UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Carrera Titulado:

"ADMINISTRACIÓN DE YODOTERAPIA TEMPRANA VS. TARDÍA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ÁNALISIS"

Realizado por:

LESLIE SAMANTHA MORA ALCOSER

Directores del Proyecto:

Dámaris Intriago Baldeón, MSc.

Dr. William Acosta Naranjo

Como requisito para la obtención del título de:

MAGÍSTER EN BIOMEDICINA

Quito, 28 de Septiembre 2021

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, LESLIE SAMANTHA MORA ALCOSER, con cédula de identidad # 060382678-5, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado a calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

Leslie Samantha Mora Alcoser

CC: 060382678-5

DECLARATORIA

El presenta trabajo de investigación titulado:

"ADMINISTRACIÓN DE YODOTERAPIA TEMPRANA VS. TARDÍA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ÁNALISIS"

Realizado por:

LESLIE SAMANTHA MORA ALCOSER

Como Requisito para la Obtención del Título de:

MAGÍSTER EN BIOMEDICINA

Ha sido dirigido por los profesores:

DÁMARIS INTRIAGO BALDEÓN, MSc.

DR. WILLIAM ACOSTA NARANJO

Quienes consideran que constituye un trabajo original de su autor

Dámaris Intriago

CC: 0916181647

CC: 1716396922

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

MARBEL TORRES ARIAS

FABIÁN OÑA CISNEROS

Después de revisar el trabajo presentado,

lo han calificado como apto para su defensa oral ante

el tribunal examinador

Firmado electrónicamente por:
MARBEL TORRES

FABIAN DAVID ONA CISNEROS
Firmado digitalmente por FABIAN DAVID ONA CISNEROS
Fecha: 2021.10.12 13:02:07 -05'00'

MARBEL TORRES ARIAS | **FABIÁN OÑA CISNEROS**

Quito, 28 de Septiembre del 2021

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a mis padres Ilario y Jhadira que siempre supieron guiarme por el camino correcto y depositaron su confianza en mí, a mis abuelitos Isaac y Lilia que aunque ya no están conmigo han sido mi bendición y mi fortaleza en los momentos más difíciles, a mi Hermanita Kamily que siempre será mi principal motor para ser mejor cada día y así poder guiarla en todo el transcurso de su vida, a toda mi familia en general por siempre preocuparse por mí, por celebrar mis triunfos y ayudarme a corregir mis errores.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecer a Dios que supo otorgarme sabiduría y fortaleza para culminar con éxito esta maravillosa etapa. A mi familia especialmente a mis padres y hermana por ser el pilar fundamental en mi vida durante estos años de estudio. A mi alma mater Universidad Internacional SEK por abrirme sus puertas, a cada uno de los docentes que me han inculcado valores y muchos conocimientos para ser una excelente profesional y ser humano. A mis compañeros que han formado parte importante en este proceso educativo. Finalmente, a mi tutora Dámaris Intriago, por su apoyo, paciencia y dedicación en este proceso investigativo.

Para ser enviado:

To be submitted:

Administración de yodoterapia temprana vs. tardía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: revisión sistemática y meta-analisis.

Samantha Mora[1], Eddy P. Lincango Naranjo MD[2,3,4], Dámaris P. Intriago-Baldéon[1,5], William Acosta MD[6,7], Ivelin Leal-Medina[8], Sarahí Dueñas-Andrade[8], Tannya Ledesma-León[8], Camila Valle[8], Carla M. Dominguez[8], Andres Ayala MD[9], Oscar J. Ponce MD[4], Juan P. Brito MD[4].

[1] Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK, Quito, Ecuador. 30/09/2021.

[2]CaTaLiNA: Cancer de tiroides en Latinoamérica, Quito, Ecuador.

[3]Head and Neck Department, ITECC (Instituto de la Tiroides y Enfermedades de Cabeza y Cuello), Quito, Ecuador.

[4]Knowledge and Evaluation Research Unit, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

[5]Grupo de Investigación en Biomedicina Experimental y Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK, Quito, Ecuador.

[6]Servicio de Endocrinología, Hospital VozAndes, Quito, Ecuador.

[7]Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

[8]Facultad de Medicina, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

[9]Médicos Asociados, Cayambe, Ecuador.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA: Juan P. Brito.

Knowledge and Evaluation Research Unit, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

Email: brito.juan@mayo.edu.

RESUMEN

El cáncer de tiroides (CT) es la patología maligna más frecuente del sistema endocrino. El tipo de CT más común es el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) que agrupa al cáncer papilar y al cáncer folicular de tiroides. El tratamiento para esta enfermedad tiene 3 pilares: la tiroidectomía (cirugía), la supresión de TSH con levotiroxina y la yodoterapia. Las guías de manejo de CT proponen que los pacientes con CDT que requieren yodoterapia deberían recibirla entre 6 y 8 semanas después de la cirugía. Sin embargo, debido a las limitaciones inherentes al Sistema Nacional De Salud del Ecuador, los pacientes con CDT tienen retrasos que pueden superar los 6 meses post-tiroidectomía.

El objetivo de esta investigación fue evaluar si existen diferencias en la probabilidad de lograr respuesta excelente y el riesgo de mortalidad entre pacientes con CDT tratados con yodoterapia tardía y pacientes con CDT tratados con yodoterapia temprana mediante una revisión sistemática y meta-análisis. La revisión sistemática de estudios clínicos en bases de datos de literatura científica identificó 12 artículos elegibles para ser incluidos en el meta-análisis. Los datos recopilados a partir de los 12 estudios seleccionados fueron analizados mediante Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

No existieron cambios estadísticamente significativos en la respuesta clínica y mortalidad en los pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y alto a intermedio que recibieron la yodoterapia antes o después de 3 meses luego de la tiroidectomía. Sin embargo, los pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que recibieron la yodoterapia después de 6 meses luego de la cirugía tuvieron un mayor riesgo de mortalidad que aquellos que recibieron el tratamiento antes de los 6 meses.

Se requieren estudios clínicos adicionales que proporcionen conclusiones más robustas sobre impacto clínico asociado a la administración de la yodoterapia tardía (después de 6 meses de la cirugía) versus la yodoterapia temprana (antes de 6 meses de la cirugía) en pacientes con

CDT. Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis constituyen una base científica para actualizar las actuales guías de manejo clínico de pacientes con CDT.

PALABRAS CLAVE: Cáncer diferenciado de tiroides, yodoterapia tardía, yodoterapia temprana, respuesta excelente, mortalidad.

ABSTRACT:

Thyroid cancer (TC) is the most common malignancy of the endocrine system. The most common type of TC is differentiated thyroid cancer (DTC) which includes papillary and follicular thyroid cancers. Treatment for this disease encompasses three therapeutic interventions: thyroidectomy (surgery), suppression of TSH with levothyroxine and radioactive iodine therapy. Clinical practice guidelines for management of TC recommend that CDT patients who require radioactive iodine therapy should receive it between 6 and 8 weeks after surgery. However, due to the inherent limitations of the Ecuadorian National Healthcare System, CDT patients experience delays which can exceed 6 months post-thyroidectomy.

The main objective of this research project was to evaluate if there are any differences between CDT patients treated with early radioactive iodine therapy and CDT patients treated with late radioactive iodine therapy in terms of the probability of achieving excellent response and the risk of mortality, through a systematic review and meta-analysis. The systematic review of clinical studies in scientific literature databases identified 12 eligible articles that were included in the meta-analysis. The data obtained from the 12 selected articles were analyzed using Odds Ratio (OR) with a 95% confidence interval (IC).

There were no statistically significant changes in the clinical response and mortality of CDT patients with low-intermediate and high-intermediate risk of recurrence who received radioactive iodine therapy before or after 3 months post-thyroidectomy. Nevertheless, CDT patients with high-intermediate risk of recurrence who received radioactive iodine therapy after 6 months post-thyroidectomy had a higher risk of mortality than those who received the treatment before 6 months.

Additional clinical studies that provide more robust conclusions regarding the clinical impact associated with administration of early radioactive iodine therapy (after 6 months post-thyroidectomy) versus late radioactive iodine therapy (before 6 months post-thyroidectomy) in

CDT patients are required. The results of this systematic review and meta-analysis constitute a scientific basis for the update of the current clinical practice guidelines for the management of CDT patients.

KEYWORDS: Differentiated thyroid cancer, early radioactive iodine therapy, late radioactive iodine therapy, excellent response, mortality.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Anatomía y fisiología de la glándula tiroides.

La glándula tiroides la cual está situada en el tercio inferior de la región cervical anterior. Esta glándula posee una forma similar a la de una mariposa alada y consta de 2 lóbulos ubicados a los lados de la tráquea que están unidos por el istmo. Su peso oscila entre 20 y 30 gramos. La glándula tiroides produce hormonas que aceleran la transcripción génica regulando procesos fisiológicos fundamentales como el mantenimiento de la temperatura corporal y el funcionamiento de las células a través de las proteínas sintetizadas (Delgado, 2016).

A nivel histológico, la glándula tiroides está formada por folículos cerrados que miden entre 50 – 500 µm de diámetro; éstos folículos están rodeados por células epiteliales de forma cilíndrica que se denominan células foliculares y son las encargadas de producir hormonas tiroideas como 3,5,3´-triyodotironina (T3) y la 3,5, 3`,5` tetrayodotironina o tiroxina (T4). Dentro de estos folículos, se encuentra una sustancia coloide constituida mayormente por tiroglobulina; la tiroglobulina y el yodo constituyen la materia prima para la síntesis de hormonas tiroideas. Junto a las células foliculares, se encuentran las células C o parafoliculares que son las encargadas de producir calcitonina (Khan & Farhana, 2021).

Las hormonas tiroideas aceleran la transcripción génica en casi todas las células del organismo; esto promueve su normal funcionamiento. Una concentración óptima de estas hormonas contribuye a que el metabolismo mantenga un ritmo saludable y permite que el cerebro, el corazón, los músculos y otros órganos funcionen adecuadamente. Como resultado, el metabolismo del cuerpo se mantiene en equilibrio lo cual garantiza que la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, el nivel de energía disponible y la tasa de crecimiento se mantengan en niveles adecuados. Por lo tanto, las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en el crecimiento de los niños desde la concepción, especialmente en su cerebro (Delgado, 2016).

El yodo es esencial para la producción de las hormonas tiroideas. Después de su ingesta, el yodo es reducido a yoduro en el intestino delgado. Más del 90% del ion yoduro es absorbido durante los primeros 60 minutos; este ion yoduro se distribuye en el organismo a través de la sangre para luego ser absorbido por células que poseen el transportador NIS (simportador Na+/I). El simportador Na+/I- (NIS) es una proteína de la membrana plasmática que cataliza el transporte activo de I- en la tiroides. La TSH (hormona estimulante de la tiroides) es la encargada de estimular la síntesis de NIS en la tiroides. Una vez que los iones de yoduro ingresan a las células foliculares, éstos son oxidados gracias a la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) para formar yodo orgánico. La integración del yodo en la tiroglobulina es esencial para la producción de hormonas tiroideas T4 y T3 (Medina-Ornelas et al., 2018; Ravera et al., 2017; Yavuz & Puckett, 2020).

1.2. Cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es el tumor maligno más frecuente a nivel del sistema endocrino; éste se desarrolla en la glándula del mismo nombre. A nivel mundial, existe una alta prevalencia de cáncer de tiroides. La base de datos online de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, siglás en inglés), GLOBOCAN, muestra en sus estadísticas del año 2020 que el cáncer de tiroides ocupa el décimo lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial. Brasil, Uruguay y Ecuador tienen las tasas más altas de incidencia de cáncer de tiroides en Latinoamérica. Nuestro país presenta la tasa de mortalidad más alta de la región. En Ecuador, este tipo de neoplasia maligna constituye el cuarto cáncer más frecuente en mujeres; sin embargo, tiene un bajo índice de mortalidad (GLOBOCAN, 2020).

El cáncer de tiroides se produce por un crecimiento celular descontrolado, siendo el más común el que ocurre en las células foliculares. En etapas tempranas de la enfermedad, es posible que no exista ningún síntoma. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, se pueden

presentar bultos o nódulos a nivel del cuello, inflamación de ganglios linfáticos, dificultad para respirar, dificultad o dolor al tragar y disfonía. Exposición a radiación ionizante, deficiencia de yodo en la dieta, la obesidad y el tabaquismo son factores de riesgo que predisponen a un paciente a desarrollar esta enfermedad (Cabanillas et al., 2016).

Existen varios tipos de cáncer de tiroides; algunos crecen muy lentamente mientras que otros pueden ser muy agresivos. En casi todos los casos, es posible que el paciente sea declarado "libre de enfermedad" con tratamiento, luego de un periodo de tiempo de seguimiento de por lo menos 5 años sin evidencia de enfermedad activa. Tanto el cáncer papilar como el cáncer folicular surgen en las células foliculares de la glándula tiroides y en conjunto, se los denomina "Cáncer Diferenciado de Tiroides" (CDT). Este término significa que las células neoplásicas malignas todavía conservan las características histológicas y funcionales de un tejido normal. Este es el tipo de cáncer de tiroides más común y se presenta con mayor frecuencia en personas entre los 30 y 50 años (Cabanillas et al., 2016; Carling & Udelsman, 2014).

Por otro lado, el cáncer anaplásico de tiroides también se desarrolla en las células foliculares, pero que han perdido las características histológicas y funcionales, mientras que el cáncer medular de tiroides se desarrolla en las células C productoras de calcitonina. Ambos tipos de cáncer de tiroides son menos comunes, sin embargo, avanzan de forma más rápida y agresiva en los pacientes; por lo tanto, ambos son más difíciles de tratar con una mortalidad alta. Otros tipos poco frecuentes de cáncer de tiroides son el linfoma de tiroides que se desarrolla en las células del sistema inmunitario de la tiroides, y el sarcoma de tiroides que inicia en las células del tejido conectivo de la tiroides (Vera Muthre et al., 2018).

1.2.1. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides

Las guías de manejo del cáncer de tiroides consideran una aproximación individual para el tratamiento de esta enfermedad y toman en consideración una evaluación dinámica del riesgo

de recurrencia, tal como lo sugiere la Asociación Americana de Tiroides (ATA) (Haugen et al., 2016).

El cáncer de tiroides es considerado como una enfermedad de bajo riesgo de propagación en el cuerpo; por lo tanto, no necesita un tratamiento inmediato. Sin embargo, es frecuente que los especialistas realicen una vigilancia activa y control de la enfermedad. En algunos pacientes, el cáncer de tiroides no progresa; por lo cual, no se requiere una intervención incluso durante toda la vida. En otros casos, cuando el crecimiento tumoral es finalmente detectado o hay un alto riesgo de que suceda, se inicia el tratamiento (Choudhury & Gupta, 2018).

Generalmente, este tipo de cáncer se manifiesta como uno o varios nódulos que crecen lentamente dentro de la tiroides. Los pacientes acuden al médico por la presencia de un abultamiento en el cuello. Después de un examen físico que es complementado con exámenes de laboratorio, especialmente de hormonas tiroideas, ultrasonido de cuello y PAAF (punción y aspiración con aguja fina) de los nódulos sospechosos, se puede establecer una sospecha firme de cáncer diferenciado de tiroides y definir su posterior tratamiento; esto será confirmado con el estudio histopatológico de la totalidad o parte de la tiroides extraída mediante cirugía (Torres-Freire et al., 2019).

Habitualmente, el tratamiento inicia con una intervención quirúrgica cuyo objetivo es la extirpación de la glándula tiroides. La cirugía se denomina tiroidectomía y ésta puede ser total o parcial. Durante esta intervención quirúrgica, el cirujano también puede extraer los ganglios linfáticos metastásicos o presuntamente metastásicos que se ubican en el cuello del paciente. Luego, todo lo extraído es analizado para confirmar y definir el tipo y extensión del cáncer de tiroides (Schmidbauer et al., 2017).

La cirugía de tiroides implica un riesgo de sangrado e infección. Además, se pueden producir daños en las glándulas paratiroides; esto podría causar hipoparatiroidismo el cual se caracteriza por bajos niveles de calcio en el organismo que causan síntomas y en su forma más grave si no se trata conlleva el riesgo de muerte por parálisis respiratoria. Adicionalmente, existe el riesgo de que los nervios laríngeos recurrentes no funcionen normalmente después de la cirugía; esto podría causar parálisis de las cuerdas vocales lo cual lleva a disfonía y eventualmente dificultad para respirar. Es posible que luego de la tiroidectomía se requiera tomar levotiroxina de por vida; este es un medicamento que contrarresta la deficiencia de hormona tiroidea. Este medicamento proporciona dos beneficios: suministra la hormona tiroidea que está ausente y suprime la producción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) la cual estimula la proliferación de células tiroideas benignas y malignas (Schmidbauer et al., 2017).

Después de la tiroidectomía, se realiza una evaluación sobre el riesgo de recurrencia y mortalidad asociado al paciente para determinar si es necesario administrarle yodoterapia. Este tratamiento destruye cualquier rastro de tejido tiroideo, ya sea benigno o maligno, que no haya sido extraído durante la cirugía lo que facilita el seguimiento con dosificación de tiroglobulina (normalmente presente en todas las personas con al menos un remanente aún microscópico de tiroides). Esta terapia disminuye el riesgo de recurrencia y mortalidad por CDT (Torres-Freire et al., 2019).

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) define 3 niveles de riesgo de recurrencia para pacientes con CDT: 1) “Riesgo bajo” que se aplica a pacientes con cáncer papilar de tiroides sin metástasis locales o distantes, sin invasión tumoral de tejidos o estructuras locorregionales, sin invasión vascular clínica, sin signos de que el tumor presenta una histología agresiva (e.g. células altas, variante en forma de uña, carcinoma de células columnares), y sin focos metastásicos ávidos de yodo radiactivo (YR) fuera del lecho tiroideo posterior al

tratamiento; 2) "Riesgo intermedio" que se aplica a pacientes que presentan invasión microscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos, focos metastásicos ávidos de YR en el cuello en la primera exploración con YR de cuerpo entero posterior al tratamiento, histología agresiva (e.g. células altas, variante en forma de uña, carcinoma de células columnares), cáncer papilar de tiroides con invasión vascular, y ganglios linfáticos afectados; y 3) "Riesgo alto" que se aplica a pacientes con invasión macroscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia, niveles de tiroglobulina sérica post-operatoria que sugieren que existe presencia de metástasis a distancia, ganglios linfáticos metastásicos, y cáncer folicular de tiroides con invasión vascular extensa (Haugen et al., 2016).

La yodoterapia consiste en la administración de yodo radiactivo 131 (^{131}I) al paciente; éste es producido por un reactor nuclear y su vida media física es de 8.02 días. El yodo radiactivo se administra en forma de yoduro líquido para su ingesta oral. La radiación que emite la yodoterapia puede dañar el ADN e inducir apoptosis o muerte celular programada. La eficacia de la captación del yodo radiactivo es directamente proporcional a la captación del tejido; el yodo radiactivo tiene una vida media biológica de 4 días. Este tratamiento debe ser administrado al paciente con mucho cuidado y considerando la menor concentración posible de radiactividad. Las dosis de yodo radiactivo son determinadas en base a la clínica del paciente y a la estratificación de riesgo de recurrencia establecida por la ATA. Según la guía clínica establecida por el Ministerio de Salud Pública de nuestro país, en la cual se basan todos los médicos para tratar esta patología, se recomienda aplicar una dosis de 30 mCi en pacientes de bajo riesgo, una dosis entre 100 a 150 mCi en pacientes de riesgo intermedio y dosis que varían entre 150 y 200 mCi en paciente con alto riesgo de recurrencia (Medina-Ornelas et al., 2018; Torres-Freire et al., 2019).

Los pacientes que requieren dosis de yodo que superan los 30 milicuries (mCi) deben ser internados en hospitales certificados; el objetivo es que reciban la terapia y pasen un periodo de alrededor de 3 días en salas aisladas para evitar que la radiación que emite el fármaco afecte a otras personas (Torres-Freire et al., 2019).

Para pacientes con cáncer de tiroides con alto riesgo de recurrencia, la ATA y la guía clínica de manejo de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en nuestro país recomiendan que la administración de la yodoterapia ocurra de 3 a 6 semanas después de la tiroidectomía. Durante este intervalo de tiempo, el paciente no debe recibir levotiroxina o debe mantener el tratamiento sustitutivo seguido por una administración de tirotropina alfa justo antes de recibir la terapia con yodo radioactivo. Para pacientes con cáncer de tiroides con riesgo de recurrencia intermedio o bajo, se puede esperar hasta 12 semanas después de la cirugía para administrar la yodoterapia bajo la misma estrategia de pre intervención, es decir la suspensión de levotiroxina por 3 – 6 semanas o el uso de tirotropina alfa junto antes de la terapia. Los efectos secundarios que están asociados a la yodoterapia son: inflamación en las glándulas salivales, inflamación de los lagrimales, alteraciones en los sentidos del gusto y olfato, astenia, y dolor en el área del cuello. La mayor parte del yodo radiactivo abandona el organismo a través de la orina días después del tratamiento. Se deben tomar precauciones para proteger a las demás personas de la radiación hasta un mes después de recibir la yodoterapia (Haugen et al., 2016; Torres-Freire et al., 2019).

Después de la yodoterapia, se realiza un escaneo de cuerpo entero en el paciente para determinar la distribución de yodo radiactivo (^{131}I) captado en el tejido tiroideo benigno (como en el lecho tiroideo) o maligno si es que se observa actividad en otros lugares del cuerpo. Estos tejidos cuentan con alta afinidad para captar y atrapar el yodo; este proceso es realizado por el simportador sodio/yodo (Na/I) ó NIS presente en la membrana basal. Algunos tejidos extratiroideos como el estómago, las glándulas salivales, las glándulas mamarias

(especialmente si una paciente se encuentra en periodo de lactancia) y el tracto urinario expresan NIS y muestran captación fisiológica del yodo radiactivo. De igual manera, es común la visualización del yodo radiactivo en el hígado, la vesícula biliar, los riñones, la vejiga y los uréteres; ya que el yodo radiactivo que fue absorbido por el organismo del paciente se metaboliza en el hígado y luego se excreta a través del tracto urinario (Yavuz & Puckett, 2020).

En pacientes con cáncer de tiroides que ya han sido sometidos a tiroidectomía, cualquier indicio de captación de yodo que no esté relacionado con su distribución fisiológica habitual y que sea detectado mediante una gammagrafía con ^{131}I podría ser interpretado como el resultado de la presencia de un remanente tumoral si se localiza en el lecho tiroideo o metástasis si se visualiza en otras partes del organismo. La exploración de todo el cuerpo del paciente después de la yodoterapia es fundamental ya que esto podría modificar la estrategia de tratamiento post-terapia (Yavuz & Puckett, 2020).

En el manejo clínico de los pacientes con cáncer de tiroides, es fundamental realizar un diagnóstico oportuno y buscar la mejor estrategia terapéutica que se ajuste a las necesidades de cada paciente con un correcto balance riesgo – beneficio en la selección de cada una de las estrategias de tratamiento. Las guías de manejo del cáncer de tiroides han cambiado sustancialmente durante los últimos años. En la actualidad, sólo los pacientes con cáncer de tiroides que posean riesgo intermedio o alto de recurrencia son considerados como candidatos para el tratamiento con yodo radioactivo o yodoterapia luego de la tiroidectomía (Torres-Freire et al., 2019).

El yodo radiactivo necesario para este tratamiento no se produce en todos los países y en todos los casos, su uso es restringido y regulado por la Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA) y agencias reguladoras gubernamentales locales. En el Ecuador, no se produce yodo radiactivo, siendo necesaria su importación desde países de la región como Argentina, lo cual implica amplias limitaciones logísticas (Yavuz & Puckett, 2020).

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

En el Sistema Nacional Integrado de Salud del Ecuador, el Ministerio de Salud Pública no ofrece yodoterapia directamente a los pacientes en ninguna parte del país; únicamente, el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social ofrece esta terapia, pero solo para sus afiliados. Como producto de estas limitaciones inherentes a la Red Pública de Salud del Ecuador, los pacientes son derivados a la red complementaria privada para tomar su tratamiento. En este contexto, la alta demanda de la yodoterapia en nuestro país no permite a los pacientes con cáncer de tiroides acceder a este tratamiento entre 6 a 12 semanas después de la tiroidectomía; este es el intervalo de tiempo recomendado en las guías de manejo de pacientes con este tipo de neoplasia maligna, tanto en la de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) (Haugen et al., 2016), la National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (Haddad et al., 2014) y la GPC del MSP del Ecuador (Torres-Freire et al., 2019). Por lo tanto, los tiempos de espera de los pacientes pueden superar los 6 meses post-tiroidectomía antes de que el paciente pueda finalmente someterse a la yodoterapia.

En base a esta problemática, se estableció el presente estudio con el fin de resolver la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen diferencias en la probabilidad de lograr respuesta excelente y en el riesgo de mortalidad entre pacientes con CDT tratados con administración tardía de yodoterapia y pacientes con CDT tratados con administración temprana de yodoterapia?

1.4. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.

En base a la pregunta de investigación, se generó una hipótesis que fue evaluada mediante este estudio:

No existen diferencias en la probabilidad de lograr respuesta excelente y el riesgo de mortalidad entre pacientes con CDT tratados con administración tardía de yodoterapia y pacientes con CDT tratados con administración temprana de yodoterapia.

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1.5.1. OBJETIVO GENERAL.

- Evaluar si existen diferencias en la probabilidad de lograr respuesta excelente y el riesgo de mortalidad entre pacientes con CDT tratados con yodoterapia tardía y pacientes con CDT tratados con yodoterapia temprana mediante una revisión sistemática y meta-análisis para determinar si un prolongado intervalo de tiempo entre la tiroidectomía y el inicio de la yodoterapia afecta negativamente a los pacientes.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar estudios clínicos relacionados con el tema de estudio mediante una revisión sistemática de literatura científica.
- Analizar los datos numéricos recopilados a partir de los estudios clínicos seleccionados mediante un meta-análisis para determinar si existen diferencias entre ambas administraciones de yodoterapia en términos de respuesta excelente y mortalidad.
- Generar recomendaciones sobre la administración de la yodoterapia en pacientes con CDT para actualizar las guías clínicas de manejo de esta enfermedad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar esta investigación, se desarrolló un protocolo que se encuentra registrado en el repositorio de revisiones sistemáticas, PROSPERO, de la Universidad de York - Reino Unido, el cual está disponible en línea (número de registro: CRD42021267036) (Universidad de York., 2021). Este manuscrito se realizó de acuerdo a las directrices “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (Page et al., 2021).

2.1. Criterios de elegibilidad y selección de estudios

Se incluyeron estudios comparativos experimentales u observacionales que evaluaron la asociación existente entre la recurrencia en términos de respuesta excelente al tratamiento más la mortalidad y el intervalo de tiempo entre la tiroidectomía y el inicio de la terapia con yodo radiactivo (^{131}I). La población de estudio estuvo formada por pacientes mayores de 18 años diagnosticados con CDT que fueron sometidos a tiroidectomía total. Los pacientes podían tener cualquier nivel de riesgo de recurrencia según los lineamientos 2016 de la Asociación Americana de Tiroides (American Thyroid Association, ATA) (Haugen et al., 2016). No se tomó en cuenta el protocolo de preparación del paciente antes de la terapia con yodo radiactivo (por ejemplo, la abstinencia de levotiroxina o la administración de hormona recombinante) como criterio de exclusión. Sin embargo, se excluyeron pacientes con cáncer de tiroides medular y anaplásico (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características generales de los estudios clínicos que fueron seleccionados mediante la revisión sistemática.

Autores / Año de publicación	País	Diseño del estudio	Periodo del estudio	Tamaño de la muestra (n)	Cáncer Papilar (n)	Cáncer folicular (n)	Riesgo de recurrencia de acuerdo con la ATA (bajo - intermedio -alto)
3 meses							
Ahn et al. 2020	Corea	Estudio de cohorte retrospectivo	2000 a 2012	114	114	0	Bajo
Tsirona et al. 2013	Grecia	Estudio de cohorte retrospectivo	Enero 2000 a Diciembre 2006	107	100	5	Bajo
Li et al. 2018	China	Estudio de cohorte retrospectivo	Diciembre 2008 a Mayo 2015	235	46	2	Bajo a intermedio
Suman et al. 2016	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo	2004 a 2011	21450	15120	NR	Bajo – intermedio
Özdoğan et al. 2020	Turquía	Estudio de cohorte retrospectivo	Noviembre 2013 a 2017	503	475	NR	Bajo - bajo a intermedio
Lin et al. 2016	China	Estudio de cohorte retrospectivo	NR	140	NR	NR	Bajo - intermedio

Kim, et al. 2019	Corea	Estudio de cohorte retrospectivo	2000 a 2012	720	720	0	Intermedio y alto
Suman et al. 2016	Estados Unidos	Estudio de cohorte retrospectivo	2003 a 2006	9706	7310	2137	Alto
6 meses							
Matrone et al. 2019	Italia	Estudio de cohorte retrospectivo	2010 a 2018	407	195	61	Intermedio
Higashi et al. 2010	Japón	Estudio de cohorte retrospectivo	Enero 1997 a Junio 2009	198	NR	NR	Alto
Scheffel et al. 2016	Brasil	Estudio de cohorte retrospectivo	2000 a 2015	473	NR	80	Bajo intermedio y alto
9 meses							
Krajewska et al. 2019	Polonia	Estudio de cohorte retrospectivo	1994 a 1997	579	NR	NR	Bajo, intermedio y alto

***Abreviaciones: NR no reporta.**

2.2. Manejo de variables

La recurrencia se evaluó en términos de respuesta excelente al tratamiento, según se describe en el esquema de respuesta al tratamiento de los lineamientos 2016 de la ATA en el cual respuesta excelente se define como "imágenes negativas y tiroglobulina suprimida <0,2 ng/ml o tiroglobulina estimulada por TSH <1 ng/ml" (Haugen et al., 2016). La respuesta excelente al tratamiento se determinó tomando en cuenta el tiempo de seguimiento más largo de cada estudio, después de que los pacientes habían recibido las dosis de yodo radiactivo (^{131}I). Los artículos que evaluaron respuesta excelente al tratamiento con criterios diferentes a los mencionados en los lineamientos 2016 de la ATA (Haugen et al., 2016) fueron ajustados en base a esta guía. Por ejemplo, el criterio "libre de enfermedad" fue definido como "paciente que después de un período de tiempo establecido desde que finalizó el tratamiento primario para el cáncer sobrevive sin ningún signo o síntoma de recaída". Por otro lado, el criterio "ablación exitosa" fue definido como "paciente que no ha presentado recaída dentro de un lapso de tiempo determinado después de una terapia con yodo radiactivo". Estos criterios fueron ajustados a respuesta excelente según los lineamientos 2016 de la ATA (Haugen et al., 2016).

El tiempo de inicio de la terapia con yodo radiactivo (^{131}I) se estableció dividiendo a los pacientes en 2 grupos dependiendo del tiempo de inicio recomendado por cada estudio de la siguiente manera: el grupo de "intervención" estuvo conformado por los pacientes que recibieron yodoterapia después del tiempo recomendado (yodoterapia tardía) y el grupo "control" estuvo conformado por los pacientes que recibieron yodoterapia dentro del tiempo recomendado (yodoterapia temprana). Se establecieron 3 puntos de corte: 3 meses, 6 meses y 9 meses. En el punto de corte de 3 meses, la "yodoterapia temprana" fue definida como la administración del tratamiento antes de 3 meses luego de la cirugía y la "yodoterapia tardía" fue definida como la administración del tratamiento después de 3 meses luego de la cirugía. En el punto de corte de 6 meses, la "yodoterapia temprana" fue definida como la administración

del tratamiento antes de 6 meses luego de la cirugía y la "yodoterapia tardía" fue definida como la administración del tratamiento después de 6 meses luego de la cirugía. Finalmente, en el punto de corte de 9 meses, la "yodoterapia temprana" fue definida como la administración del tratamiento antes de 9 meses luego de la cirugía y la "yodoterapia tardía" fue definida como la administración del tratamiento después de 9 meses luego de la cirugía.

2.3. Bases de datos y estrategias de búsqueda de literatura

Se aplicó una estrategia de búsqueda de literatura científica que fue desarrollada en colaboración con un bibliotecario experimentado de la Clínica Mayo (Mayo Clinic) en Estados Unidos. Esta estrategia permitió encontrar estudios potencialmente elegibles en Ovid MEDLINE (R) y Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non Indexed Citations Daily, Ovid EMBASE y Scopus. La búsqueda fue realizada desde el origen de cada base de datos hasta abril del 2021. Se utilizó un vocabulario controlado que fue complementado con palabras clave para buscar estudios sobre yodoterapia temprana y tardía en pacientes con CDT. La estrategia de búsqueda se encuentra detallada en el **Anexo 1**. Se incluyeron resúmenes de conferencias, pero se excluyeron casos clínicos, cartas al editor, editoriales, declaraciones de consenso, guías, revisiones sistemáticas y artículos de revisión. También, se excluyeron artículos con sospecha de que contienen poblaciones superpuestas. Además, se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los estudios seleccionados para identificar publicaciones adicionales. La búsqueda de literatura no tuvo restricciones de lenguaje; por lo tanto, los artículos escritos en idiomas diferentes al español e inglés fueron traducidos al español utilizando la herramienta "Google Translate" (Traductor de Google, 2021).

2.4. Procesos de selección de literatura científica

DistillerSR, un software diseñado para desarrollar revisiones sistemáticas, fue utilizado para llevar a cabo esta investigación (DistillerSR, 2021). Primero, 3749 artículos fueron identificados mediante búsquedas en bases de datos. Luego, se realizó la primera fase de tamizaje de artículos durante la cual se revisó el título y el resumen de cada uno de los estudios seleccionados. En esta fase, ocho revisores (SM, DI-B, IL-M, EL-N, SD-A, TL-L, CM-D, CV) **(Anexo 2)** evaluaron los estudios de forma independiente y por duplicado.

Antes de iniciar la primera fase de tamizaje de artículos, se realizaron 2 fases piloto. Durante estas fases piloto, se asignaron 20 artículos a cada uno de los revisores. Luego, cada revisor analizó el título y el resumen de cada uno de los 20 estudios para determinar si cumplían con los criterios de elegibilidad establecidos. Las fases piloto permitieron evaluar la comprensión de los criterios de elegibilidad por parte de los revisores. Al final de las fases piloto, no se realizaron modificaciones a las instrucciones estandarizadas que fueron establecidas para la primera fase de tamizaje de artículos. A continuación, los revisores evaluaron los 3749 artículos que fueron inicialmente seleccionados; aquellos artículos que fueron aprobados por al menos un revisor se mantuvieron como elegibles hasta la fase de revisión del texto completo.

Durante la segunda fase de tamizaje de artículos, se obtuvieron los textos completos de todos los artículos que fueron aprobados durante la primera fase. Después, los revisores (SM, IL-M, EL-N, SD-A, TL-L, CM-D, CV, AA) **(Anexo 2)** los examinaron a profundidad, haciéndolo también por duplicado. Posteriormente, sólo los artículos que fueron aprobados por ambos revisores se consideraron elegibles para el análisis final; cuando ocurrieron desacuerdos, éstos se resolvieron por consenso con la asesoría de un revisor extra (OJP) **(Anexo 2)**. El grado de acuerdo que existió durante el tamizaje de artículos en base a su texto completo se determinó mediante el cálculo del coeficiente Kappa de Cohen, el cual fue sustancial (0.66) **(Anexo 3)**.

2.5. Extracción de datos y variables

Siete revisores (SM, IL-M, SD-A, TL-L, CM-D, CV, AA) **(Anexo 2)** realizaron la extracción de datos de forma independiente y por duplicado a partir de los 12 estudios que fueron seleccionados para el meta-análisis mediante la revisión sistemática. Estos datos fueron recolectados en un formulario de Microsoft Excel estandarizado; un revisor externo (E.L-N) **(Anexo 2)** auditó el 100% de los datos para verificar su precisión e integridad.

Las variables de interés fueron: 1) características generales de los estudios seleccionados (primer autor, fecha de publicación, país, diseño del estudio, período de recolección de datos y tamaño de la muestra); 2) características basales de los pacientes (edad, sexo, número de pacientes con cáncer papilar y cáncer folicular de tiroides, nivel de riesgo de recurrencia de acuerdo a los lineamientos 2016 de la ATA, intervalo de tiempo entre la tiroidectomía y el inicio de la terapia con yodo radiactivo, dosis media de yodo y tiempo de seguimiento); 3) resultados de interés (definiciones de recurrencia y mortalidad de cada uno de los estudios seleccionados); y 4) riesgo de sesgo de cada uno de los estudios.

2.6.Análisis de riesgo de sesgo

Siete revisores (SM, IL-M, SD-A, TL-L, CM-D, CV, AA) **(Anexo 2)** evaluaron el riesgo de sesgo de manera independiente y por duplicado; los desacuerdos se resolvieron por consenso con la asesoría de un revisor extra (E.L-N) **(Anexo 2)**. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios de cohortes y de los estudios de casos y controles se utilizó la herramienta de nueve estrellas Newcastle Ottawa (Wells et al., 2021). Esta herramienta utiliza tres dominios predefinidos: la selección de participantes (representatividad de la población), la comparabilidad (ajuste por factores de confusión) y la determinación de los resultados de interés. Se determinó que los estudios que recibieron una calificación de ocho a nueve tuvieron un bajo riesgo de sesgo; los estudios que recibieron una calificación de cinco a siete tuvieron

un moderado riesgo de sesgo, mientras que los estudios que recibieron una calificación equivalente a cuatro o menos tuvieron un alto riesgo de sesgo.

2.7. Estrategia para la síntesis de datos

En esta fase del proceso investigativo, el objetivo inicial fue analizar los datos de supervivencia (tiempo transcurrido hasta el evento); sin embargo, ninguno de los estudios seleccionados para el meta-análisis informó los datos necesarios. A pesar de que se contactó a los autores de los estudios para pedirles que compartieran esta información, la baja tasa de respuesta impidió el desarrollo de un meta-análisis de los datos del tiempo transcurrido hasta el evento. Por lo tanto, los datos fueron analizados mediante el cálculo del odds ratio (OR).

Se calcularon el OR para cada tríada tratamiento-comparación-resultado y sus intervalos de confianza (IC) del 95% mediante el modelo de efectos aleatorios con el estimador de máxima verosimilitud restringida (REML). Se calcularon los tamaños del efecto en base al seguimiento más largo de cada tríada.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó visualmente y mediante el índice estadístico I2. Se estableció que un valor de I2 menor a 25% reflejaba poca inconsistencia y que un valor de I2 mayor a 75% reflejaba alta inconsistencia. Para realizar este análisis y generar los diagramas de bosque (“forest plots”), se utilizó el programa estadístico R Studio, un entorno de desarrollo integrado para R. Finalmente, para facilitar la interpretación y la comparabilidad de las características de los pacientes, las medianas se convirtieron a medias y rangos, mientras que los rangos intercuartílicos se convirtieron en desviaciones estándar.

2.8. Política de datos abiertos

Para fomentar la investigación reproducible, los archivos que se generaron durante el desarrollo de esta revisión sistemática y meta-análisis fueron publicados en la plataforma virtual

Figshare. Los documentos que fueron utilizados en ambas fases de tamizaje de artículos y en la fase de análisis de datos (códigos de análisis) están disponibles en el sitio web: https://figshare.com/s/a620c7230c8dcb6eea5f.

3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda generó un total de 3749 referencias bibliográficas después de eliminar los duplicados. Al final de la revisión sistemática, doce estudios comparativos cumplieron todos los criterios para ser incluidos en el meta-análisis. Se incluyeron un total de 34 632 pacientes con CDT **(Figura 1)** que participaron en estudios clínicos que fueron llevados a cabo en Corea, China, Polonia, Estados Unidos, Grecia, Japón, Italia, Turquía y Brasil. Seis estudios involucraron a 22 549 pacientes con riesgo de recurrencia bajo a intermedio según los lineamientos 2016 de la ATA, cuatro estudios incluyeron 11 031 pacientes con un riesgo de recurrencia intermedio a alto, y dos estudios involucraron 1 052 pacientes con riesgo de recurrencia bajo, intermedio y alto. La edad media de los pacientes en los estudios osciló entre 39.7 (DE ± 3.5) y 51.6 (DE ± 1.7) años. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (77.8%) (**Tabla 2**). Seis estudios evaluaron respuesta excelente y tres estudios evaluaron mortalidad con 3 meses como punto de corte de tiempo desde cirugía a yodoterapia (TCY); dos estudios evaluaron respuesta excelente y un estudio evaluó mortalidad con 6 meses como punto de corte TCY, y un estudio evaluó respuesta excelente con 9 meses como punto de corte TCY **(Tabla 3)**. El riesgo general de sesgo se consideró bajo en 2 estudios, moderado en 8 estudios y alto en 2 estudios. El nivel de representatividad fue la razón principal por la cual se disminuyó el puntaje **(Tabla 4)**.

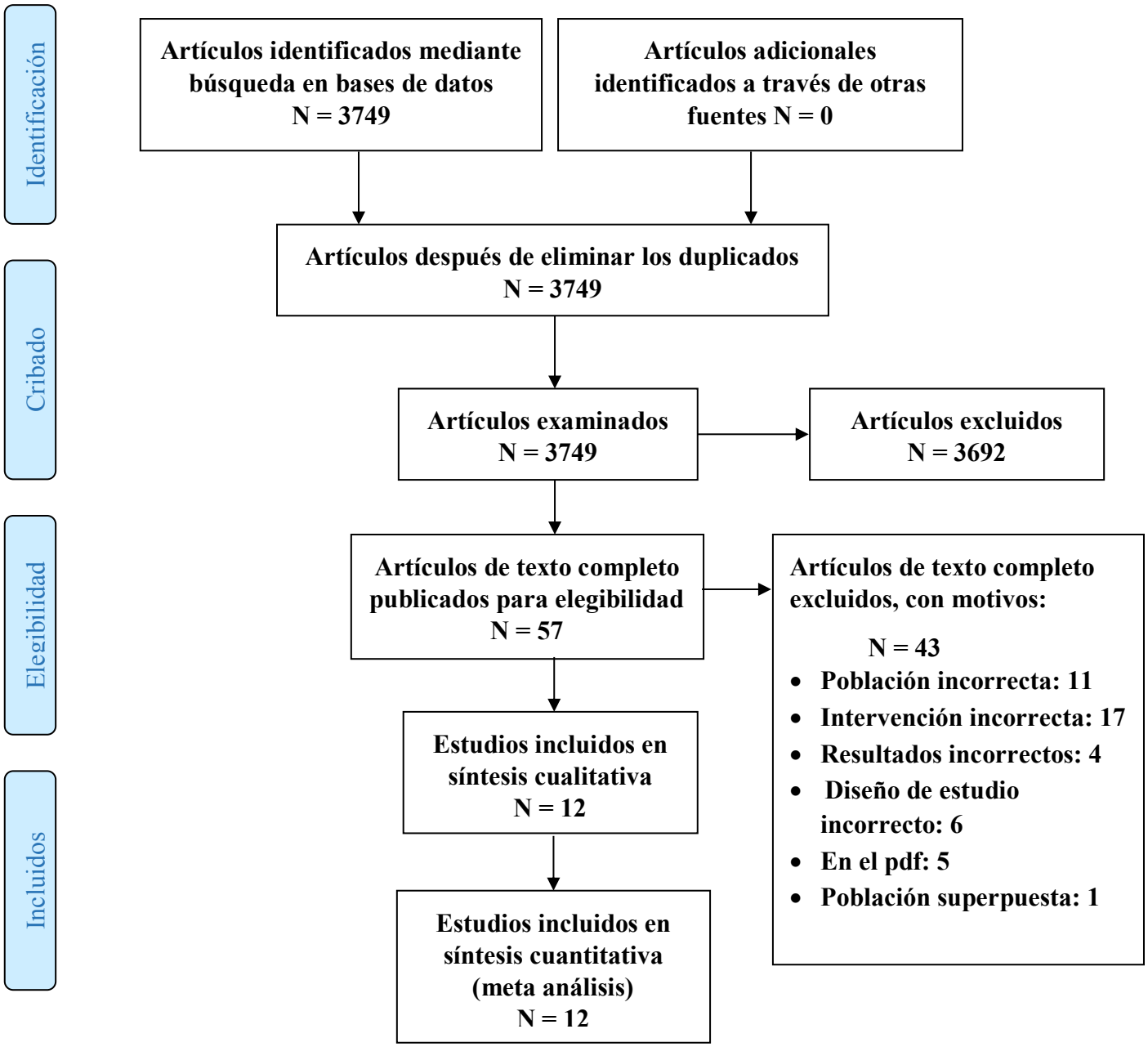

Figura 1: Diagrama del flujo de trabajo para la revisión sistemática. Nota: Un total de 12 estudios cumplieron con todos los criterios para ser incluidos en el meta-análisis. N = número.

Tabla 2: Características basales de los pacientes que participaron en cada uno de los 12 estudios seleccionados para el meta-análisis.

Autor, año	Grupo	Riesgo de recurrencia ATA (bajo-intermedio-alto)	Tamaño de población (n)	Edad (años, media ±S.D.)	Femenino (%)	Dosis de yodo (mCi)	Seguimiento (media, meses)	
							Respuesta Excelente	Mortalidad
	3 meses							
Ahn et al. 2020	Tardío	Bajo	57	45.4 ± 4.2	84%	NR	24	NR
	Temprano		57	46.0 ± 3.9	79%			
Tsirona et al. 2013	Tardío	Bajo	57	51.6 ± 1.7	82%	70.2 ± 1.08	6	NR
	Temprano		50	49.7 ± 1.8	80%	72.9 ± 2.7		
Li et al. 2018	Tardío	Bajo - intermedio	48	39.7 ± 3.5	69%	NR	26	NR
	Temprano		187	41.9 ± 3.1	59%			
Suman et al. 2016	Tardío	Bajo - intermedio	3288	47.2 ± 13.4	82%	NR	NR	120
	Temprano		18162	47.1 ± 13.3	82%			
Özdoğan et al. 2020	Tardío	Bajo - intermedio	352	48.0 ± 12.7	84%	70.2 ± 1.1	9	NR
	Temprano		151	46.0 ± 12.0	79%	72.9 ± 2.7		

Lin et al. 2016	Tardío	Bajo – intermedio	36	NR	NR	NR	20	NR
	Temprano	Bajo – intermedio	104	NR	NR	NR	20	NR
Kim, et al. 2019	Tardío	Intermedio	360	48.0 ± 12.2	78%	142.9 ± 22.1	24	156
	Temprano		360	47.3 ± 12.2	86%	144.2 ± 24.6		
Suman et al. 2016	Tardío	Alto	1165	48.5 ± 14.8	89%	NR	NR	108
	Temprano		8541	46.5 ± 14.6	67%			
	6 meses							
Matrone et al. 2019	Tardío	Intermedio	226	NR	66%	NR	60	NR
	Temprano		181	NR	73%			
Higashi et al. 2010	Tardío	Alto	89	NR	NR	101.2 ± 20.0	NR	156
	Temprano		109			100.2 ± 38.9		
Scheffel et al. 2016	Tardío	Bajo - intermedio – alto	220	47.1 ± 14.6	83%	112.0 ± 28.5	72	NR
	Temprano		253	43.1 ± 15.3	78%	112.8 ± 37.2		
	9 meses							

Krajewska et al. 2019	Tardío	Bajo - intermedio – alto	481	NR	NR	60.9 ± 20.0	12	NR
	Temprano		98					

Abreviaciones: NR no reporta.

Tabla 3: Definiciones de recurrencia o recaída establecidos por cada uno de los 12 estudios que fueron seleccionados para el meta-análisis.

Autor principal y fecha de publicación	Definición de recurrencia o recaída en cada uno de los estudios	Nuestra definición para el análisis
3 meses		
Ahn et al. 2020	Respuesta excelente: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida <0,2 ng / ml o tiroglobulina estimulada por TSH <1 ng / ml. Respuesta indeterminada: hallazgos inespecíficos en estudios de imágenes que presentan captación débil en el lecho tiroideo en la exploración con yodo radioactivo, tiroglobulina no estimulada detectable, pero <1 ng / ml, tiroglobulina estimulada detectable, pero <10 ng / ml o anticuerpos anti-tiroglobulina estables o en declive en ausencia de estructura o enfermedad funcional. Respuesta bioquímica incompleta: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida ≥ 1 ng / ml o tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng / ml o niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina en aumento. Respuesta estructural incompleta: evidencia estructural o funcional de enfermedad con cualquier nivel de tiroglobulina con o sin anticuerpos anti-tiroglobulina.	Respuesta excelente: respuesta excelente

Tsirona et al. 2013	Remisión: definida como ninguna evidencia de enfermedad basada en tiroglobulina sérica indetectable durante la supresión de TSH y / o un nivel de menos de 2 lg / l después de la estimulación en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en la ecografía del cuello. Persistencia: nivel anormal de tiroglobulina. Recurrencia: pacientes que estuvieron en remisión durante al menos un año, y un examen de seguimiento reveló evidencia de enfermedad mediante imágenes y / o aumento de los niveles de tiroglobulina, ya sea bajo supresión de TSH o estimulado.	Respuesta excelente: respuesta excelente
Li et al. 2018	Respuesta excelente: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida <0,2 ng / ml o tiroglobulina estimulada por TSH <1 ng / ml. Respuesta indeterminada: hallazgos inespecíficos en estudios de imágenes que presentan captación débil en el lecho tiroideo en la exploración con yodo radioactivo, tiroglobulina no estimulada detectable, pero <1 ng / ml, tiroglobulina estimulada detectable, pero <10 ng / ml o anticuerpos anti-tiroglobulina estables o en declive en ausencia de estructura o enfermedad funcional. Respuesta bioquímica incompleta: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida ≥ 1 ng / ml o tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng / ml o niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina en aumento. Respuesta estructural incompleta: evidencia estructural o funcional de enfermedad con cualquier nivel de tiroglobulina con o sin anticuerpos anti-tiroglobulina.	Respuesta excelente: respuesta excelente
Suman et al. 2016	Supervivencia: tasa de supervivencia.	Mortalidad: 1/supervivencia
Özdoğan et al. 2020	Éxito de Ablación: captación de yodo en el lecho tiroideo a través de rastreo post yodoterapia.	Respuesta excelente: éxito de ablación
Lin et al. 2016	Respuesta excelente: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida <0,2 ng / ml o tiroglobulina estimulada por TSH <1 ng / ml.	Respuesta excelente: respuesta excelente
Kim, et al. 2019	Respuesta excelente: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida <0,2 ng / ml o tiroglobulina estimulada por TSH <1 ng / ml. Respuesta indeterminada: hallazgos inespecíficos en estudios de imágenes que presentan captación débil en el lecho tiroideo en la exploración con yodo radioactivo, tiroglobulina no	Respuesta excelente: respuesta excelente Mortalidad: Tasa de supervivencia

	estimulada detectable, pero <1 ng / ml, tiroglobulina estimulada detectable, pero <10 ng / ml o anticuerpos anti-tiroglobulina estables o en declive en ausencia de estructura o enfermedad funcional. Respuesta bioquímica incompleta: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida ≥ 1 ng / ml o tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng / ml o niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina en aumento. Respuesta estructural incompleta: evidencia estructural o funcional de enfermedad con cualquier nivel de tiroglobulina con o sin anticuerpos anti-tiroglobulina. Tasa de supervivencia: número de pacientes que viven un determinado tiempo después de que se les diagnostique la enfermedad.	
Suman et al. 2016	Supervivencia: tasa de supervivencia	Mortalidad: 1/supervivencia
6 meses		
Matrone et al. 2019	Respuesta excelente: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida <0,2 ng / ml o tiroglobulina estimulada por TSH <1 ng / ml Respuesta indeterminada: hallazgos inespecíficos en estudios de imágenes que presentan captación débil en el lecho tiroideo en la exploración con yodo radioactivo, tiroglobulina no estimulada detectable, pero <1 ng / ml, tiroglobulina estimulada detectable, pero <10 ng / ml o anticuerpos anti-tiroglobulina estables o en declive en ausencia de estructura o enfermedad funcional. Respuesta bioquímica incompleta: imágenes negativas y tiroglobulina suprimida ≥ 1 ng / ml o tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng / ml o niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina en aumento. Respuesta estructural incompleta: evidencia estructural o funcional de enfermedad con cualquier nivel de tiroglobulina con o sin anticuerpos anti-tiroglobulina.	Respuesta excelente: respuesta excelente
Higashi et al. 2010	Mortalidad: Cantidad de personas que mueren en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Mortalidad: mortalidad

Selbach et al. 2016	Libre de enfermedad: sin evidencia clínica o de imagen de tumor (es decir, sin captación fuera del lecho tiroideo en la WBS posterior al tratamiento y sin evidencia de imagen de tumor en el cuello), niveles de Tiroglobulina-T4 en suero y Tiroglobulina indetectables (<1 ng / ml) niveles <2 ng / mL. Persistencia / recurrencia: nueva evidencia bioquímica o estructural de la enfermedad detectada en un paciente que previamente se había determinado que estaba libre de enfermedad. En pacientes con anti-Tiroglobulina positivo, utilizamos la tendencia de los niveles séricos de anti-tiroglobulina a lo largo del tiempo, así como estudios de imágenes adicionales para definir el estado de la enfermedad.	Respuesta excelente: respuesta excelente
9 meses		
Krajewska et al. 2019	Recurrencia total: respuesta indeterminada, respuesta bioquímica incompleta, respuesta estructural incompleta.	Respuesta excelente: respuesta excelente

Tabla 4: Riesgo de sesgo para cada uno de los doce estudios que fueron seleccionados para el meta-análisis.

Autores/año de publicación	**Diseño**	**Puntuación**				
Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte		**Selección de participantes /******	**Comparabilidad /****	**Determinación de los resultados de intereses /*****	**Total**	**Riesgo de sesgo total**
3 meses						
Ahn et al. 2020	Estudio de cohorte retrospectivo	**	**	***	7	Riesgo moderado
Tsirona et al. 2013	Estudio de cohorte retrospectivo	***		***	6	Riesgo moderado
Li et al. 2018	Estudio de cohorte retrospectivo	***	*	***	7	Riesgo moderado

Suman et al. 2016	Estudio de cohorte retrospectivo	****	*	***	8	Riesgo bajo
Özdoğan et al. 2020	Estudio de cohorte retrospectivo	***		**	5	Riesgo moderado
Lin et al. 2016	Estudio de cohorte retrospectivo	**		**	4	Riesgo alto
Kim, et al. 2019	Estudio de cohorte retrospectivo	***	**	**	7	Riesgo moderado
Suman et al. 2016	Estudio de cohorte retrospectivo	****	*	***	8	Riesgo bajo
6 meses						
Matrone et al. 2019	Estudio de cohorte retrospectivo	**	*	**	5	Riesgo moderado
Higashi et al. 2010	Estudio de cohorte retrospectivo	**		**	4	Riesgo alto
Scheffel et al. 2016	Estudio de cohorte retrospectivo	**	*	**	5	Riesgo moderado
9 meses						
Krajewska et al. 2019	Estudio de cohorte retrospectivo	**	*	**	5	Riesgo moderado

****=2 puntos, ***=3 puntos, ****=4 puntos.**

3.1. Administración de yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio (punto de corte: 3 meses).

Cinco estudios (Ahn et al., 2020; Li et al., 2018; Lin et al., 2016; Özdoğan et al., 2021; Tsirona et al., 2014) fueron elegibles para realizar la comparación entre yodoterapia tardía y yodoterapia temprana en términos de respuesta excelente en pacientes con CDT con un riesgo de recurrencia bajo a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 3 meses. Se incluyeron 1099 pacientes. La **figura 2** muestra que la probabilidad de lograr una respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo, lo que fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 0.76; IC 95%: 0.34-1.68; I^2: 78.00%). Con respecto a las dosis de yodo que fueron reportadas por un estudio (Özdoğan et al., 2021), el grupo de yodoterapia tardía recibió dosis similares (70.2 mCi, DE ± 1.1) a las del grupo de yodoterapia temprana (72.9 mCi, DE ± 2.7) (**Tabla 2**).

Por otro lado, solamente un estudio (Suman, Wang, Moo-Young, et al., 2016) fue elegible para realizar la comparación entre yodoterapia tardía y yodoterapia temprana con el fin de evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 3 meses TCY. Se incluyeron 21 450 pacientes. La **figura 3** muestra que el riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo que fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 1.00; IC 95%: 0.84-1.19; I2: 0.00%). No se reportó la dosis de yodo que fue administrada a cada grupo de tratamiento **(Tabla 2)**.

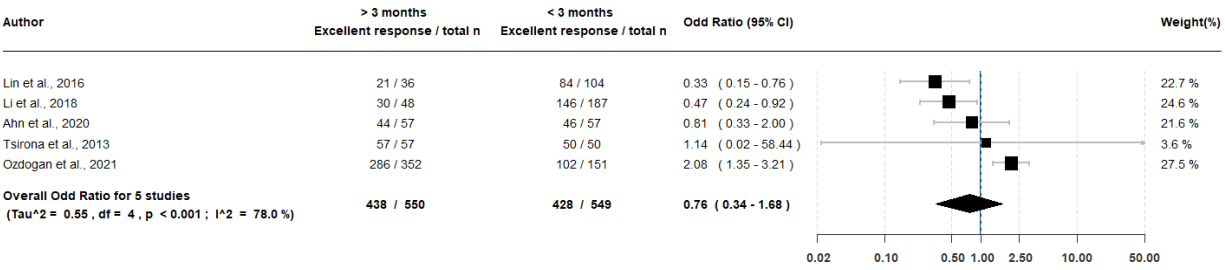

Figura 2. Probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 3 meses).

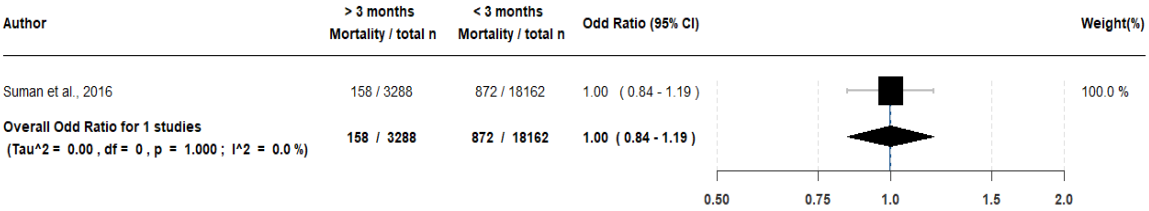

Figura 3. Riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 3 meses).

3.2. Administración de yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio (punto de corte: 6 meses).

Dos estudios (Matrone et al., 2020; Scheffel et al., 2016) fueron elegibles para realizar la comparación entre yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana en términos de respuesta excelente en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 6 meses TCY, donde se incluyeron 880 pacientes. La **figura 4** muestra que la probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 1.26; IC 95%: 0.94-1.69; I2: 0.00%). Con respecto a las dosis de yodo solo lo reportó un estudio (Matrone et al., 2020), el grupo de yodoterapia

tardía y el grupo de yodoterapia temprana recibieron dosis similares (112.8 mCi, DE ± 28.5; 112.8 mCi, DE ± 37.2, respectivamente) **(Tabla 2)**. Por falta de datos, no se pudo evaluar el riesgo de mortalidad en esta categoría.

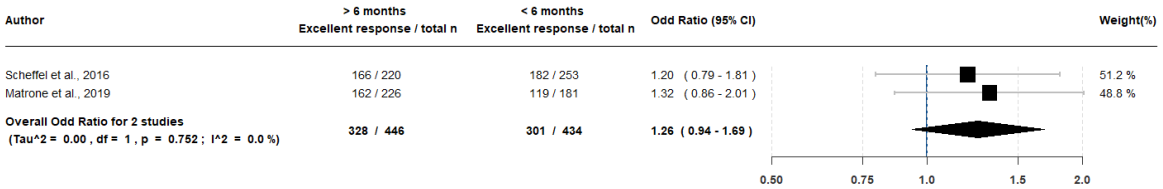

Figura 4. Probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 6 meses).

3.3. Administración de yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio (punto de corte: 3 meses).

Un estudio (Kim et al., 2019) fue elegible para realizar la comparación entre yodoterapia tardía y yodoterapia temprana en términos de respuesta excelente en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 3 meses. Se incluyeron 720 pacientes. La **figura 5** muestra que la probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 0.82; IC 95%: 0.61-1.11; I2: 0.00%). Con respecto a las dosis de yodo que fueron reportadas por este estudio, el grupo de yodoterapia tardía recibió dosis similares (142.9 mCi, DE ± 22.1) a las del grupo de yodoterapia temprana (144.2 mCi, DE ± 24.6) **(Tabla 2)**.

Por otro lado, dos estudios (Kim et al., 2019; Suman, Wang, Abadin, et al., 2016) fueron elegibles para realizar la comparación entre yodoterapia tardía y yodoterapia temprana con el fin de evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 3 meses TCY. Se incluyeron 10 426

pacientes. La **figura 6** muestra que el riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 1.04; IC 95%: 0.74-1.47; I2: 62.50%). Con respecto a las dosis de yodo que fueron reportadas por un estudio (Kim et al., 2019), el grupo de yodoterapia tardía recibió dosis similares (142.9 mCi, DE ± 22.1) a las del grupo de yodoterapia temprana (144.2 mCi, DE ± 24.6) **(Tabla 2)**.

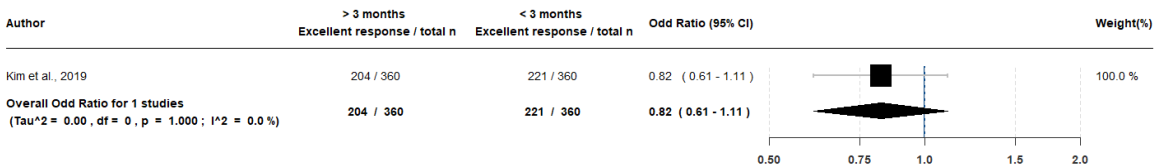

Figura 5. Probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 3 meses).

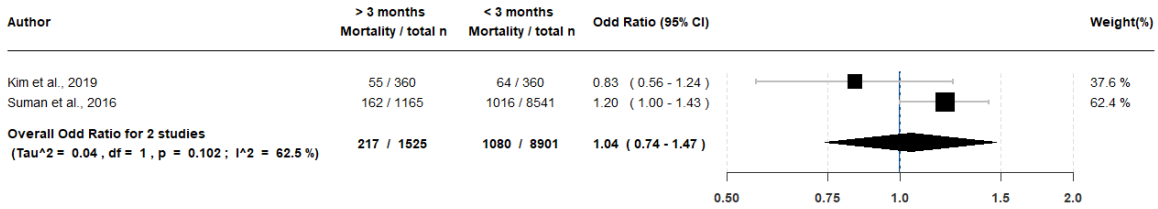

Figura 6. Riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 3 meses).

3.4. Administración de yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio (punto de corte: 6 meses).

Dos estudios (Matrone et al., 2020; Scheffel et al., 2016) fueron elegibles para realizar la comparación entre yodoterapia tardía y yodoterapia temprana en términos de respuesta

excelente en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 6 meses. Se incluyeron 880 pacientes. La **figura 6** muestra que la probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 1.04; IC 95%: 0.64-1.68; I2: 58.90%). Con respecto a las dosis de yodo fueron reportadas por un solo estudio (Scheffel et al., 2016), el grupo de yodoterapia tardía recibió dosis similares (112.0 mCi, DE ± 28.5) a las del grupo de yodoterapia temprana (112.8 mCi, DE ± 37.2) **(Tabla 2)**.

Por otro lado, sólo un estudio (Higashi et al., 2011) fue elegible para realizar la comparación entre la yodoterapia tardía y la yodoterapia temprana con el fin de evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 6 meses. Se incluyeron 198 pacientes. La **figura 7** muestra que el riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo fue mayor en los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía en comparación con los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 6.55; IC 95%: 2.92-14.67; I2: 0.00%). Con respecto a las dosis de yodo que fueron reportadas por este estudio, el grupo de yodoterapia tardía recibió dosis similares (101.2 mCi, DE ± 20.0) a las del grupo de yodoterapia temprana (100.2 mCi, DE ± 38.9) **(Tabla 2)**.

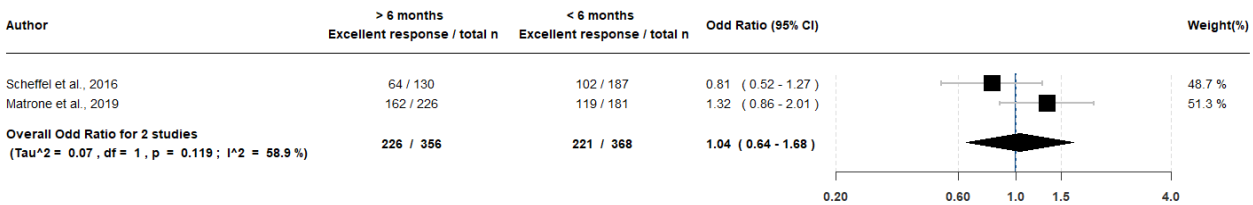

Figura 6. Probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 6 meses).

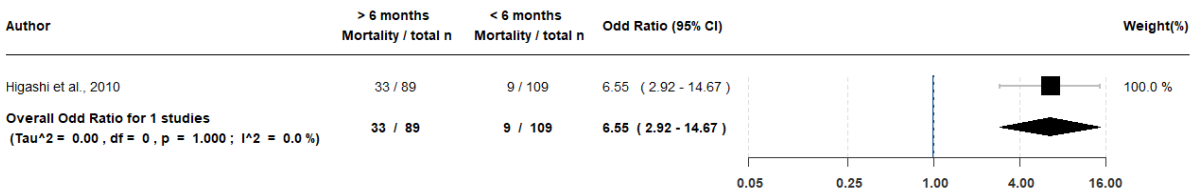

Figura 7. Riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 6 meses).

3.5. Administración de yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio (punto de corte: 9 meses).

Sólo un estudio (Krajewska et al., 2019) fue elegible para realizar la comparación entre la yodoterapia tardía y la yodoterapia temprana en términos de respuesta excelente en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 9 meses TCY. Se incluyeron 597 pacientes. La **figura 8** muestra que la probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 0.78; IC 95%: 0.32-1.91; I2: 0.00%). Con respecto a las dosis de yodo que fueron reportadas por este estudio, la dosis media de yodo que recibieron los 2 grupos de tratamiento fue de 60.9 mCi, DE ± 20.0 **(Tabla 2)**.

De la misma forma, un sólo estudio (Krajewska et al., 2019) fue elegible para realizar la comparación entre la yodoterapia tardía y la yodoterapia temprana con el fin de evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y tomando en cuenta un punto de corte de 9 meses. Se incluyeron 327 pacientes. La **figura 9** muestra que el riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo fue similar entre los pacientes que se sometieron a yodoterapia tardía y los que se sometieron a yodoterapia temprana (OR 1.28; IC 95%: 0.74-2.23; I2: 0.00%). Con respecto a las dosis de yodo que fueron

reportadas por este estudio, la dosis media de yodo que recibieron los 2 grupos de tratamiento fue de 60.9 mCi, DE ± 20.0 **(Tabla 2)**.

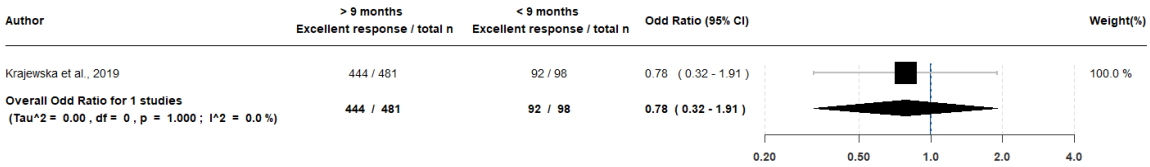

Figura 8. Probabilidad de lograr respuesta excelente durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 9 meses).

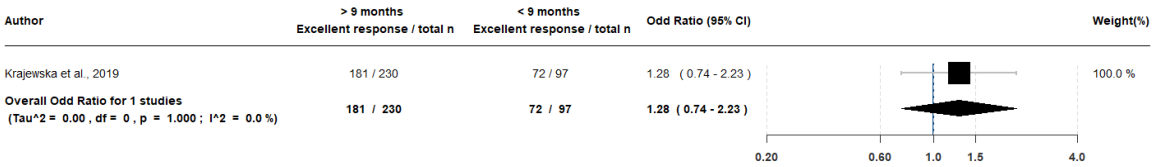

Figura 9. Riesgo de mortalidad durante el tiempo de seguimiento más largo en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio que se sometieron a yodoterapia tardía versus yodoterapia temprana (punto de corte: 9 meses).

4. DISCUSIÓN

Los doce estudios clínicos que fueron seleccionados para el meta-análisis dividieron a los pacientes de acuerdo a los criterios de riesgo de recurrencia definidos por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) (Haugen et al., 2016) que son bajo, intermedio y alto. Dado a que algunos estudios incluyeron estratificaciones combinadas, se tomó la decisión de agrupar a los pacientes con CDT en dos conjuntos: pacientes con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y pacientes con riesgo de recurrencia alto a intermedio. Por esta situación, no se pudo realizar un análisis de subgrupos por grado de estratificación. Por otro lado, los doce estudios fueron divididos de acuerdo al tiempo de corte establecido lo cual permitió obtener 6 estudios en el grupo de 3 meses, 4 estudios en el grupo de 6 meses y 1 estudio en el grupo de 9 meses.

Al inicio de la investigación, se planteó reportar los resultados de recurrencia total en términos de respuesta bioquímica incompleta, respuesta estructural incompleta y respuesta indeterminada. Sin embargo, algunos estudios no tomaron en cuenta el criterio de respuesta indeterminada ya que consideraron que no es un indicativo de recurrencia de la enfermedad. Por lo tanto, se decidió analizar el grupo de pacientes con ausencia de recurrencia, es decir, aquellos que mostraron una respuesta excelente. Adicionalmente, se analizó el riesgo de mortalidad en los pacientes.

Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis muestran que la administración de yodoterapia antes o después de 3 meses luego de la tiroidectomía no implica cambios significativos dentro de respuesta clínica y mortalidad en los pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y alto a intermedio. En contraste, los pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que reciben yodoterapia después de los 6 meses luego de la cirugía tienen mayor riesgo de mortalidad que aquellos que reciben el tratamiento

antes de los 6 meses. No se pudo obtener información estadísticamente robusta dentro del periodo de corte de 9 meses ya que sólo un estudio clínico fue elegible para realizar este análisis.

El análisis de riesgo de sesgo demostró que 2 estudios clínicos tuvieron riesgo bajo, 8 estudios clínicos tuvieron riesgo moderado y 2 estudios tuvieron riesgo alto. Por lo tanto, se puede concluir que los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis son medianamente confiables porque sólo 2 estudios clínicos presentaron un riesgo bajo de sesgo.

Se aspiró a analizar los resultados del tiempo transcurrido hasta el evento, pero ninguno de los estudios reportó los datos necesarios. Se contactó a los autores de los estudios para solicitar esta información; sin embargo, hubo una tasa de respuesta muy baja. Esto impidió el desarrollo de un meta-análisis del tiempo transcurrido hasta el evento. Como resultado, se analizaron los datos disponibles mediante el cálculo del odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza (95%).

La mayor limitación asociada a esta revisión sistemática y meta-análisis fue la reducida cantidad de estudios que están relacionados con el tema central de la investigación. Por lo tanto, se recomienda realizar un estudio prospectivo que involucre a un amplio número de pacientes con el fin de obtener resultados más robustos sobre el tiempo que puede transcurrir desde la cirugía hasta la yodoterapia sin que haya un impacto significativo en la probabilidad de lograr respuesta excelente y en el riesgo de mortalidad de los pacientes con CDT, sobre todo en aquellos con riesgo de recurrencia alto a intermedio.

Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis permiten realizar una recomendación con respecto al manejo de pacientes con CDT: los pacientes con riesgo de recurrencia bajo a intermedio pueden recibir la yodoterapia incluso después de los 6 meses luego de la tiroidectomía, si es necesario, sin incurrir en incremento de riesgo. Sin embargo, los pacientes con riesgo de recurrencia alto a intermedio según los criterios de la ATA deben recibir

yodoterapia dentro de los 6 meses después de la tiroidectomía. Esto permite una mejor distribución y uso de este recurso (yodoterapia) en países y/o sistemas de salud que no pueden proveer este tratamiento a tiempo, ya sea porque el país no produce el radiofármaco y/o porque se requiere optimizar el uso de este recurso por su alto costo (incluyendo camas disponibles y profesionales especializados).

5. CONCLUSIONES

- La administración de yodoterapia antes o después de 3 meses luego de la tiroidectomía no implica cambios significativos dentro de respuesta clínica y mortalidad en los pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio y alto a intermedio.

- Pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo a intermedio que reciben yodoterapia después de los 6 meses luego de la cirugía no tienen mayor riesgo de mortalidad en comparación a los que la reciben antes de los 6 meses.

- Pacientes con CDT con riesgo de recurrencia alto a intermedio que reciben yodoterapia después de los 6 meses luego de la cirugía tienen mayor riesgo de mortalidad que aquellos que reciben el tratamiento antes de los 6 meses.

6. RECOMENDACIONES

Actualmente, guías clínicas de manejo de pacientes con CDT como "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" (Guía ATA) (Haugen et al., 2016), "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines (R) Thyroid Carcinoma Version 2.2021" (Haddad et al., 2014) y la "Guía de Práctica Clínica: Nódulo tiroideo y Cáncer Diferenciado de Tiroides: Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento" del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (Torres-Freire et al., 2019) recomiendan administrar la yodoterapia de 6 a 12 semanas después de la tiroidectomía.

En base a los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis, se recomienda a estas guías clínicas prolongar ese intervalo de tiempo a un máximo de 6 meses (24 semanas) ya

que no habría un incremento en el riesgo de recaída o mortalidad en pacientes con CDT con riesgo de recurrencia bajo – intermedio y en pacientes con CDT con alto riesgo de recurrencia.

ANEXOS

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda.

Ovid

Database(s): Embase 1974 to 2020 June 02, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to June 02, 2020
Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Thyroid Neoplasms/di, dg [Diagnosis, Diagnostic Imaging]	15940
2	exp thyroid cancer/di [Diagnosis]	24061
3	(thyroid* adj3 (cancer* or neoplasm* or carcinoma*)).ti,ab,hw,kw.	139248
4	(diagnos* or detect* or identify* or identified or identification*).ti,ab,hw,kw.	17002808
5	1 or 2 or (thyroid* adj3 (cancer* or neoplasm* or carcinoma*) adj3 (diagnos* or detect* or identify* or identified or identification*)).ti,ab,hw,kw.	36818
6	exp incidental findings/	27510
7	exp Mass Screening/	367938
8	exp Palpation/	26410
9	(((diagnos* or detect* or event or events or identify* or identified or identification*) adj5 (trigger* or chance)) or incidental or incidentally or palpabl* or palpat* or screen* or serendipit* or subclinical).ti,ab,hw,kw.	2473978
10	6 or 7 or 8 or 9	2484354
11	5 and 10	4847
12	exp comparative study/	3262555
13	exp Cohort Studies/	2580088
14	exp longitudinal study/	274713
15	exp retrospective study/	1741673
16	exp prospective study/	1144154
17	exp population research/	106991
18	(cohort* or "longitudinal study" or "longitudinal survey" or "longitudinal analysis" or "longitudinal evaluation" or longitudinal* or ((retrospective or "ex post facto") adj3 (study or survey or analysis or design)) or retrospectiv* or "prospective study" or "prospective survey" or "prospective analysis" or prospectiv* or (population adj3 (stud* or survey* or analys* or research)) or "incidence study" or "incidence survey" or "incidence analysis" or (("follow-up" or followup) adj (stud* or survey or analysis)) or (compar* and (study or trial))).mp,pt.	14626951
19	or/12-18	14739985
20	11 and 19	2002
21	limit 20 to (editorial or erratum or note or addresses or autobiography or bibliography or biography or blogs or comment or dictionary or directory or interactive tutorial or interview or lectures or legal cases or legislation	8

	or news or newspaper article or overall or patient education handout or periodical index or portraits or published erratum or video-audio media or webcasts) [Limit not valid in Embase,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	
22	20 not 21	1994
23	remove duplicates from 22	1546

Scopus

- TITLE-ABS-KEY(thyroid* W/3 (cancer* or neoplasm* or carcinoma*) W/3 (diagnos* or detect* or identify* or identified or identification*))
- TITLE-ABS-KEY(((diagnos* or detect* or event or events or identify* or identified or identification*) W/5 (trigger* or chance)) OR incidental OR incidentally OR palpabl* OR palpat* OR screen* OR serendipit* OR subclinical)
- TITLE-ABS-KEY(cohort* or "longitudinal study" or "longitudinal survey" or "longitudinal analysis" or "longitudinal evaluation" or longitudinal* or ((retrospective or "ex post facto") W/3 (study or survey or analysis or design)) or retrospectiv* or "prospective study" or "prospective survey" or "prospective analysis" or prospectiv* or (population W/3 (stud* or survey* or analys* or research)) or "incidence study" or "incidence survey" or "incidence analysis" or (("follow-up" or followup) W/1 (stud* or survey or analysis)) or (compar* and (study or trial)))
- 1 and 2 and 3
- DOCTYPE(ed) OR DOCTYPE(bk) OR DOCTYPE(er) OR DOCTYPE(no) OR DOCTYPE(sh)
- 4 and not 5
- INDEX(embase) OR INDEX(medline) OR PMID(0* OR 1* OR 2* OR 3* OR 4* OR 5* OR 6* OR 7* OR 8* OR 9*)
- 6 and not **7**

ANEXO 2. Nomenclatura para nombrar revisores que participaron en la investigación.

SM: Samantha Mora

DI-B: Damaris Intriago Baldeón

IL-M: Ivelin Leal Medina

EL-N: Eddy Lincango Naranjo

SD-A: Sarahi Dueñas Andrade

TL-L: Tania Ledesma León

CM-D: Carla M. Domínguez

CV: Camila Valle

AA: Andrés Ayala

OJP: Oscar J. Ponce

ANEXO 3. Tabla de interpretación del Coeficiente Kappa de Cohen.

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre *(Poor)*
0,01 - 0,20	Leve *(Slight)*
0,21 - 0,40	Aceptable *(Fair)*
0,41 - 0,60	Moderada *(Moderate)*
0,61 - 0,80	Considerable *(Substantial)*
0,81 - 1,00	Casi perfecta *(Almost perfect)*

Bibliografía

- Ahn, J., Jin, M., Song, E., Jeon, M. J., Kim, T. Y., Ryu, J. S., Kim, W. B., Shong, Y. K., Han, J. M., & Kim, W. G. (2020). Clinical outcomes after early and delayed radioiodine remnant ablation in patients with low-risk papillary thyroid carcinoma: Propensity score matching analysis. *Endocrinology and Metabolism*, *35*(4), 830–837. https://doi.org/10.3803/ENM.2020.747
- Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. *The Lancet*, *388*(10061), 2783–2795. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6
- Carling, T., & Udelsman, R. (2014). Thyroid cancer. *Annual Review of Medicine*, *65*, 125–137. https://doi.org/10.1146/annurev-med-061512-105739
- Choudhury, P. S., & Gupta, M. (2018). Theranostics and precision medicine special feature: Review Article Differentiated thyroid cancer theranostics : radioiodine and beyond. *Br J Radiol*, *91*(013Choudhury, P. S., Gupta, M. (2018). Theranostics and precision medicine special feature: Review Article Differentiated thyroid cancer theranostics : radioiodine and beyond. Br J Radiol, 91(0136), 1–11.6), 1–11.
- Delgado, D. (2016). Impacto de la medicina nuclear en el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica*, *73*(620), 633–636. https://doi.org/10.1002/hed.24143
- *DistillerSR*. (2021, julio 20). 2021. https://v2dis-prod.evidencepartners.com/Login/Login.php
- GLOBOCAN. (2020). *GLOBOCAN*. https://gco.iarc.fr/today/home
- Haddad, R., Bischoff, L., Bernet, V., Blomain, E., Lamki Busaidy, N., Dickson, P., Duh, Q.-Y., Ehya, H., Goldner, W., Haymart, M., Holt, S., Hunt, J., Iagaru, A., Kandeel, F., Lamonica, D., Markovina, S., Mclver, B., Reaburn, C., Rezaee, R., … Dottie, S. (2014). Thyroid carcinoma. *Nuclear Oncology*, 35–51.

- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 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*, *26*(1), 1–133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
- Higashi, T., Nishii, R., Yamada, S., Nakamoto, Y., Ishizu, K., Kawase, S., Togashi, K., Itasaka, S., Hiraoka, M., Misaki, T., & Konishi, J. (2011). Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: A retrospective statistical analysis of 198 cases. *Journal of Nuclear Medicine*, *52*(5), 683–689. https://doi.org/10.2967/jnumed.110.081059
- Khan, Y. S., & Farhana, A. (2021). Histology, Thyroid Gland. *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/
- Kim, M., Han, M., Jeon, M. J., Kim, W. G., Kim, I. J., Ryu, J. S., Kim, W. B., Shong, Y. K., Kim, T. Y., & Kim, B. H. (2019). Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, *91*(3), 449–455. https://doi.org/10.1111/cen.14039
- Krajewska, J., Jarzab, M., Kukulska, A., Czarniecka, A., Roskosz, J., Puch, Z., Wygoda, Z., Paliczka-Cieslik, E., Kropinska, A., Krol, A., Handkiewicz-Junak, D., & Jarzab, B. (2019). Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *53*(5), 320–327. https://doi.org/10.1007/s13139-019-00608-8
- Li, H., Zhang, Y. Q., Wang, C., Zhang, X., Li, X., & Lin, Y. S. (2018). Delayed initial

radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, *88*(4), 601–606. https://doi.org/10.1111/cen.13551

- Lin, Y., Li, H., & Wang, C. (2016). *Short Call Poster 66 Short Call Poster 65 Short Call Poster 67*. 2016.
- Matrone, A., Gambale, C., Torregrossa, L., Piaggi, P., Bianchi, F., Valerio, L., Viola, D., Agate, L., Molinaro, E., Materazzi, G., Basolo, F., Vitti, P., & Elisei, R. (2020). Delayed 131-I first treatment after surgery has no impact on the median term outcome of patients with intermediate risk differentiated thyroid cancer. *Endocrine Practice*, *26*(1), 58–71. https://doi.org/10.4158/EP-2019-0182
- Medina-Ornelas, S., García-Pérez, F., & García-Pérez, M. (2018). Impacto de la medicina nuclear en el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Gaceta Médica de México*, 509–519.
- Özdoğan, Ö., Aksu, A., Doğan, E., Bülbül, O., Güray Durak, M., Sevinç, A. İ., Bayraktar, F., & İkiz, A. Ö. (2021). Applying postoperative radioiodine therapy before 3 months seems to decrease ablation success in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Annals of Nuclear Medicine*, *35*(2), 223–231. https://doi.org/10.1007/s12149-020-01555-7
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., … Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, *372*. https://doi.org/10.1136/bmj.n71
- Ravera, S., Reyna-Neyra, A., Ferrandino, G., , L. Mario Amzel, A., & Carrasco, N.

(2017). The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Physiology & behavior*, *176*(1), 100–106. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034125.The

- Scheffel, R. S., Zanella, A. B., Dora, J. M., & Maia, A. L. (2016). Timing of radioactive iodine administration does not influence outcomes in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*, *26*(11), 1623–1629. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0038
- Schmidbauer, B., Menhart, K., Hellwig, D., & Grosse, J. (2017). Differentiated thyroid cancer—treatment: State of the art. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(6), 1–17. https://doi.org/10.3390/ijms18061292
- Suman, P., Wang, C. H., Abadin, S. H., Block, R., Raghavan, V., Moo-Young, T. A., Prinz, R. A., & Winchester, D. J. (2016). Timing of radioactive iodine therapy does not impact overall survival in high-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*, *22*(7), 822–831. https://doi.org/10.4158/EP151088.OR
- Suman, P., Wang, C. H., Moo-Young, T. A., Prinz, R. A., & Winchester, D. J. (2016). Timing of adjuvant radioactive iodine therapy does not affect overall survival in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. *American Surgeon*, *82*(9), 807–814. https://doi.org/10.1177/000313481608200942
- Torres-Freire, C., Villena-Guevara, F., García-Cevallos, C., Silva-Carrera, P., Rosado-Cevallos, V., Navarrete-Yanes, G., Rosero-Puente, D., Charvet-Araque, M. A., Yerovi-Guzmán, F., Calvache-Guáman, J., Nuñez-Silva, C., Nicolalde-Pozo, A., & Lopez-Cariel, V. (2019). Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En *Ministerio de Salud Pública* (p. 150).
- *Traductor de Google*. (2021, julio 20). https://translate.google.com/?hl=es
- Tsirona, S., Vlassopoulou, V., Tzanela, M., Rondogianni, P., Ioannidis, G., Vassilopoulos, C., Botoula, E., Trivizas, P., Datseris, I., & Tsagarakis, S. (2014). Impact

of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, *80*(3), 459–463. https://doi.org/10.1111/cen.12301

- Universidad de York. (2021, septiembre 6). *National Institute for Health Research*. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=267036
- Vera Muthre, E., Lazo Caicedo, C., Cedeño Loor, S., & Bravo Bermeo, C. (2018). Actualización sobre el cáncer de tiroides. *Recimundo*, *2*, 16–42. https://doi.org/10.26820/recimundo/2.(3).julio.2018.16-42
- Wells, G., Shea, B., O´Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2021). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa Hospital. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Yavuz, S., & Puckett, Y. (2020). Iodine-131 Uptake Study. *StatPearls*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644709