y preciso para otorgar a los pacientes una priorización según la gravedad del cuadro clínico (23).

El Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, lugar escogido como objeto de investigación, es una unidad hospitalaria que cuenta con todos los recursos necesarios para realizar las diferentes pruebas como ecografías, citologías entre otros estudios, requeridos en la investigación de la patología en estudio. Al mismo tiempo, debido a la afluencia de pacientes que provienen de diferentes provincias del país que son atendidos en la unidad, existe un margen aceptable, para realizar este tipo de análisis en lo que respecta a diagnóstico de nódulos tiroideos.

El MSP dentro de su línea de prioridades de investigación de la salud reconoce a las neoplasias dentro del puesto número 4 y a las patologías endocrinas dentro del puesto 14. La UEES (Universidad de Especialidades Espíritu Santo) la designa en el puesto número 1 del subgrupo de salud pública debido a que considera que es una

línea de investigación que genera nuevos conocimientos y promueve a la búsqueda de soluciones para los problemas de salud a los que se enfrenta la población del país.

1.4 Objetivos

1.5.1 Objetivo General

Evaluar los factores de riesgo asociados a la malignidad de nódulos tiroideos en pacientes adultas asistidas por el servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo período de Enero a Junio 2019.

1.5.2 Objetivos Específicos

- Estimar la prevalencia de nódulos tiroideos malignos en pacientes asistidas por el área de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- Describir las características clínicas y citopatológicas de los nódulos tiroideos de las pacientes estudiadas.
- Valorar la relación de asociación entre la clínica de las pacientes con el grado de malignidad de los nódulos tiroideos.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 Glándula Tiroides

La glándula tiroides es una glándula impar, simétrica que pesa aproximadamente 20 gramos, se encuentra ubicada en la región central del cuello, anterior a la tráquea y laringe. Consta de 2 lóbulos, uno derecho y otro izquierdo ambos lóbulos se unen por una estructura llamada istmo transversal, cada lóbulo cuenta con 3 polos: superior, medio e inferior. Normalmente el tamaño de la glándula tiroides es mayor en los niños en comparación con los adultos, pero al llegar a una edad adulta, esta disminuye de tamaño y alcanza una medida que varía dependiendo del sexo entre 4 – 6 cm. La vascularización está dada por 4 arterias, 2 arterias tiroideas superiores y 2 arterias tiroideas inferiores (28).

En la tiroides se secretan dos tipos de hormonas principales la T3 (Triyodotironina) y T4 (Tiroxina), proceso el cual es llevado a cabo por el eje hipotálamo-hipofisario. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH por sus siglas en inglés), lo cual induce a que la adenohipófisis libere TSH, induciendo a la glándula tiroides a la liberación de T3 y T4 a la circulación. La TSH es la encargada de regular la cantidad de hormonas tiroideas que se liberan; por tal motivo, cuando hay niveles indetectables en la sangre, la TSH se secreta en mayor cantidad para producir hormonas tiroideas. Entre las funciones principales de las hormonas tiroideas están, la intervención en el desarrollo del sistema nervioso central de los niños y el control del metabolismo en los adultos (29).

2.2 Nódulo Tiroideo

El nódulo tiroideo es una tumoración que se desarrolla en el interior de la glándula tiroides debido al crecimiento anormal focalizado único o múltiple de las células tiroideas, este posee características diferentes al resto del parénquima glandular (2). Es una enfermedad frecuente en la población, aunque la mayoría son benignos existen factores de riesgos que desencadenan el cáncer de tiroides (9). Puede inducir

a la presentación de manifestaciones clínicas cuando existe un aumento del tamaño, lo cual induce a una compresión de estructuras anatómicas adyacentes ocasionando sintomatología en los pacientes.

2.2.1 Epidemiología

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general es de 4-7% por palpación y de 19-67% por medio de ultrasonido (7). Es más frecuente que se presente en mujeres, en personas de edad avanzada, personas que presentan déficit o baja ingesta de yodo y personas expuestas a radiación de cabeza y cuello. En Ecuador el cáncer de tiroides ocupa el tercer puesto seguido del cáncer de mama y cérvix, con una incidencia de 23,5 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0,41 por 100,000 habitantes.

Según la Sociedad Americana de cáncer (ACS por sus siglas en ingles) en el 2020 se diagnosticaron aproximadamente 52,890 casos nuevos de cáncer de tiroides, de los cuales 40,170 se presentaron en mujeres y 12,720 en hombres. Por lo tanto, se estima que alrededor de 2,180 personas morirían por cáncer de tiroides, 1,140 mujeres y 1,040 hombres (30).

2.2.2 Etiología

La clasificación etiológica de los nódulos tiroideos es:

Tabla 1. Causas de nódulos tiroideos

Nódulos Benignos	Nódulos Malignos
<ul style="list-style-type: none">● Tiroiditis de Hashimoto● Quistes (simple o hemorrágico)	<ul style="list-style-type: none">● Carcinoma folicular● Carcinoma papilar● Carcinoma medular● Carcinoma anaplásico

<ul style="list-style-type: none"> ● Adenomas foliculares (macrofoliculares o microfoliculares) ● Agenesia lobular unilateral ● Adenomas de las células de Hürthle 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carcinoma metastásico ● Linfoma tiroideo
---	---

Fuente: Tomado de (31).

2.2.3 Fisiopatología

La fisiopatología de los nódulos tiroideos depende de varios factores que inducen al crecimiento de la glándula tiroides. Entre los principales factores se encuentran factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulínico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, transferrina e inhibidor de crecimiento. Se considera que los factores inmunológicos, como inmunoglobulinas contra el receptor tiroideo TSH, pueden o no influenciar en el crecimiento y función de la tiroides. Además, de los estimulantes de crecimiento como son el péptido intestinal inhibitorio, factor de crecimiento insulínico y factores inhibidores del crecimiento como somatostatina.

2.2.4 Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con nódulos tiroideos usualmente no presentan síntomas, es decir pueden cursar con nódulos tiroideos y estar asintomáticos. Sin embargo, se han identificado casos en los cuales los pacientes presentan síntomas, tales como disfagia, disnea, sensación de asfixia, disfonía, dolor y palpación de masa agrandada en cuello a nivel de la glándula.

Cabe recalcar, que la presencia de nódulos tiroideos puede estar asociado a sintomatología característica de hipertiroidismo como intolerancia al calor, temblor de extremidades, hiperhidrosis, palpitaciones, ansiedad, alteraciones del sueño, pérdida

de peso a pesar de tener apetito aumentado, disnea, entre otros (32). Así mismo, pueden presentarse síntomas similares de hipotiroidismo tales como fatiga, intolerancia al frío, aumento de peso, mialgia, constipación, piel seca y en el caso de mujeres irregularidades del ciclo menstrual.

2.2.5 Diagnóstico

Los nódulos tiroideos pueden ser diagnosticados por palpación en un 4-7%, por ultrasonido en un 19-67% en la población general (7). Para realizar un correcto diagnóstico se deben utilizar los diferentes instrumentos médicos posibles.

2.2.5.1 Historia Clínica y Examen Físico

La evaluación clínica empieza desde la primera visita al servicio e incluye una anamnesis detallada del paciente, examen físico, pruebas bioquímicas y pruebas complementarias como imágenes. En cuanto a la exploración física una correcta palpación de la glándula tiroides debe ser realizada, ya que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas y en consultas de rutina se efectúa el diagnóstico de nódulo tiroideo por medio de la palpación o en algunas ocasiones los pacientes pueden diagnosticarse por una auto palpación. En el caso de realizar un diagnóstico por primera vez se sugiere evaluar más a fondo para descartar malignidad del nódulo tiroideo (33).

En la historia clínica es importante describir las características físicas del nódulo tiroideo, tales como el crecimiento lento o rápido de la masa, localización, tamaño, consistencia, presencia de adenopatías cervicales y síntomas que acompaña o si no hay síntomas. El crecimiento rápido de una masa en la tiroides de consistencia dura, firme y la presencia de adenopatías cervicales, son características de malignidad por lo cual se sugiere continuar con evaluaciones posteriores (34). Se debe realizar un interrogatorio donde se incluyan preguntas sobre antecedentes personales de exposición a radiación de cabeza y cuello, antecedentes familiares de nódulos

tiroideos benignos, enfermedades tiroideas malignas, cáncer de tiroides, enfermedad de Cowden, síndrome de Garner, poliposis familiar. La mayoría son enfermedades que se presentan con una baja frecuencia, pero se han asociado a los nódulos tiroideos (35).

2.2.5.2 Marcadores Serológicos

La determinación de rutina de la TSH se debe efectuar en los pacientes con nódulos tiroideos. El nivel elevado de TSH se ha relacionado con cáncer de tiroides a través de diversos estudios que determinan que la presencia de un nivel de TSH mayor del valor normal está relacionado con estadios avanzados y carácter agresivo del cáncer, pero es importante excluir hipotiroidismo. En pacientes con TSH baja se propone ejecutar una gammagrafía, una técnica de imagen la cual definirá la funcionalidad del nódulo. Si el nódulo es hiperfuncionante, no se requieren más pruebas especialmente citológicas ya que la mayoría de los nódulos calientes son benignos, se recomienda descartar hipertiroidismo. Por otra parte, si el nódulo no es funcionante, el siguiente paso aconsejable es realizar una PAAF (31).

2.2.5.3 Ultrasonido

El ultrasonido es un examen fundamental en el diagnóstico de nódulo tiroideo, es un método no invasivo, de bajo costo y se emplea en la detección y evaluación debido a la alta sensibilidad que posee. Con el ultrasonido se puede visualizar características del parénquima tiroideo, medir el tamaño exacto, e identificar si hay infiltración a otros órganos o tejidos. No obstante, el ultrasonido, no debe ser implementado como una técnica para reemplazar el examen físico inicial, y no se debe realizar como examen de rutina en pacientes sanos sin historial de alteración de la glándula tiroidea.

El ultrasonido debe realizarse en todos los pacientes en quienes se sospecha de nódulo tiroideo o bocio nodular en el examen físico o nódulos encontrados incidentalmente en exámenes imagenológicos como resonancia magnética nuclear

(RMN), tomografía computarizada (TAC) o tomografía por emisión de positrones (PET scan). Entre otras indicaciones para llevar a cabo el ultrasonido son pacientes con nódulo palpable, con un nódulo solitario o con bocio multinodular, con antecedentes familiares de cáncer de tiroides, exposición a radiación de cabeza y cuello en la niñez o adolescencia, presencia de adenopatías cervicales en el examen físico (31).

El diagnóstico por ultrasonido ha permitido establecer diversos criterios como factores de riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos, como invasión del parénquima tiroideo, presencia de microcalcificaciones, hipoecogenicidad, márgenes irregulares, aumento de la vascularización nodular, nódulo más alto que ancho, presencia de adenopatías cervicales anormales. No obstante, los criterios en un ultrasonido no son suficientes para categorizar el nivel de malignidad debido a la baja especificidad (36).

En base a los siguientes criterios ecográficos del nódulo tiroideo, el Colegio Americano de Radiología (ACR por sus siglas en inglés) ha establecido una clasificación llamada Sistema de Reporte y Datos de Imágenes de Tiroides (TI-RADS por sus siglas en inglés), la cual se emplea para determinar que nódulo tiroideo tiene alta sospecha de malignidad y requiere ser puncionado con la posterior realización de un estudio histopatológico. (37).

Composición

- Quístico o completamente quístico
- Espongiforme
- Mixto quístico y sólido
- Sólido o completamente sólido

Ecogenicidad

- Anecogénico
- Hiperecogénico o isoecogénico
- Muy hipoecogénico

Forma

- Más ancho que alto
- Más alto que ancho

Márgenes

- Lisos
- Bien definidos
- Irregulares o lobulados
- Con extensión extra tiroidea

Focos ecogénicos

- Ninguno o grandes artefactos en forma de cola de cometa
- Macrocalcificaciones
- Calcificaciones periféricas
- Focos ecogénicos punteados

2.2.5.4 Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La PAAF es el estándar de oro para el diagnóstico de nódulo tiroideo, es el examen más seguro, fiable y rentable que se utiliza, puede ser empleado en conjunto con un ultrasonido en el screening de nódulos tiroideos. La importancia de la utilidad de la PAAF se destaca en la identificación y categorización del grado de malignidad basado en la citología del nódulo tiroideo, con una sensibilidad de 98,6% y especificidad del 97,6%.

La PAAF no debe ser usada en todos los pacientes, sino solo en nódulos tiroideos que miden ≥ 1 cm, hipoecogénicos, sólidos o que tienen márgenes irregulares, microcalcificaciones, cuya forma sea más alto que ancho y que tenga calcificación en forma de anillo. De igual forma, solo deben ser puncionados los nódulos ≤ 1 cm cuando existen antecedentes familiares de cáncer de tiroides, síndromes asociados con el cáncer de tiroides, exposición a radiación de cabeza o cuello (8).

Por otra parte, los nódulos que no requieren de una PAAF son los nódulos sólidos ≥ 1 cm sin factores clínicos de riesgo en el paciente, nódulos isoecogénicos o hiperecogénicos, quistes puros y nódulos espongiiformes < 2 cm (38). En pacientes con nódulos menores del centímetro pueden ser observados, incluyendo a pacientes

> 60 años con nódulos con márgenes regulares, bien definidos y un anillo > 2 mm de parénquima normal de la glándula tiroides.

En el caso de los pacientes que no presenten criterios para realizar una PAAF deben ser monitoreados. La frecuencia del monitoreo depende de las características que el nódulo tiroideo presente en el ultrasonido. Se recomienda realizar un ultrasonido periódico inicial de 6 a 12 meses en pacientes con nódulos menores del centímetro que tengan características sospechosas, de 12 a 2 meses para nódulos con sospecha baja o media en el ultrasonido y de 2 a 3 años en nódulos de muy bajo riesgo (39).

Cabe recalcar que, para la determinación de la presencia de malignidad del tejido tiroideo, existe una herramienta que categoriza en estadios el grado de malignidad. La escala de Bethesda, es una clasificación que se realiza en base a la citología del nódulo tiroideo según los resultados obtenidos de la PAAF (40).

Tabla 4. Sistema de Bethesda

Sistema de Bethesda de informe citopatológico		
Categoría diagnóstica	Riesgo de cáncer %	Conducta
I. Muestra insuficiente		Repetir PAAF bajo control ultrasonido
II. Resultado benigno	0 – 3	Seguimiento clínico
III. Lesión folicular indeterminada	10 – 30	Repetir PAAF
IV. Neoplasia folicular o probable neoplasia folicular	25 – 40	Lobectomía quirúrgica
V. Diagnóstico presuntivo de cáncer	50 – 75	Tiroidectomía casi total o lobectomía
VI. Resultado maligno	97 – 99	Tiroidectomía casi total

Fuente: Tomado de (40).

2.2.5.5 Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Usualmente el estudio de PET scan se utiliza en conjunto con F 18-fluorodesoxiglucosa (FDG PET) para la evaluación y seguimiento de enfermedades oncológicas. La aplicación de dicha herramienta de estudio se ha planteado en la valoración de nódulos tiroideos. Sin embargo, el empleo de FDG PET con respecto a los nódulos tiroideos no debe ser empleado de manera rutinaria, pero en el caso de realizar dicho examen y ser positivo, se debe tener en cuenta la presencia de malignidad que puede manifestarse en los nódulos (41).

2.3 Cáncer de Tiroides

Se define como cáncer de tiroides a una neoplasia maligna que inicia en las células de la glándula tiroides. Las causas específicas del cáncer de tiroides no se reconocen, pero se han estudiado diversos factores que inducen al desarrollo.

2.3.1 Factores de Riesgo

A pesar que el empleo de pruebas de diagnóstico por imágenes como la ecografía ha aumentado la detección temprana de nódulos tiroideos, el cáncer de tiroides ocupa un puesto importante, ya que se encuentra entre los primeros 10 tipos de cáncer más frecuentes. Es por ello, que, aunque se realice una detección y tratamiento temprano del cáncer, la existencia de diferentes factores de riesgo en algunos pacientes estaría asociado al desarrollo de cáncer de tiroides.

Se ha descrito una asociación entre exposición a radiación y cáncer de tiroides. Las dos características importantes para determinar si la radiación podría generar efectos cancerígenos son la edad y el nivel de radiación recibido. Una dosis media entre 0.05 y 0.1 Gray de radiación recibido durante el periodo de infancia es considerado significativo para cáncer de tiroides (42). En un análisis de 12 estudios, los pacientes expuestos a radiación externa antes de los 4 años de edad mostraron un riesgo cinco veces mayor por cantidad de Gray de desarrollar cáncer de tiroides en comparación con los pacientes de edades entre 10 y 14 años (43).

Así como la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado, también se ha incrementado la tendencia de obesidad, en un meta análisis de 21 estudios observacionales se encontró una asociación elevada entre obesidad y cáncer papilar de tiroides (44). La relación entre ambas patologías se cree que esta dada principalmente porque en la obesidad se presenta el trastorno metabólico de resistencia a la insulina, la misma puede desencadenar un crecimiento del tumor en la tiroides; la insulina se une de forma directa a los receptores de insulina o por su parte estimula el factor de crecimiento insulínico, estrógenos entre otras hormonas como la TSH, llevando a una proliferación de células cancerosas en la tiroides (45).

En otro análisis en conjunto de 5 estudios prospectivos de cohorte se examinó la asociación entre IMC (índice de masa corporal) y riesgo de cáncer de tiroides; se determinó que el riesgo de cáncer de tiroides fue mayor con el aumento del IMC. Los pacientes con un $IMC \geq 30$ kg/m² mostraron una asociación significativamente positiva a cáncer de tiroides, en hombres la asociación se presentó en 2 de 4 cohortes mientras que en mujeres fue en 4 de 4 cohortes. Por lo tanto, el análisis sugiere que la obesidad durante cualquier etapa de la edad adulta puede predisponer a los individuos al cáncer de tiroides y que la obesidad puede tener propiedades tanto de iniciador del tumor como de promotor (46).

La diabetes tipo II es un problema de salud de gran incidencia a nivel mundial, por ello se han realizado diferentes estudios con la finalidad de comprobar la existencia de una asociación con el cáncer de tiroides. En un meta análisis se analizaron 14 estudios de cohorte y 3 de caso-control, donde se concluyó que en comparación de pacientes sin diabetes mellitus, los pacientes con diabetes mellitus tenían un riesgo de 1.34 veces mayor para cáncer de tiroides (47).

Debido a la mayor incidencia de cáncer de tiroides en mujeres que en hombres, se ha descrito la posible asociación entre factores hormonales y una predisposición al cáncer de tiroides. En un meta análisis donde se tomaron en cuenta 23 estudios, se reportó la existencia de una relación positiva entre el riesgo de cáncer de tiroides y mujeres multíparas en contraste con las nulíparas; así mismos, un número de partos

mayor a 2 se relacionó con el cáncer. Es destacable, que durante el embarazo los niveles de estrógenos se elevan lo cual influye en la proliferación y en el aumento de la adherencia, migración e invasión de las células tiroideas malignas (48).

En carcinomas papilares de tiroides la expresión del receptor de estrógeno alfa se encontraba de manera predominante, esto indicaría que una expresión más alta del receptor de estrógeno alfa podría aumentar la proliferación de células tiroideas mientras que una presentación alta del receptor beta de estrógeno promovería a una apoptosis de células tiroideas (49).

Así mismo, en otro estudio los niveles de estrógenos se encontraron elevados en sueros de pacientes con carcinoma papilar de tiroides, el estrógeno promueve la proliferación y crecimiento de células malignas a través del receptor de estrógeno alfa. No obstante, factores como el uso prolongado de anticonceptivos orales y el uso de terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas no se han asociado a la malignidad de la glándula tiroidea (50).

En un estudio prospectivo el cual se llevó a cabo durante tres años, y tuvo como objetivo la validación de criterios ecográficos de nódulos malignos que se mostraban en una PAAF. Se estudiaron 1467 pacientes, donde el 89.9% fueron mujeres, y se concluyó que entre los datos ecográficos que se relacionaban con malignidad se encontraban hipoecogenicidad, microcalcificaciones y aumento de la vascularidad intranodular; con una sensibilidad 86.4% y especificidad de 89.4% (51).

2.3.2 Aspectos moleculares implicados en el desarrollo de cáncer de tiroides

En el cáncer de tiroides a nivel molecular se ha identificado la afectación de 2 genes principales BRAF y RAS. Aproximadamente en el 80% de casos de carcinoma papilar de tiroides se han encontrado mutaciones de los genes mencionados. Al verse modificado los genes principales habrá una alteración del sistema de señalización intracelular de proteínas que activa a las quinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAPK por sus siglas en ingles), lo cual inducirá a una afectación de las

vías metabólicas que influirá en procesos celulares de expansión, diferenciación y apoptosis. Con la afectación del sistema de señalización intracelular de proteínas y a la vez de la cascada de las MAPK, las células cancerosas obtendrán diferentes capacidades como evadir la apoptosis, independizarse de las señales de proliferación, insensibilizarse a las señales de antiproliferación, adquirir un potencial ilimitado de replicación e invadir y producir metástasis a otros tejidos y producir angiogénesis (52).

2.3.3 Clasificación

El cáncer de tiroides se clasifica según su histología en:

Diferenciado

- Carcinoma papilar (85%)
- Carcinoma folicular (12%)
- Carcinoma medular

No diferenciado

- Carcinoma anaplásico (<3%) (53)

El carcinoma papilar es el tipo de cáncer de tiroides de células foliculares que se presenta con mayor frecuencia a diferencia de los otros tipos. Usualmente la mayoría de los casos presentan buen pronóstico, ya que es de lento crecimiento por lo cual se puede realizar un tratamiento adecuado. En cuanto al tratamiento, se sugiere en base al estadio TNM (Tumor, Nódulo y Metástasis) en el que se encuentre la tumoración maligna, la tiroidectomía se emplea en etapas iniciales del tumor, mientras que el tratamiento con yodo radioactivo se suele utilizar para etapas más avanzadas donde se detecta metástasis (54).

Se recomienda realizar un ultrasonido preoperatorio para evaluar los nódulos linfáticos cervicales para decidir el procedimiento quirúrgico adecuado como una lobectomía. Solo cuando está presente una afectación de un nódulo tiroideo y su

tamaño es ≤ 1 cm, a diferencia que la tiroidectomía es empleada en el caso de que el tamaño del nódulo tiroideo sea ≥ 4 cm (55).

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

3.1 Diseño de Investigación

La metodología utilizada corresponde a un estudio descriptivo retrospectivo correlacional transversal de enfoque mixto, basado en los factores de riesgo asociados a malignidad de nódulos tiroideos, en pacientes asistidos por el servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Enero a Junio 2019.

3.2 Localización

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Endocrinología del Hospital de especialidades del IESS (Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social) Teodoro Maldonado Carbo.

3.3 Período

Se trabajó con mujeres adultas que asistieron a consulta externa del servicio de Endocrinología desde Enero a Junio del año 2019.

3.4 Universo

El universo fue de 200 mujeres adultas, con nódulo tiroideo atendidas por el servicio de Endocrinología en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

3.5 Muestra

La muestra consta de 132 pacientes femeninas con nódulos tiroideos, que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.6 Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años
- Pacientes con citología de nódulo tiroideo
- Pacientes con exámenes TSH
- Pacientes con ecografía tiroidea

3.7 Criterios de Exclusión

- Pacientes con otro tipo de cáncer
- Pacientes sometidos a terapia farmacológica tiroidea

- Pacientes con intervenciones quirúrgicas previa de tiroides

3.8 Análisis de datos

La recolección de datos de la muestra de estudio se obtuvo a través del sistema AS400 (MIS) del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, a partir de la revisión de las historias clínicas, específicamente usando la información de las variables requeridas como edad, antecedentes patológicos familiares, número de partos, IMC, reportes ecográficos y de PAAF.

Los datos recolectados fueron registrados en una base de datos de Microsoft Excel y fueron procesados con el Software estadístico SPSS, donde se aplicaron los métodos estadísticos de frecuencia, distribución y asociación.

3.9 Aspectos éticos y legales

La investigación se realizó con previa aprobación del tema de tesis por el consejo estudiantil de la UEES. Posteriormente se procedió al envío de un documento al director, jefe de área de endocrinología y coordinación general de investigación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en cual se describió el tema y objetivo de la tesis para la posterior realización de la recolección de datos.

Cabe recalcar, que se cumplieron con los 3 criterios de omisión del consentimiento informado indicados en la pauta 12 por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) con relación a los datos clínicos previamente recolectados, donde se indica que la investigación no sería factible sin la dispensa, la investigación posee un alto valor social, la investigación no representa un riesgo para el participante o el grupo al cual pertenece.

Los datos de las historias clínicas provista por dicha entidad médica fueron manejados con la debida confidencialidad, respetando las normas respectivas. Los datos que se tomaron en cuenta para el desarrollo de la investigación solo fueron los necesarios

en base a cumplir los objetivos propuestos, los demás datos de las historias clínicas no se tomaron en cuenta. Debido al tipo de estudio de la investigación, y la indicación de la pauta 12, no se requirió de una solicitud de un consentimiento informado firmado por los pacientes.

3.10 Presupuesto

CAN.	DESCRIPCIÓN	PRECIO U.	PRECIO TOTAL
RECURSOS HUMANOS			
	Asesoría de tutor de tesis		
	Pacientes de endocrinología de consulta externa dentro de la muestra		
	Personal médico y administrativo del Hospital		
RECURSOS MATERIALES			
2	Cuaderno	\$1.50	\$3.00
50	Impresiones	\$0.10	\$5.00
3	Plumas	\$0.30	\$0.90
2	Paquete de hojas	\$4.00	\$8.00
RECURSOS DIDÁCTICOS			
50	Artículos académicos	\$60.00	\$3.000
10	Libros	\$100.00	\$1.000
12	Internet	\$50	\$600
	Acceso a base de datos		
1	Programa estadístico	\$100	\$100
	SUBTOTAL		4.716,9
	TOTAL		5.282,9

3.11 Cronograma

ACTIVIDADES	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC
	AÑO 2020											
Taller de elaboración de tesis												
Elaboración del perfil del trabajo de titulación												
Recepción del perfil del tema del trabajo de titulación												
Revisión del tema y ficha técnica												
Corrección del perfil del trabajo de titulación												
Aprobación del tema y ficha												
Inicio elaboración del anteproyecto												
Sustentación de anteproyecto												
Entrega del anteproyecto												
Revisión del anteproyecto docente												
Ajustes de anteproyecto por estudiantes												
Recolección y procesamiento estadístico de datos												
	AÑO 2021											
Elaboración de parte final de tesis												
Entrega de borrador final de tesis												
Revisión de tesis por docentes revisores												

Ajustes finales de tesis por estudiantes												
Entrega final de la tesis y artículo científico												
Entrega de documentos habilitantes para sustentación												
Proceso de sustentación												

3.12 Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Tipo	Clasificación	Escala de medición	indicador	Fuente de verificación	Estadística
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Adulto joven Adulto Adulto mayor	Razón	18-44 años 45-64 años ≥ 65 años	Historia Clínica	Tendencia distribución
Número de partos	Número de culminaciones de embarazo hasta la salida del bebe del útero.	Cuantitativa discreta	No riesgo Bajo riesgo Alto riesgo	Nominal	0 partos 1 parto ≥2 partos	Historia Clínica	Tendencia distribución
Valor de TSH	Cantidad de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre	Cuantitativa continua	Bajo Normal Alta	Razón	<0.39 uUI/mL 0.40-4.0 uUI/mL >4.00 ul/mL	Laboratorio	Tendencia distribución
Glucosa en ayuno	Nivel de glucosa en sangre	Cuantitativa continua	Normoglicemia Hiperglicemia	Razón	≤100 mg/dl >100mg/dl	Laboratorio	Tendencia distribución
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador que asocia el peso y talla de un individuo para determinar el peso ideal	Cuantitativa continua	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III	Nominal	<18.5 18.5 – 24.9 25.0 – 29.9 30.0 – 34.9 35.0 – 39.9 ≥40.0	Historia Clínica	Porcentaje Frecuencia

Estado menopáusic	Etapas de desaparición de ovulación, menstruación y capacidad de reproducción	Cualitativa dicotómica	Pre menopausia Post menopausia	Nominal	≤50 años >51 años	Historia clínica	Tendencia distribución
Antecedente patológico o familiar de cáncer de tiroides	Registro de neoplasias tiroideas malignas en la familia	Cualitativa dicotómica	Alto riesgo Bajo riesgo	Nominal	No Si	Historia Clínica	Tendencia distribución
Composición de nódulo tiroideo	Característica del tejido del nódulo tiroideo	Cualitativa	Bajo riesgo Moderado riesgo Alto riesgo	Ordinal	Quística Mixto Sólida	Reporte ecográfico	Porcentaje Frecuencia
Márgenes de nódulo tiroideo	Forma de bordes que posee el nódulo tiroideo	Cualitativa dicotómica	Regular Irregular	Nominal	Regular Irregular	Reporte ecográfico	Tendencia distribución
Microcalcificaciones	Depósito pequeño de calcio en el tejido tiroideo	Cualitativa dicotómica	Bajo riesgo Alto riesgo	Nominal	No Si	Reporte ecográfico	Tendencia distribución
Sistema de Bethesda	Categoría que proporciona información sobre porcentaje de riesgo de cáncer según resultado de la PAAF	Cualitativa polinómica	Material insuficiente Benigno Atipia o lesión folicular Neoplasia folicular Sospecha maligna Maligno	Ordinal	Categoría I Categoría II Categoría III Categoría IV Categoría V Categoría VI	Reporte de PAAF	Porcentaje Frecuencia

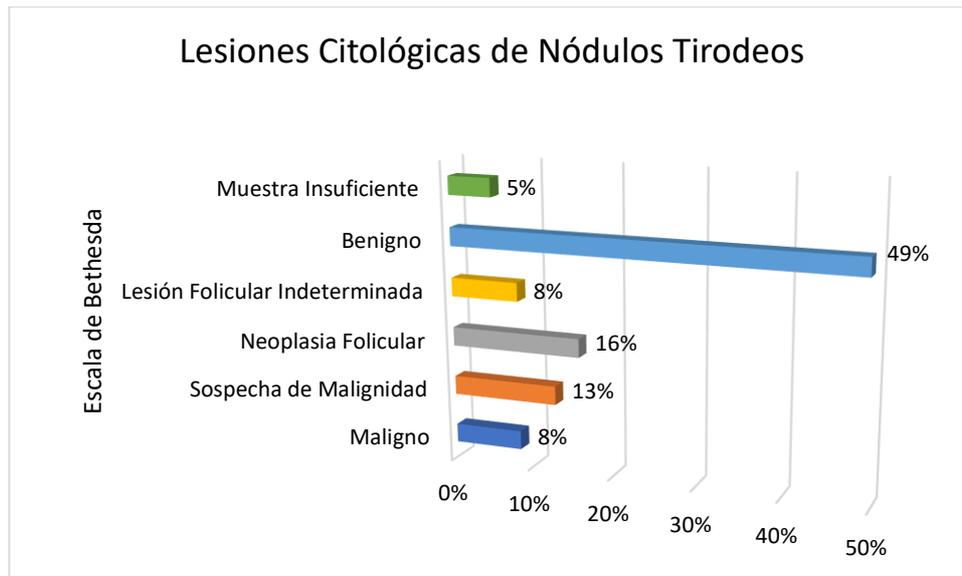
CAPÍTULO IV

4.1 Análisis y discusión de resultados

En el análisis de los resultados del presente estudio se incluyeron un total de 132 pacientes que asistieron a la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo y quienes cumplieron con los criterios de inclusión delimitados en el estudio.

En el gráfico 1 se describen las lesiones citológicas según la escala de Bethesda de los nódulos tiroideos estudiados en las mujeres asistidas por el servicio de endocrinología, donde se destacaron las lesiones benignas presentándose en un 49% de las pacientes, seguido de las neoplasias foliculares en un 16%. No obstante, las lesiones malignas se presentaron en un 8% al igual que las lesiones foliculares indeterminadas.

Gráfico 1. Distribución de lesiones citológicas de nódulos tiroideos basado en escala de Bethesda



Elaboración: Propia

Los resultados que se muestran en la tabla 1 reflejan una mayor frecuencia de mujeres de un rango entre 45 a 64 años representando un 57,6%, seguido de las edades entre 18 y 44 años con un 22,7% mientras que las pacientes ≥ 65 años se presentaron en un 19,7%.

Tabla 1. Edad de las pacientes con nódulos tiroideos.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
18 a 44 años	30	22,7	22,7	22,7
45 a 64 años	76	57,6	57,6	80,3
≥ 65 años	26	19,7	19,7	100,0
Total	132	100,0	100,0	

Elaboración: Propia

En la tabla 2 se realiza una descripción de las características clínicas de la población seleccionada para el estudio, en cuanto al número de gestaciones el grupo con mayor frecuencia fue de ≥ 2 partos con un 81.1%. En lo que respecta a los niveles de glucosa en ayuno, un valor < 100 mg/dl se presentó en un 65,9% predominando a valores ≥ 100

mg/dl. De manera análoga, el rango de IMC entre 25.0 a 29.9 correspondiente a sobrepeso se destacó en las pacientes estudiadas con un 49,2%, seguido de obesidad tipo I determinado por un IMC entre 30.0 a 34.9 presentándose en un 18,2% de la población y en un 15,2% pacientes con IMC dentro del rango normal. En relación al estado menopáusico el 51,5% de mujeres se encontraban en periodo pre menopausia y un 48,5% en estado postmenopáusico. Basado en los antecedentes patológicos familiares de cáncer se evidenció que el 34,8% de los pacientes tuvieron familiares con antecedentes de cáncer.

Tabla 2. Características clínicas de la población de estudio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Número de gestaciones	0	9	6,8	6,8	6,8
	1	16	12,1	12,1	18,9
	≥ 2	107	81,1	81,1	100,0
	Total	132	100,0	100,0	
Glucosa en ayuno	<100 mg/dl	87	65,9	65,9	65,9
	≥100 mg/dl	45	34,1	34,1	100,0
	Total	132	100,0	100,0	
IMC	<18.5	1	0,8	0,8	0,8
	18.5 -24.9	20	15,2	15,2	15,9
	25.0 - 29.9	65	49,2	49,2	65,2
	30.0 - 34.9	24	18,2	18,2	83,3
	35.0-39.9	17	12,9	12,9	96,2
	> 40.0	5	3,8	3,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	
	≤ 50 años	68	51,5	51,5	51,5

Estado menopáusico	> 51 años	64	48,5	48,5	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

APF Cáncer	No	86	65,2	65,2	65,2
	Si	46	34,8	34,8	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Elaboración: Propia

En lo que concierne al valor de TSH representado en la tabla 3, se determinó que el rango entre 0.40 -4.00 uUI/mL correspondiente a un valor normal, fue el más frecuente con un 98 de pacientes representando por un 74,2%, seguido de valores altos >4.00 uUI/mL con un 22.7%.

Tabla 3. Valor del TSH

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
TSH	< 0.39	4	3,0	3,0	3,0
	0.40 - 4.00	98	74,2	74,2	77,3
	> 4.00	30	22,7	22,7	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Elaboración: propia.

En análisis de las características ecográficas de los nódulos tiroideos basado en la tabla 4, 72 pacientes correspondiente al 54.5% de la composición de los nódulos tiroideos fue mixto. En segundo lugar, se encontraron los nódulos sólidos en 48 pacientes representado por 36,4% y solo 12 pacientes presentaron nódulos con composición quística (9,1%). En torno a los márgenes, en la mayoría de los casos fueron regulares 53% (70) y 47% (62) irregulares. Con relación a las microcalcificaciones el 56,1% (74) si manifestaron la presencia de las mismas.

Tabla 4. Características ecográficas de los nódulos tiroideos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Composición	Quístico	12	9,1	9,1	9,1
	Mixto	72	54,5	54,5	63,6
	Sólido	48	36,4	36,4	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Márgenes	Regulares	70	53,0	53,0	53,0
	Irregulares	62	47,0	47,0	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Microcalcificaciones	No	58	43,9	43,9	43,9
	Si	74	56,1	56,1	100,0
	Total	132	100,0	100,0	

Elaboración: Propia

Al describir las lesiones histológicas según la escala de Bethesda que se presentaron con mayor frecuencia en la población estudiada, se evidencia que el 48,5% de las pacientes presentaron lesiones benignas correspondientes a la categoría II, seguido de la categoría IV (16,7%) donde se encuentran las neoplasias foliculares. Con relación a la categoría VI que indica lesiones malignas se presentaron en 11 pacientes (8,3) al igual que las lesiones foliculares indeterminadas (categoría III).

Tabla 5. Grado de Bethesda.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grado de Bethesda	Categoría I	7	5,3	5,3	5,3
	Categoría II	64	48,5	48,5	53,8
	Categoría III	11	8,3	8,3	62,1
	Categoría IV	22	16,7	16,7	78,8

Categoría V	17	12,9	12,9	91,7
Categoría VI	11	8,3	8,3	100,0
Total	132	100,0	100,0	

Elaboración: Propia.

La relación entre la edad y el grado de Bethesda para determinar los estados de malignidad de los de nódulos tiroideos tuvo un impacto positivo en la correlación de Pearson (0,003) sin embargo, no existe una significancia entre las variables, puesto que su valor (0,973) es mayor a los valores estandarizados (>0,05).

Tabla 6. Asociación entre grupo de edad y grado de Bethesda

		EDAD	GRADO BETHESDA
EDAD	Correlación de Pearson	1	0,003
	Sig. (bilateral)		0,976
	N	132	132
GRADO BETHESDA	Correlación de Pearson	0,003	1
	Sig. (bilateral)	0,976	
	N	132	132

Como se observa en la tabla 7, la asociación entre los antecedentes patológicos familiares de cáncer y el grado de Bethesda tuvo un impacto positivo con un 0,449 con una significancia favorable de 0,000 lo que determinaría que ambas variables se relacionan entre sí.

Tabla 7. Asociación entre APF cáncer y grado de Bethesda.

		APF CÁNCER	GRADO BETHESDA
APF CÁNCER	Correlación de Pearson	1	0,449**
	Sig. (bilateral)		0,000
	N	132	132
GRADO BETHESDA	Correlación de Pearson	0,449**	1
	Sig. (bilateral)	0,000	
	N	132	132

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Finalmente, se realizó un análisis de relación entre el grado de Bethesda y el valor del TSH, donde se observó un impacto positivo de 0,298 con una significancia favorable, puesto que su valor se ubicó en 0,001. Lo que en conclusión indicaría que ambas variables se relacionan.

Tabla 8. Asociación entre el grado de Bethesda y el valor de TSH.

		GRADO BETHESDA	VALOR DE TSH
GRADO BETHESDA	Correlación de Pearson	1	0,298**
	Sig. (bilateral)		0,001
	N	132	132
VALOR DE TSH	Correlación de Pearson	0,298**	1
	Sig. (bilateral)	0,001	
	N	132	132

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

4.2. Discusión

La importancia de las lesiones histopatológicas en los nódulos tiroideos, radica en la tendencia hacia malignidad que podría desarrollarse. Los avances y la mayor disponibilidad de imágenes sensibles y fácilmente accesibles para el diagnóstico han

contribuido al aumento de la incidencia, donde se incluyen la ecografía, así como la PAAF (56). Según guías clínicas sobre el manejo de nódulos tiroideos, se han descrito diferentes factores para posteriormente ser utilizados como determinantes de riesgo de malignidad, encontrándose desde características clínicas, laboratorio, ecográficas e histopatológicas. (57).

Román-González et al., evidencia en una revisión clínica que, en su gran mayoría los nódulos tiroideos que se presentan en pacientes son benignos y tan solo del 4 al 8% de los casos son malignos (58). De manera similar, Bernet y Chindris, exponen que entre 7 al 15% de los nódulos tiroideos asintomáticos tendrían riesgo de malignidad. Adicionalmente, describen que después de un diagnóstico inicial, la ejecución de un seguimiento clínico basado en el empleo de imágenes ecográficas, estaría indicado en la mayoría de nódulos tiroideos; a diferencia de que una intervención quirúrgica sería pertinente en aquellos con factores de riesgo clínicos, presencia de síntomas locales y citología maligna (59).

La presentación de nódulos tiroideos en el género femenino se ha destacado en comparación al masculino, la influencia de factores hormonales ha sido descrita como posible causa. En base a lo expuesto, el efecto ejercido por los estrógenos sobre el crecimiento de las células cancerosas de la tiroides se llevaría a cabo a través de una vía mediada por los receptores de estrógeno alfa y beta (60). En efecto, Infante et al., en un estudio basado en las características clínicas, ecográficas y anatomopatológicas en pacientes operados por sospecha de malignidad tiroidea se demostró que el 81,8% de los pacientes con neoplasias tiroideas malignas se presentaron en mujeres (61).

Por otro lado, Fiore y Vitti, denotaron en una revisión clínica sobre el valor de TSH en suero y riesgo de cáncer papilar de tiroides en enfermedades tiroideas nodulares, que valores elevados de TSH han sido asociados no solo con un aumento sino con un estadio avanzado de cáncer de tiroides. Pacientes en etapas III y IV mostraron valores medios de TSH mayores entre 4.9 ± 1.5 mIU/l en comparación con pacientes en etapas I y II quienes mostraron un valor medio de 2.1 ± 1.5 mIU/l (62).

De igual forma, Jácome, et al., argumentan la presencia de una asociación entre características ecográficas y el cáncer de tiroides. En cuanto a los resultados obtenidos, los nódulos de composición sólida mostraron hacia el cáncer de tiroides valores de 78,68% y 84,26% correspondientes a sensibilidad y especificidad respectivamente. En cuanto a las calcificaciones la sensibilidad fue de 81,97% y especificidad de 86,52% (63).

En relación a la escala de Bethesda, en la categoría III se encuentran las lesiones foliculares indeterminadas que representan un riesgo del 10 al 30% de cáncer de tiroides. Así, Teixeira et al., demostró en un estudio retrospectivo con 197 pacientes en quienes se les realizó una PAAF y obtuvieron un resultado de lesión folicular indeterminada, que la incidencia de cáncer de tiroides fue del 16.2%. Con los datos mostrados por estudio se considera la realización de intervenciones quirúrgicas en pacientes dentro de la categoría III de Bethesda con el propósito de efectuar un diagnóstico histopatológico y descartar malignidad (64).

Nandedkar et al., estudiaron un total de 606 pacientes con lesiones tiroideas donde el objetivo principal fue correlacionar los resultados obtenidos por PAAF con la histopatología tiroidea de los pacientes. Basado en la escala de Bethesda, 501 pacientes presentaron lesiones benignas, 5 fueron lesiones foliculares indeterminadas, 55 se diagnosticaron con neoplasias foliculares, 7 pacientes tuvieron lesiones sospechosas de malignidad y 12 casos fueron malignos. Se realizó una correlación citohistopatológica en 148 lesiones benignas y 18 malignas, la sensibilidad de la PAAF fue de 85,7%, especificidad de 98,6% y una precisión de diagnóstico del 97,7% (65).

En la escala de Bethesda se sugiere que un seguimiento clínico puede ser suficiente como una evaluación adicional en lesiones de categoría II, debido a que la tasa de malignidad de una citología benigna es menor del 3%. No obstante, ya que la tasa de falsos negativos de la lesión citológica previamente mencionada es del 10%, la

sugerencia indicada por instituciones de una repetición de PAAF es válida y respaldada (66).

CAPÍTULO V

5.1 CONCLUSIONES

- La prevalencia de los nódulos tiroideos con citología maligna en mujeres asistidas por el área de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo fue de 8%.
- En base a la muestra estudiada, las principales características clínicas que se encontraron fueron, pacientes entre 45 a 64 años, con 2 o más gestaciones, pre menopáusicas, sin antecedentes patológicos de cáncer de tiroides y con sobrepeso. Con respecto a la citología, las lesiones benignas se presentaron con mayor frecuencia, seguido de las neoplasias foliculares.
- Se demostró una asociación estadística significativa entre el valor de TSH y grado de Bethesda. De igual manera, la correlación entre los antecedentes patológicos familiares de cáncer de tiroides y el grado de Bethesda fue positiva.

Sin embargo, la relación entre las variables de edad y grado de Bethesda de los nódulos tiroideos no se evidenció, debido al nivel de significancia obtenido.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar más estudios en poblaciones mayores, donde se incluyan variables influyentes en el desarrollo de malignidad en la glándula tiroides como exposición a radiación, tabaquismo y la deficiencia de yodo; para la posterior comparación y asociación con el riesgo de cáncer de tiroides.
- Abarcar en el análisis de estudios posteriores, la demostración del nivel de sensibilidad y especificidad que la escala de Bethesda posee, sobre la detección de lesiones nodulares tiroideas malignas.
- Continuar con la realización de estudios sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides, con la finalidad de obtener y actualizar los datos basados en la evidencia, para el posterior manejo de los pacientes con dicha patología;

brindando un diagnóstico y tratamiento óptimo según la clínica de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016; 2(1):17.
2. Asociación Americana de Tiroides. Nódulos Tiroideos [Internet]. 2020 [citado 25 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.thyroid.org/thyroid-nodules/>
3. Hoang J. Thyroid nodules and evaluation of thyroid cancer risk. *Australas J Ultrasound Med.* 2010; 13(4):33-6.
4. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The Natural History of Benign Thyroid Nodules. *JAMA.* 2015; 313(9):926.
5. Parsa AA, Gharib H. Epidemiology of Thyroid Nodules. En: Gharib H, editor. *Thyroid Nodules* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 15 de agosto de 2021]. p. 1-11. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-59474-3_1
6. Moon JH, Hyun MK, Lee JY, Shim JI, Kim TH, Choi HS, et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *Korean J Intern Med.* 2018; 33(4):753-62.
7. Tala H, Díaz RE, Domínguez Ruiz-Tagle JM, Sapunar Zenteno J, Pineda P, Arroyo Albala P, et al. Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no

- especialistas. Consenso SOCHED. *Rev Médica Chile*. 2017; 145(8):1028-37.
8. 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.
 9. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017; 96:1-9.
 10. Gomes de Morais Fernandes FC, Bezerra de Souza DL, Curado MP, Araujo de Souza T, De Almeida Medeiros A, Ribeiro Barbosa I. Incidence and mortality from thyroid cancer in Latin America. 2021; 26(7):800-9.
 11. El cáncer de tiroides, uno de los tumores más frecuentes en mujeres en el Ecuador [Internet]. Hospital Oncológico Solca Núcleo de Quito. Disponible en: <http://www.solcaquito.org.ec/inicio/noticias/179-el-cancer-de-tiroides-uno-de-los-tumores-mas-frecuente-en-mujeres-en-el-ecuador>
 12. Glenn M, Raul B, Rocio V, Marco M, Santiago MB, Mariela M, et al. Assessment of Malignancy Risk in Thyroid Nodules Using a Practical Ultrasound Predictor Model: "Alpha Score". *Open J Radiol*. 2018; 08(04):191-202.
 13. Witczak J, Taylor P, Chai J, Amphlett B, Soukias J-M, Das G, et al. Predicting malignancy in thyroid nodules: feasibility of a predictive model integrating clinical, biochemical, and ultrasound characteristics. *Thyroid Res*. 2016; 9(1):4.
 14. Mannathazhathu AS, George PS, Sudhakaran S, Vasudevan D, Krishna KM J, Booth C, et al. Reproductive factors and thyroid cancer risk: Meta-analysis. *Head Neck*. 2019; 41(12):4199-208.
 15. Wang P, Lv L, Qi F, Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumor Biol*. 2015; 36(7):5127-32.
 16. JING Z. A simple predictive scoring model for malignant thyroid nodules: a retrospective study from 10 447 surgical cases. *Acta Medica Mediterr*. 2019;(1):265-74.
 17. Liu J, Zheng D, Li Q, Tang X, Luo Z, Yuan Z, et al. A predictive model of thyroid malignancy using clinical, biochemical and sonographic parameters for patients in a multi-center setting. *BMC Endocr Disord*. 2018; 18(1):17.

18. Ríos A, Rodríguez JM, Torregrosa NM, Torregrosa B, Cepero A, Abellán MD, et al. Evaluation of the thyroid nodule with high-resolution ultrasonography and elastography without fine needle aspiration biopsy. *Med Clínica Engl Ed.* 2018; 151(3):89-96.
19. Mora-Guzmán I, Muñoz de Nova JL, Marín-Campos C, Jiménez-Heffernan JA, Cuesta Pérez JJ, Lahera Vargas M, et al. Rendimiento del sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico del nódulo tiroideo. *Cir Esp.* 2018; 96(6):363-8.
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49.
21. Boletín Epi Cáncer Tiroides [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8%20Boletín%20Epi%20Ca%20Tiroides.pdf>
22. International Agency for Research on Cancer (IARC). Ecuador Globocan (Global Cancer observatory) [Internet]. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
23. Dpto. Gestión de la Información y Productividad. Incidencia de cáncer en Hospital SOLCA Guayaquil 2014-2018 [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1%20Reporte%20Incidencia%20Solca%202014-2018-%200-14a.pdf>
24. Ministerio de Salud Pública. Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento y seguimiento. 2019.
25. Mohammadi M, Betel C, Burton KR, Higgins KM, Ghorab Z, Halperin IJ. Follow-up of Benign Thyroid Nodules—Can We Do Less? *Can Assoc Radiol J.* 2019; 70(1):62-7.
26. Salazar-Vega J, Ortiz-Prado E, Solis-Pazmino P, Gómez-Barreno L, Simbaña-Rivera K, Henríquez-Trujillo AR, et al. Thyroid Cancer in Ecuador, a 16 years population-based analysis (2001–2016). *BMC Cancer.* 2019; 19(1):294.
27. 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. *Endocr Pract.* 2016; 22 (Supplement 1):1-60.
28. Latarjet, Ruiz Liard. *Anatomia Humana*. 4ta Edición. Panamericana; 2004.
 29. Martín-Almendra MÁ. Estructura y función de la glándula tiroides = Structure and function of the thyroid gland. 2016; 10.
 30. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/estadisticas-clave.html>
 31. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules [Internet]. UpToDate. 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules?search=thyroid%20nodules%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 32. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocr Rev.* 2005; 26(4):504-24.
 33. Roldán Caballero P, Vílchez FJ, Vallejo E, Martínez Parra D. Protocolo diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2012; 11 (14):836-9.
 34. Ross DS. Predicting Thyroid Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4253-5.
 35. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Etiology of thyroid cancer (C73) in Central and South America. 2016; 9.
 36. Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. *Rev Argent Radiol.* 2014; 78(3):138-48.
 37. Grant, Tessler, Hoang, Langer, Beland, Cronan, et al. Thyroid Imaging Reporting & Data System (TI-RADS™) [Internet]. American College of Radiology. 2015. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/TI-RADS>
 38. Turcios Tristá, DraSE, Infante Amorós, Dra, González Rivero DrL. Nódulo de

- tiroides. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2012;
39. 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 Papillary Microcarcinoma. *Thyroid*. 2016; 26(1):144-9.
 40. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27(11):1341-6.
 41. Flukes S, Lenzo N, Moschilla G, Sader C. Positron emission tomography-positive thyroid nodules: rate of malignancy and histological features: PET-positive thyroid nodules. *ANZ J Surg*. 2016; 86(6):487-91.
 42. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F de, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61(2):180-7.
 43. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res*. 2016; 185(5):473.
 44. Wang H. Obesity and Risk of Thyroid Cancer: Evidence from a Meta-Analysis of 21 Observational Studies. *Med Sci Monit*. 2015; 21:283-91.
 45. Heidari Z, Abdani M, Mansournia MA. Insulin Resistance Associated With Differentiated Thyroid Carcinoma: Penalized Conditional Logistic Regression Analysis of a Matched Case-Control Study Data. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 [citado 12 de febrero de 2020]; 16(1). Disponible en: <http://endometabol.com/en/articles/14545.html>
 46. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and Thyroid Cancer Risk among U.S. Men and Women: A Pooled Analysis of Five Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20(3):464-72.
 47. Yeo Y, Ma S-H, Hwang Y, Horn-Ross PL, Hsing A, Lee K-E, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. Giorgino F, editor. *PLOS ONE*. 2014; 9(6).
 48. Zhu J, Zhu X, Tu C, Li Y, Qian K, Jiang C, et al. Parity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Med*. 2016; 5(4):739-52.
 49. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(5): T273-83.

50. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard A-V, Schwartz C, et al. Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer: A population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiol.* 2017; 48:78-84.
51. Chala AI, Pava R, Franco HI, Álvarez 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: 9.
52. Mondragón-Terán P, López-Hernández LB, Gutiérrez-Salinas J, Suárez-Cuenca JA, Luna-Ceballos RI, Erazo Valle-Solís A. Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides. *Cir Cir.* 2016; 84(5):434-43.
53. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. 2015; 9.
54. 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.* 2017; 54(2):51-63.
55. García MG, Lobato EE. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. 2009; 7.
56. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(11):646-53.
57. Gilmartin A, Ryan M. Incidence of thyroid cancer among patients with thyroid nodules. *Mesentery Peritoneum.* 2018; 2: AB183-AB183.
58. Román-González A, Giraldo LR, Monsalve CA, Vélez A, Restrepo JG. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura. 2013; 26:10.
59. Bernet V, Chindris A-M. Update on the Evaluation of Thyroid Nodules. 2021; 62(2):13-9.
60. Caini S, Gibelli B, Palli D, Saieva C, Ruscica M, Gandini S. Menstrual and reproductive history and use of exogenous sex hormones and risk of thyroid cancer among women: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control.* 2015; 26(4):511-8.
61. Infante A. DA, Rodríguez O. DZ, Ramos LicR. Características clínicas, ultrasonográficas y anatomopatológicas de pacientes operados por sospecha de malignidad tiroidea. 2014;
62. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular

- Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):1134-45.
63. Jácome V, Palacios M, R R, R G. Asociación de las características ecográficas y hallazgos histopatológicos de nódulos tiroideos en pacientes tiroidectomizados desde el 2005 al 2015 en el Hospital General Dr. Enrique Garcés de la ciudad de Quito. 2018; 5.
64. Teixeira GV, Chikota H, Teixeira T, Manfro G, Pai SI, Tufano RP. Incidence of Malignancy in Thyroid Nodules Determined to be Follicular Lesions of Undetermined Significance on Fine-Needle Aspiration. *World J Surg.* 2012; 36(1):69-74.
65. Nandedkar S, Malukani K, Dixit M, Varma A, Gambhir S. Evaluation of Thyroid Lesions by Fine-needle Aspiration Cytology According to Bethesda System and its Histopathological Correlation. *International journal of applied & basic medical research.* 2018; 8(2):76-82.
66. Garud P, Gawarle S, Keche P. Clinicopathological evaluation of benign neck masses with emphasis on correlation of preoperative ultrasound and cytology with postoperative histopathology in tertiary care hospital. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 5(4):946.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE APROBACIÓN DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO



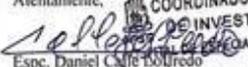
Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2020-0208-FDQ
Guayaquil, 2 de Diciembre de 2020

PARA: VANESSA SALAZAR CHOEZ
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

De mi consideración:

Por medio de la presente, informo a usted que ha sido resuelto factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de investigación: **"FACTORES ASOCIADOS A MALIGNIDAD DE NODULOS TIROIDES DE MUJERES ADULTAS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO PERIODO ENERO A JUNIO 2019"** presentado por Vanessa Salazar Choez, estudiante de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, en el carrera de Medicina Interna, una vez que por medio del memorando N° IESS-HTMC-JUTE-2020-0766-M de fecha 23 de Noviembre del presente, firmado por el Espc Jose Lopez Estrella – Jefe Unidad de Endocrinología, se recibió el informe favorable de la misma.

Por lo antes expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Atentamente, **Espc. Daniel Calle Loffredo**
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

Espc. Daniel Calle Loffredo
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:
• Solicitud

mm.

**Renovar para actuar,
actuar para servir**

www.iessec.gob.ec /  @IESSEC  IESSECU  IESSEC

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formulario N° _____

Historia clínica N° _____

1. DATOS DEL PACIENTE:

a. Edad: _____

18-44 años	
45-64 años	
≥65 años	

b. Número de partos: _____

0	
1	
≥2	

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

a. Valor de TSH

Baja: <0.39 uUI/mL	
Normal: 0.40- 4.00 uUI/mL	
Alta: >4.00 ul/mL	

b. Glucosa en ayuno

Normoglicemia	
Hiperglicemia	

c. Obesidad

Bajo peso	
Normal	
Sobrepeso	
Obesidad I	
Obesidad II	
Obesidad III	

d. Estado menopaúsico

Pre menopausia <50 años	
Post menopausia >51 años	

e. Antecedente patológico familiar de cáncer

Si	
No	

f. Composición de nódulos tiroideos

Quística	
Mixto	
Sólida	

g. Márgenes de nódulos tiroideos

Regular	
Irregular	

h. Microcalcificaciones

Si	
No	

i. Clasificación de Bethesda

I	
II	
III	
IV	
V	
VI	