https://doi.org/10.18004/rspp.2025.ago.03

ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de práctica clínica para el tratamiento y seguimiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides. Parte II: tratamiento, seguimiento y manejo del CDT yodo refractario

Clinical practice guideline for the treatment and follow-up of individuals with differentiated thyroid cancer. Part II: treatment, follow-up and management of radioiodine-refractory DTC

María Galiana Rodríguez [1]; Clara Escurra Sánchez [1]; Fabiola Romero Gómez [1]; Francisco Cabrera [1]; Helen López [1]; Natalia Cabrera [2]; Juan Guillermo Cárdenas Aguilera [3]; Kelly Chacón Acevedo [4]; Elizabeth Valinotti Delmás [1]

[1]*Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay.*

[2]*Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección General de Vigilancia de la Salud, Registro de Cáncer. Asunción, Paraguay.*

[3]*Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.*

[4]*Fundación Universitaria Sanitas, Grupo de investigación traslacional. Bogotá, Colombia.*

Autor correspondiente: Fabiola Romero Gómez
fabirom@hotmail.com

Editor responsable: Miriam Espínola-Canata Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Salud, Asunción, Paraguay.

Cómo citar este artículo: Rodríguez MG, Escurra Sánchez C, Romero Gómez F, Cabrera F, López H, Cabrera N, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento y seguimiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides. Parte II: Tratamiento, Seguimiento y Manejo del CDT yodo refractario. Rev. salud publica Parag. 2025;15(2):42-53.

Recibido: 25/02/2025. **Aceptado:** 30/05/2025.

RESUMEN

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) representa la mayoría de las neoplasias tiroideas y requiere recomendaciones que integren estratificación de riesgo y vigilancia activa de microcarcinomas de bajo riesgo. En esta segunda entrega se aplican preguntas clave definidas previamente: indicaciones y periodicidad de vigilancia activa; tratamiento de nódulos tiroideos sospechosos de cáncer; seguimiento según riesgo dinámico y manejo de CDT yodo-refractario.

Objetivo: Generar recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento y seguimiento de personas adultas con cáncer diferenciado de tiroides.

Metodología: Desarrollo de una guía de práctica clínica mediante revisión sistemática de la literatura (RSL) y consenso de expertos. El grupo definió el alcance y 4 preguntas de interés. Cada pregunta se abordó mediante actualización de guías existentes, RSL con y sin metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales (Medline/PubMed y Embase; últimos 10 años; inglés/español). Los documentos seleccionados fueron evaluados por pares conformados por clínicos y metodólogos según consistencia con el alcance, transparencia metodológica y formulación-graduación de recomendaciones.

Resultados: 51 recomendaciones agrupadas según 4 preguntas de interés clínico fueron incluidas: 10 definen criterios de elegibilidad para vigilancia activa, esquema y periodicidad de ecografía y registro de datos; 20 establecen indicaciones para tratamiento de nódulos tiroideos sospechosos, diferenciando lobectomía de tiroidectomía total, así como terapia con radioyodo y terapias minimamente invasicas, promoviendo la evaluación multidisciplinaria; 14 abordan seguimiento según riesgo dinámico, definiendo categorías de respuesta (excelente, bioquímica o estructural incompleta e indeterminada) y pautas de ecografía y medición de tiroglobulina con ajuste de TSH; finalmente, 7 se centran en el manejo de cáncer de tiroides yodo-refractario, incluyendo dosis individualizadas de I^{131}, técnicas mínimamente invasivas para oligometástasis y uso combinado de radioterapia para control sintomático.

Conclusión: Todas las recomendaciones se gradaron como “fuertes” o “condicionales” de acuerdo con la calidad de la evidencia, el balance de riesgo-beneficio y la factibilidad en el contexto paraguayo.

Palabras clave: cáncer papilar tiroideo/terapia, neoplasias de la tiroides, cáncer de tiroides refractario a isótopos de yodo, nódulo tiroideo

ABSTRACT

Introduction: Differentiated thyroid cancer (DTC) represents most thyroid malignancies and requires recommendations that integrate risk stratification and active surveillance for low risk microcarcinomas. This second installment addresses previously defined key questions: indications and frequency of active surveillance; treatment of thyroid nodules suspected of being cancerous; follow-up according to dynamic risk; and management of iodine-refractory DTC.

Objective: To generate evidence-based recommendations on the treatment and follow-up of adults with differentiated thyroid cancer.

Methodology: Development of clinical practice guideline through a systematic literature review (SLR) and expert consensus. The group defined the scope and 4 questions of interest. Each question was addressed through updates to existing guidelines, SLRs with and without meta-analyses, clinical trials, and observational studies (Medline/PubMed and Embase; last 10 years; English/Spanish). The selected documents were peer-reviewed by clinicians and methodologists based on consistency in scope, methodological transparency, and formulation/grading of recommendations.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Results: 51 recommendations were included, grouped according to four questions of clinical interest: 10 define eligibility criteria for active surveillance, ultrasound schedule and frequency, and data recording; 20 establish indications for treatment of suspicious thyroid nodules, differentiating lobectomy from total thyroidectomy, as well as radioiodine therapy and minimally invasive therapies, promoting multidisciplinary evaluation; 14 address follow-up according to dynamic risk, defining response categories (excellent, biochemical, or structural incomplete and indeterminate) and guidelines for ultrasound and thyroglobulin measurement with TSH adjustment; finally, 7 focus on the management of iodine-refractory thyroid cancer, including individualized doses of I^{131}, minimally invasive techniques for oligometastases, and combined use of radiotherapy for symptomatic control.

Conclusion: All recommendations were graded as "strong" or "conditional" based on the quality of evidence, the risk-benefit balance, and feasibility in the Paraguayan context.

Key words: papillary thyroid cancer/treatment, thyroid neoplasms, Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, thyroid nodule.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es una enfermedad cada vez más frecuente e incluso ha incrementado 167% en las últimas 3 décadas(1). Según estimaciones de GLOBOCAN para el año 2020 hubo alrededor de 586.000 casos nuevos y 43.500 muertes en el mundo, ocupando el noveno lugar de mayor incidencia. En mujeres la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 10.1 por 100.000, mientras que para los hombres fue de 3.1 por 100.000; siendo Asia el continente con mayor incidencia, prevalencia y mortalidad, el cual representa alrededor del 60% de las cifras(2). Para América Latina se reportó un incremento de nuevos casos del 400% entre 1990 y 2019.

El cáncer de tiroides corresponde a una neoplasia que se origina en el epitelio folicular de la tiroides o en las células epiteliales parafoliculares(3). Según la nueva clasificación de la OMS 2022 las neoplasias de tiroides malignas se clasifican en tumores diferenciados: carcinoma folicular tiroideo, carcinoma oncocítico de tiroides, carcinoma tiroideo papilar variante folicular encapsulada invasiva, carcinoma papilar de tiroides y carcinoma tiroideo de alto grado diferenciado. Los no diferenciados son: pobremente diferenciado y anaplásico. En esta guía se hace referencia a los no diferenciados. El 90% de los casos corresponden al tipo cáncer diferenciado de tiroides (CDT), en su mayor parte papilar y sus variantes en aproximadamente el 80-90%(4), y folicular el 10-15% con una supervivencia general a 10 años de 93% y 85%, respectivamente(5,6). Tradicionalmente el manejo para el CDT ha consistido en cirugía añadiendo en muchos casos terapia con yodo, cuya decisión se basa en la estratificación del riesgo a partir de algunas características de la enfermedad, realizada por única vez al momento del diagnóstico(7). Si bien el manejo quirúrgico es un pilar importante del tratamiento, se ha reportado la sobre realización de procedimientos con resultados citológicos no confirmatorios en al menos el 70% de los casos(8,9), además, del riesgo innato de la cirugía, las complicaciones, afectación de calidad de vida de los pacientes y los costos de la atención(9). Por lo que, el manejo individualizado del paciente es fundamental. Si bien, el Registro de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) fue creado mediante la Resolución Ministerial N° 97/2017, ha sido implementado efectivamente desde el año 2019 y ha iniciado la recolección de primeros datos en julio del 2020, bajo el liderazgo de la Dirección de Enfermedades No Transmisibles dependiente de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS). Por lo tanto, para la elaboración de esta guía, no se cuenta con datos estadísticos nacionales del cáncer de tiroides. No obstante, aportamos la experiencia con los datos del Servicio de Endocrinología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, destacando la importancia de adaptarla a nuestro país considerando las idénticas características clínicas y sociales de la población.

De junio a setiembre, 2022, en el Servicio de Endocrinología; se ha registrado un total de 103 pacientes con CDT, con una media de edad de 49 años, correspondiendo el 86% al sexo femenino, un 85% a CDT de tipo papilar. Si bien, no todos corresponden a nuevos casos diagnosticados, se demuestra la alta carga asistencial del servicio y el trabajo multidisciplinario. en esta segunda entrega se aplican las cuatro preguntas clave para generar recomendaciones definitivas. El alcance y la metodología detallados fueron descritos en la "Guía de práctica clínica para el tratamiento y seguimiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides. Parte I: Vigilancia activa" (10).

DEFINICIÓN DEL ALCANCE

Objetivo: Generar recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento y seguimiento de personas adultas con cáncer diferenciado de tiroides.
Alcance: Tratamiento y seguimiento de personas adultas con sospecha o confirmación de cáncer diferenciado de tiroides.
Población: Personas adultas (>18 años) con sospecha o confirmación de cáncer diferenciado de tiroides.
Población excluida: Gestantes.
Aspecto: Consulta ambulatoria.
Usuarios: Médicos especialistas en endocrinología y demás profesionales involucrados en la atención de pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides.

METODOLOGÍA

Se emplea el mismo protocolo de revisión sistemática, tamización pareada y graduación de evidencia delineado en la "Guía de práctica clínica para el tratamiento y seguimiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides. Parte I: Vigilancia activa", en el que se desarrolló 4 preguntas de interés clínico(10). **1**. ¿Cuáles son las indicaciones de la vigilancia activa?, ¿cómo realizarla?, ¿cuándo y con qué periodicidad realizarla? **2**. ¿Cuál es el tratamiento y su indicación en pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de cáncer? **3**. ¿Cómo y cuándo realizar seguimiento de pacientes con CDT de acuerdo con el riesgo dinámico? **4**. ¿Cuál es el manejo actual de los pacientes yodo refractarios? Se realizó una búsqueda estructurada de guías de práctica clínica en sitios oficiales de grupos desarrolladores o compiladores de guías, además, se realizaron búsquedas complementarias para actualizar la evidencia extraída de las GPC, a través de RSL con y sin metaanálisis, estudios primarios tipo ensayos clínicos y estudios observacionales. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficos Medline vía PubMed y en Embase y estuvo restringida a los últimos 10 años y publicaciones en español e inglés. Los resultados de la búsqueda fueron revisados de manera pareada por un experto clínico y un epidemiólogo, evaluando 3 criterios, (i) consistencia entre el alcance y objetivos de la guía encontrada y la propuesta por este grupo; (ii) reporte de metodología o proceso de desarrollo y (iii) formulación y gradación de recomendaciones. Para los documentos que resultaron de la búsqueda de evidencia se realizó tamización por título y resumen de manera pareada e independiente por experto clínico y metodológico, posteriormente se evaluaron a texto completo para verificar la pertinencia del documento y su inclusión para soportar las recomendaciones. Algunos documentos fueron incluidos por preferencia de los especialistas: European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer(4), Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(11), European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS(12), European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions(13), The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging(14), 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for postsurgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?(15) y ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee(16). La calidad de la evidencia de las GPC fue calificada con AGREE II, las RSL con ROBIS, los ensayos clínicos con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane-RoB y los estudios observacionales con los instrumentos de Joanna Briggs. Las recomendaciones fueron construidas a partir del análisis crítico sobre vigencia y factibilidad de la implementación en el contexto paraguayo de las recomendaciones extraídas de las guías encontradas en la literatura y complementadas con los resultados de las búsquedas adicionales. La gradación se basó en la calidad de la evidencia, el análisis de riesgo-beneficio, acceso y disponibilidad de las intervenciones en el contexto de interés y la experticia clínica de acuerdo con la intensidad en fuerte o condicional y por sentido en favor o en contra. ***Fuerte a favor***: Los expertos clínicos basados en la evidencia y su experticia consideran que la práctica o conducta promovida en la recomendación favorece a la gran mayoría o a todos los pacientes y desde su juicio debe ser implementada en la práctica cotidiana; ***Débil a favor***: Los pacientes podrían beneficiarse de la práctica promovida en la recomendación, aunque se requieren algunas condiciones del paciente, contexto o nueva evidencia que respalde los resultados. Para las categorías ***Fuerte en contra o débil en contra***, la práctica de la recomendación es desaconsejada porque podría implicar mayor riesgo que beneficio al paciente o la evidencia no es concluyente. En ausencia de evidencia para soportar las recomendaciones o sugerencias no se realizó graduación y se especifica como opinión de experto. Como se mencionó anteriormente, el enfoque se centra en el tratamiento y seguimiento de personas con CDT.

TRATAMIENTO DEL CDT

El tratamiento del CDT, incluye tratamiento quirúrgico, terapia con yodo radioactivo posterior a la cirugía en casos seleccionados y terapias mínimamente invasivas(17).

La atención y el seguimiento deberían ser realizados por un equipo multidisciplinario e incluir la perspectiva del paciente en la toma de decisiones sobre el tratamiento, especialmente en aquellos con diagnóstico reciente (18) o en los que se espera finalizar la vigilancia activa.

Cirugía

El objetivo de la cirugía es extirpar el tumor primario y evitar la extensión de la enfermedad a ganglios linfáticos. Una cirugía exitosa no solo reduce el riesgo de recurrencia, sino que además en muchos casos cura la enfermedad. Respecto a la alternativa quirúrgica, el hecho de que sea total o parcial dependerá básicamente de la estadificación citológica del nódulo, características ecográficas, resultados de pruebas moleculares si están disponibles, la preferencia del paciente(17) y juicio clínico del cirujano sobre cada caso(18).

El procedimiento deberá ser realizado por un cirujano entrenado (mínimo 20 tiroidectomías por año) y con experticia en cáncer de tiroides quien a su vez participe del equipo multidisciplinar que oriente el manejo médico del paciente, junto con endocrinólogos, especialistas en medicina nuclear (4D)(18) y anestesiólogos(17).

Para la evaluación preoperatoria se sugiere una evaluación integral que incluya el examen físico, la evaluación de la voz (***Recomendación fuerte, evidencia***

moderada calidad), entrevista sobre antecedentes quirúrgicos en cuello, área cervical o tórax superior que puedan incidir en los desenlaces del procedimiento(17), evaluación de la extensión extratiroidea y afectación de ganglios linfáticos del cuello (18), para lo cual la tomografía computarizada se presenta como alternativa complementaria a la ecografía(18), especialmente en pacientes con alta sospecha de enfermedad avanzada, invasiva que afecte uno o más ganglios (***Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad***)(17). Estas imágenes son recomendadas para orientar la decisión del enfoque quirúrgico (C)(19).

Así mismo, la punción con aspiración por aguja fina (PAAF) puede ser de utilidad en casos de ganglios linfáticos con resultados ecográficos sospechosos(18) o para confirmar la malignidad de ganglios mayores a 8 o 10 mm (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***), así como el lavado para medición de tiroglobulina (Tg) en la punción por aguja fina, podría ser de utilidad en casos específicos, teniendo cuidado con la interpretación en pacientes con glándula intacta (Recomendación débil, evidencia de calidad baja)(17).

No se recomienda la medición de Tg en suero o anticuerpo antitiroglobulina (Tg-Ab) en preoperatorio (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***), como tampoco la realización rutinaria de [F]FDG-PET/TC (***Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad***)(17).

La **lobectomía o hemitiroidectomía** se recomienda en nódulos únicos <4 cm, sin extensión extratiroidea y sin metástasis ganglionares, con clasificación indeterminada (Bethesda III y IV). Es válido para los microcarcinomas mínimamente invasivos o confinados a la tiroides con bajo riesgo de recurrencia, en quienes no es necesario completar la tiroidectomía (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***)(17,19).

Se recomienda completar a tiroidectomía total en casos de tumor primario de estadio T3 o T4 con afectación regional de ganglio linfático (N1), características de histología agresiva, metástasis a distancia(20).

La **tiroidectomía total** se recomienda en nódulos >4 cm o menores, con alguna de las siguientes características: enfermedad multifocal, enfermedad bilateral, invasión extratiroidea, metástasis a ganglios o a distancia, antecedentes familiares de cáncer de tiroides (2D)(18,19).

La disección ganglionar del compartimiento central y lateral se indica en presencia de afección ganglionar clínica.

La disección profiláctica del compartimento central se recomienda en pacientes sin afectación ganglionar clínica y enfermedad avanzada (T3 o T4) o compromiso clínico de ganglios del compartimiento lateral (cN1b) o si el resultado es necesario para una decisión terapéutica posterior (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***), también podría mejorar el control regional en cáncer más invasivo (IV,C)(11,17).

En caso de compromiso del compartimento lateral, la disección de ganglios debería realizarse en pacientes con adenopatía cervical metastásica confirmada en biopsia (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***)(17) o hallazgos ecográficos.

Evaluación inicial del pronóstico de mortalidad y riesgo de recurrencia de la enfermedad tiroidea, luego de la cirugía.

Para la estadificación inicial del CDT se sugiere el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer / International Union against Cancer (AJCC/UICC)(7,14), que tiene en cuenta la edad del paciente, el tamaño del tumor, la extensión, metástasis ganglionares y a distancia. Este sistema confiere un pronóstico sobre mortalidad del paciente luego de la cirugía (**Tabla 1**).

Según el riesgo inicial de recurrencia propuesto por la ATA 2015, el riesgo se clasifica en función a los hallazgos anatomo-patológicos posquirúrgicos en: bajo, intermedio y alto(17). Las definiciones de cada categoría se presentan en la **Tabla 2**, que muestra la estratificación ayuda para la toma de decisión del uso de yodo radiactivo (I^{131}).

Tabla 1. Sistema TNM. AJCC/UICC 2017. Estadificación.

T: Tumor primario	N: Ganglios regionales	M: metástasis a distancia
Tx: no se puede determinar.	Nx: no evaluable.	
T0: no evidencia de tumor primario.	N0: sin metástasis ganglionares.	M0: sin metástasis.
T1: limitado a tiroides. T1a: ≤1cm T1b: ≥1 a 2 cm	N1: con metástasis ganglionares N1a: metástasis nivel VI (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngeo) N1b: metástasis lateral cervical uni o bilateral, contralateral, retrofaríngeo o mediastinal superior.	M1: Presencia de metástasis a distancia
T2: Tumor de 2 a 4 cm limitado a tiroides.		
T3a: Tumor > 4 cm limitado a tiroides.		
T3b: cualquier tamaño con extensión extratiroidea, que invade músculos*.		
T4a: extensión más allá de la capsula tiroidea, invade tejidos adyacentes**.		
T4b: invade la fascia prevertebral, arteria carótida y vasos mediastinales.		

Estadío	Paciente <55 años	Paciente ≥55 años
I	Cualquier T. Cualquier N, M0.	T1a, T1b, T2, N0, M0.
II	Cualquier T. Cualquier N, M1.	T3, N0, M0. T1, T2, T3, N1, M0.
III		T4a, cualquier N, M0.
Iva		T4b, cualquier N, M0.
Ivb		Cualquier T y/o N, M1.

**Esternohioideo, esternotiroideo u omohioideo. **Tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervios recurrentes.*
Fuente: Tuttle, Alzahrani, 2019 (7); Tuttle et al, 2017 (14).

Tabla 2. Estratificación de riesgo de recurrencia inicial. ATA 2015.

Riesgo de recurrencia inicial	Definición
Alto	Extensión extratiroidea macroscópica, resección incompleta del tumor, metástasis a distancia o ganglios linfáticos mayores a 3 cm.
Intermedio	Hallazgos de histología agresiva* con extensión extratiroidea microscópica, invasión vascular o más de 5 ganglios linfáticos afectados (0.2 a 3 cm).
Bajo	CDT intratiroideo, menor o igual a 5 ganglios linfáticos con micro metástasis (<0.2 cm).

**Variantes histológicas agresivas de CDT: células altas, columnares y hobnail; carcinoma folicular invasivo y carcinoma pobremente diferenciado.*
Fuente: Elaboración propia en base a Haugen et al, 2026 (17; 20).

Terapia con I^{131}

Los objetivos de la terapia con I^{131} son: (i) ablación de restos remanentes de tejido tiroideo benigno, (ii) tratamiento adyuvante en tejido sospechoso, pero sin confirmación y (iii) tratamiento de enfermedad residual o recurrente confirmada (16), en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con riesgo intermedio y alto de recurrencia según la clasificación de la ATA(17).

Debe ser idealmente aplicada en centros especializados(18), informando al paciente sobre la terapia y potenciales riesgos y beneficios en comparación con otras alternativas de manejo, para una toma de decisiones informada(13,17).

En el más reciente ensayo clínico sobre el tema, ESTIMABL2(21), se confirmó la no inferioridad de una estrategia de seguimiento sin terapia con I^{131} comparado con recibir la terapia con una dosis de 30 mCi después de estimulación con TSH recombinante humana (Thyrogen) en pacientes con CDT de bajo riesgo con tumor multifocal (T1a) de diámetro menor a 1 cm y suma de diámetros menor a 2 cm o diámetro mayor a 1 cm y suma de diámetros menor a 2 cm, sin afectación ganglionar regional en ausencia de extensión extratiroidea.

La selección de la terapia debe considerar el estadio de la enfermedad, características y preferencias de los pacientes y características de los centros y recursos disponibles para el manejo(13).

Dentro de las indicaciones absolutas se encuentran los casos con cáncer diferenciado de alto riesgo de recurrencia (***Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad***)(17), tumores mayores a 4 cm o de cualquier tamaño con extensión extratiroidea o metástasis (2+,C)(18), y riesgo alto de recidiva (C), con dosis de I^{131} entre 100 y 150 mCi ajustada de acuerdo con factores de riesgo (C)(19), riesgo intermedio entre 30 mCi y 100 mCi (IV,B) y con metástasis entre 100 y 200 mCi (IV,A)(11). En pacientes con riesgo intermedio se debería considerar ajustar la terapia a las necesidades específicas del paciente(15).

Preparación del paciente para la terapia con I^{131}

Ante la supresión de hormona tiroidea (TSH), antes de la terapia adyuvante se debe suspender la LT4 durante 3 o 4 semanas(17,18).

Se ha propuesto la medición de TSH sérica previa esperando una meta mayor a 30 mUI/L (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***)(17), previo a la administración de I^{131}(C)(19).

En casos de TC contrastada (yodados) preoperatoria se ha propuesto una latencia de al menos dos meses para iniciar la terapia con I^{131} (4,D)(18), de igual manera, en mujeres en edad reproductiva, se aconsejó confirmar el estado de no embarazo con la prueba durante las 72 horas previas al inicio de la terapia y realizar la planificación familiar con métodos anticonceptivos durante la terapia con I^{131} y hasta 6 meses posteriores a la misma (C)(19).

También podría considerarse la estimulación con TSH recombinante/alfatirotropina (Thyrogen®) como alternativa a la supresión de hormona tiroidea (4,D)(18) (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***) o cuando no sea posible retirar la hormona tiroidea por condiciones específicas del paciente (comorbilidad, trastorno psiquiátrico, incapacidad de responder a TSH endógena) (***Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad***)(17), no tolerancia al hipotiroidismo (C)(19).

En pacientes bajo terapia adyuvante o I^{131} se ha sugerido una dieta baja en yodo durante un par de semanas (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***)(4,D)(17,18).

Terapias mínimamente invasivas

Recientemente, terapias mínimamente invasivas (MIT por sigla en inglés) guiadas por imágenes han sido consideradas en pacientes con CDT(13), dependiendo del contexto y su disponibilidad. Dentro de estas terapias se encuentra la termoablación (ablación por láser, radiofrecuencia y por microondas), ablación por etanol y ultrasonido de alta intensidad (HIFU por siglas en inglés). Las indicaciones de las termoablación incluyen pacientes con microcarcinoma de bajo riesgo con alto riesgo quirúrgico, corta expectativa de vida, comorbilidades y decisión de paciente de no recibir cirugía o vigilancia activa. La ablación por etanol y HIFU no se ha recomendado en microcarcinoma(13).

La MIT también se ha propuesto como alternativa a la disección cervical ganglionar en pacientes con adenopatías radiorefractarias con riesgo quirúrgico, ganglios de pequeño tamaño y menos a 4 ganglios afectados, o declinación de cirugía por preferencia del paciente(13).

En casos de metástasis se aconseja la termoablación en oligometástasis y enfermedad oligoprogresiva para control de dolor y tumor local. Además de aconsejar la combinación con radioterapia en casos de metástasis óseas para control del dolor(13).

Recomendaciones

Tratamiento quirúrgico

1. La lobectomía o hemitiroidectomía se recomienda en nódulos únicos < 4 cm, sin extensión extratiroidea y sin metástasis ganglionares, con clasificación indeterminada

(Bethesda III y IV). Es válido para los microcarcinomas mínimamente invasivos o confinados a la tiroides con bajo riesgo de recurrencia, en quienes no es necesario completar la tiroidectomía (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***). ***Fuerte a favor.***

2. La tiroidectomía total se recomienda en nódulos > 4 cm o menores, con alguna de las siguientes características: enfermedad multifocal, enfermedad bilateral, invasión extratiroidea, metástasis a ganglios o a distancia, antecedentes familiares de cáncer de tiroides (2D). ***Fuerte a favor.***

3. Se recomienda completar la tiroidectomía total en casos de tumor primario de estadio T3 o T4 afectación regional de ganglio linfático (N1), características de histología agresiva, metástasis a distancia. ***Fuerte a favor.***

4. Se recomienda la realización de disección de compartimiento laterocervical en pacientes con afectación ganglionar clínica, sospechada por ecografía o confirmación por biopsia. ***Débil a favor.***

5. Debido a falta de evidencia concluyente frente a los beneficios de la disección profiláctica del compartimento central del cuello, el grupo desarrollador no hace recomendaciones sobre su realización y tampoco la desaconseja, al menos hasta que exista nueva evidencia que soporte la decisión. ***Opinión de expertos.***

Terapia con I^{131}

6. Se recomienda la terapia con I^{131}en pacientes con CDT de alto riesgo de recurrencia. ***Fuerte a favor.***

7. Se desaconseja el uso de I^{131} en pacientes con bajo riesgo de recurrencia. ***Fuerte a favor.***

8. En casos de riesgo intermedio esta guía sugiere individualizar según características y preferencias del paciente y se sugieren dosis entre 30 mCi y 100 mCi. ***Débil a favor.***

9. En pacientes con CDT estadio T3 con mínima extensión extratiroidea se sugiere dar terapia I^{131} a dosis baja 30 mci. ***Opinión de expertos.***

10. En casos de alto riesgo de recurrencia se sugieren dosis entre 100 y 200 mCi y en presencia de metástasis dosis entre 150 y 200 mCi. ***Débil a favor.***

11. En pacientes con supresión de hormona tiroidea previo al tratamiento quirúrgico, se sugiere suspender LT4 durante 3 o 4 semanas previas al inicio de la terapia con I^{131}. ***Débil a favor.***

12. Se sugiere la medición de niveles de TSH sérica previo inicio de la terapia con I^{131} considerando como nivel objetivo resultados superiores a 30 mUI/L. ***Fuerte a favor.***

13. Se sugiere la supresión de TSH con alfatirotropina (Thyrogen®) como alternativa a la supresión de hormona tiroidea, especialmente en pacientes con comorbilidades, trastorno psiquiátrico, incapacidad de responder a TSH endógena, no tolerancia al hipotiroidismo. ***Débil a favor.***

14. En pacientes que requirieron TC contrastada (yodados) previa al procedimiento quirúrgico se sugiere administrar terapia I^{131} al menos dos meses después de la imagen. ***Débil a favor.***

Terapias mínimamente invasivas

15. Se sugiere considerar dentro del tratamiento de pacientes con CDT las terapias mínimamente invasivas como termoablación, ablación por etanol y HIFU, teniendo en cuenta para decisión de elección, la estadificación de riesgo, el riesgo quirúrgico, la expectativa de vida, los antecedentes patológicos competitivos con otros tratamientos, preferencia del paciente y disponibilidad en el contexto. ***Débil a favor.***

16. En casos de microcarcinoma papilar con alto riesgo quirúrgico, corta expectativa de vida, comorbilidades y decisión de paciente de no recibir cirugía o vigilancia activa se sugiere la termoablación como alternativa a otras terapias. ***Débil a favor.***

17. No se recomienda la realización de ablación por etanol y HIFU en pacientes con microcarcinoma papilar. ***Débil a favor.***

18. En pacientes con metástasis ganglionares con alto riesgo quirúrgico, ganglios de pequeño tamaño y menos de 4 ganglios afectados, o declinación de cirugía por preferencia del paciente, se sugiere termoablación o etanolización como alternativa a la disección del ganglio afectado. ***Débil a favor.***

19. En casos de metástasis se sugiere la termoablación en oligometástasis y enfermedad oligoprogresiva para control de dolor y tumor local. ***Débil a favor.***

20. En casos de metástasis óseas se sugiere termoablación en combinación con radioterapia para control del dolor. ***Débil a favor.***

SEGUIMIENTO

Las recientes propuestas de seguimiento de pacientes con CDT han sido de la ATA en 2015 y de AJCC en 2016 (TNM) que agregan el concepto de riesgo dinámico además del riesgo de recidiva inicial, con el fin de lograr estratificaciones de pronóstico más personalizadas y estandarizadas, incluyendo cambios como la integración de variables pronosticas biológicas, moleculares(14), y la extensión de la enfermedad como la afectación de ganglios linfáticos, mutaciones, invasión vascular y correlacionando clínicamente con el estado postratamiento para considerar tratamientos adicionales (***Recomendación fuerte, Calidad de la evidencia baja***)(17), incluso un cambio de enfoque de tratamiento en el que no se requiere terapia con radioyodo para todos los pacientes llevados a tratamiento quirúrgico.

¿Cómo y cuándo realizar seguimiento de pacientes con CDT de acuerdo con el riesgo dinámico?

El riesgo dinámico corresponde a la reevaluación del riesgo inicial de recurrencia de la enfermedad(20), en base a la respuesta a la terapia a partir de los 3 meses tras la cirugía y/o cirugía + terapia con I^{131} y a la biología subyacente del cáncer de tiroides(17). La importancia de la estimación del riesgo dinámico radica en la posibilidad de ajustar o tomar nuevas decisiones relacionadas con el tratamiento(17,20), debido a la mayor confiabilidad de la estimación del riesgo dinámico, por lo cual debería ser una premisa en el seguimiento de pacientes con CDT(18).

Seguimiento de pacientes tratados con tiroidectomía total+terapia con I^{131}

Las respuestas al tratamiento (riesgo dinámico) se definen en excelente, indeterminada, bioquímica incompleta y estructural incompleta, de acuerdo con los valores de tiroglobulina (Tg), anticuerpo anti Tg (Tg-Ab) e imágenes, como se resume en la **Tabla 3**, incluidas las implicaciones por tipo de respuesta a la terapia y los objetivos de esta.

Tabla 3. Implicaciones del riesgo dinámico en pacientes tratados con I^{131}

Respuesta a la terapia	Descripción	Implicancia en el seguimiento	Objetivos de terapia
Excelente	No hay evidencia de enfermedad clínica, imagenológica y bioquímicamente. Tg suprimida <0.2 ng/mL o Tg estimulada <1 ng/mL	Disminución en la intensidad y frecuencia del seguimiento y el grado de supresión de TSH. No requieren supresión Seguimiento semestral en el primer año y luego anual	TSH sérica entre 0.1-0.5 mU/L durante 5 años (después puede reducirse) [b] TSH sérica entre 0.5-2.0 mU/L [c]
Bioquímica incompleta	Reducción o estabilidad de valores de Tg Tg suprimida >1 ng/mL o Tg estimulada >10 ng/mL	Seguimiento continuo con supresión continua de TSH.	TSH sérica entre 0.1-0.5 mU/L [d]
	Incremento de Tg-Ab en ausencia de enfermedad localizable Ecografía negativa	Imágenes y potencialmente terapias adicionales.	
Estructural incompleta	Metástasis locoregional o distante, incidente o recurrente. Evidencia de enfermedad estructural por imagen, con cualquier nivel de Tg y Tg-Ab	Tratamientos adicionales y seguimiento continuo [a]	TSH sérica <0.1 mU/L [e]
Indeterminada	Evidencia bioquímica o estructural inespecífica que no pueden clasificarse en categorías previas. Tg no estimulada detectable pero inferior a 1 ng/mL o Tg estimulada detectable pero inferior a 10 ng/mL, o Tg-Ab estables o en disminución en ausencia de enfermedad estructural, con hallazgos no específicos en imágenes.	Seguimiento continuo de Tg sérica e imágenes seriadas de las lesiones inespecíficas.	TSH sérica entre 0.1-0.5 mU/L durante 5 años (después puede reducirse) [b] TSH sérica entre 0.5-2.0 mU/L [c] después de los 5 años de seguimiento
	Incremento de Tg-Ab	Imágenes o aspiración adicional.	

[a]Depende del tamaño, la ubicación, la tasa de crecimiento, la avidez de RAI, captación de 18FDG y la patología específica de las lesiones estructurales. [b]Paciente de alto riesgo. [c]Bajo riesgo de recurrencia. [d]Consideración del riesgo inicial, Tg, tendencias de Tg y riesgo de supresión de TSH. [e]Sin contraindicaciones.
Fuente: *Elaboración propia, evidencia tomada de Filetti, et al. 2019 (11);17,18,20)*.

La respuesta excelente determina un riesgo de recurrencia de 1 al 4% y riesgo de mortalidad específica inferior al 1%. Por su lado, para la respuesta bioquímicamente incompleta el 30% cursa sin evidencia de enfermedad, el 20% podría cursar sin evidencia de enfermedad si recibe terapia adicional, el 20% tendría enfermedad estructural y menos del 1% fallecería por la enfermedad. En la respuesta estructural incompleta, entre el 50 y 85% de los pacientes tendrían enfermedad recurrente a pesar de terapias adicionales y la mortalidad especifica podría ser del 11% en casos de metástasis locoregional y del 50% en metástasis a distancia. Finalmente, en casos con respuesta indeterminada entre el 15 y 20% desarrollarían enfermedad estructural durante el seguimiento, los demás se mantendrían estables en cambios inespecíficos y menos al 1% morirían a causa de la enfermedad(17).

En pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, la medición de Tg se ha sugerido entre la tercera y cuarta semana posoperatoria para predecir la posible recurrencia de la enfermedad (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***) cuidando de ajustar la frecuencia de uso de manera individual y no antes de 6 semanas postratamiento con radioyodo(18), además de la interpretación, debido a la ausencia de punto de corte estandarizado para definir tratamientos adicionales. A partir de entonces como parte del seguimiento, la medición de Tg en terapia con tiroxina debería realizarse cada 6 a 12 meses y considerar mayor frecuencia en pacientes de alto riesgo según ATA (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***). No se recomienda repetir la Tg estimulada por supresión de tratamiento sustitutivo o con TSH recombinante (Thyrogen®) en pacientes de riesgo bajo o intermedio (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***)(17), por el contrario en pacientes en terapia con levotiroxina y restos tiroideos (tratamiento quirúrgico y terapia con I^{131} con respuesta incompleta) se aconseja medición seriada de Tg basal (IV,C)(11).

Con el fin de garantizar una medición confiable y comparable de la Tg se ha aconsejado el uso del mismo laboratorio y prueba (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta***) (4D)(17,18), prefiriendo su dosaje bajo terapia sustitutiva con Tg de alta sensibilidad (Tg<0,2 ng/mL) versus la Tg estimulada, para verificar ausencia de enfermedad(11). De manera complementaria, el seguimiento clínico debería considerar recurrencia cervical, disección en cuello previa, complicaciones

quirúrgicas, metástasis de pequeño tamaño, afectación de nódulos linfáticos latero-cervicales (***Recomendación fuerte evidencia baja***)(13).

La PAAF de ganglios linfáticos se ha reservado para pacientes con ganglios de alta sospecha menores a 8-10 mm según resultados de la ecografía cuando haya afectación de estructuras vitales o crecimiento (***Recomendación débil, evidencia de calidad baja***) o en casos de resultados positivos que modifiquen el manejo en ganglios linfáticos sospechosos por ecografía (>8-10 mm en diámetro más pequeño), para lo cual se requiere además de medición de Tg en el líquido del lavado de aguja (***Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad***)(17).

Imágenes de cuello y tórax (TC y RMN) se han propuesto en casos de enfermedad ganglionar recurrente y extensa, invasión recurrente que requiere evaluación de tracto aerodigestivo, ecografía insuficiente para enfermedad ganglionar de cuello a pesar de Tg alta (***Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad***). Las TC de tórax con o sin contraste destinadas a pacientes con Tg >10 ng/mL o niveles de Tg-Ab en crecimiento (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***)(17).

La RMN de cerebro, abdomen o exploración esquelética por RM se ha sugerido a tener en consideración en pacientes de alto riesgo con Tg >10 ng/mL e imágenes de tórax y cuello negativas con sintomatología de compromiso de estos órganos o preparación para RAI estimulada por TSH (***Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad***).

En pacientes tratados con radioyodo o de riesgo bajo o intermedio con niveles de Tg indetectables con Anti Tg y ecografía negativa no requieren escaneos de cuerpo entero adicionales al realizado en postratamiento (***Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad***)(17).

Pacientes tratados sin terapia con I^{131}

Momesso et al. proponen un modelo de estratificación de riesgo en pacientes con tiroidectomía sin radioyodo. Define la **respuesta excelente**, como Tg menor de 0,2 ng/mL o Tg estimulada menor a 2 ng/mL con Tg-Ab no detectables e imágenes negativas. **La respuesta bioquímica incompleta** incluye Tg >5 ng/mL, Tg estimulada > 10 ng/mL, Tg, TSH o Tg-Ab con tendencia al incremento e imágenes negativas. La **respuesta estructural incompleta** presenta hallazgos de enfermedad independiente de valores de Tg o Tg-Ab y la **respuesta indeterminada** corresponde a hallazgos inespecíficos en imágenes o captación débil en lecho tiroideo, Tg de 0,2 a 5 ng/mL, Tg estimulada de 2 a 10 ng/mL. Tg-Ab estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional(22). En estos pacientes sin terapia con I^{131} con respuesta excelente o indeterminada con ecografía de cuello normal y niveles bajos o indetectables de Tg estimulada, Tg o Tg-Ab sin aumentos el rango objetivo de TSH propuesto fue de 0.5 a 2 mU/L(17).

Así también, el mismo autor propone en pacientes con lobectomía sin terapia con radioyodo, la estadificación del riesgo dinámico, teniendo en cuenta valores de Tg, Tg-Ab, hallazgos en imágenes para categorizar a los pacientes en: **respuesta excelente** cuando la Tg no estimulada es menor a 30 ng/mL y los Tg-Ab no son detectables y las imágenes son negativas, la **respuesta bioquímica incompleta** corresponde a Tg no estimulada mayor a 30 ng/mL o incremento de los valores durante el seguimiento con niveles de TSH similares o aumento de Tg-Ab e imágenes negativas, **respuesta estructural incompleta** por hallazgos de enfermedad estructural o funcional independiente de valores de Tg o Tg-Ab y la **respuesta indeterminada** a partir de hallazgos inespecíficos en imágenes, Tg-Ab estables o descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional(22).

El estudio de imagen de elección para el seguimiento del CDT es la ecografía tiroidea. Se ha propuesto su realización posterior a la cirugía entre los 6 y 12 meses y a partir de entonces según el riesgo del paciente (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada***)(17), hasta por 5 años, principalmente en pacientes con estadio T1a o T1b o cáncer de tiroides más grande con hemitiroidectomía o tiroidectomía total sin terapia adyuvante(20). Además de la ecografía tiroidea, la tomografía con emisión de fotones o rastreo corporal completo con yodo-radioactivo podrían apoyar la identificación de enfermedad estructural con tejido residual o remanente (***Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja***)(11,17), y ganglios linfáticos en búsqueda de enfermedad metastásica(18). El rastreo corporal completo con yodo-radioactivo se ha recomendado en pacientes con mediciones de Tg poco confiables y en captación de I^{131} más allá de lecho tiroideo y cuello, posterior a la terapia con I^{131}(18). Las tomografías por emisión de fotones son preferidas sobre las imágenes planas en casos de captación para precisar la ubicación y diferenciar entre tumores probables (***Recomendación débil, evidencia de moderada calidad***)(17).

Recomendaciones

Generales

21. Se recomienda la evaluación del riesgo dinámico del paciente de manera rutinaria durante el seguimiento con el fin de tomar decisiones individualizadas y ajustadas sobre el pronóstico al momento de la medición. ***Fuerte a favor.***

22. Se recomienda considerar la estadificación del riesgo dinámico basado en la respuesta al tratamiento, en las categorías excelente, bioquímicamente incompleta, estructural incompleta e indeterminada, considerando los valores reportados en la tabla 3. ***Fuerte a favor.***

23. Se recomienda realizar primera medición de Tg entre la semana 3 y 6 del posoperatorio. ***Fuerte a favor.***

24. Se recomienda la realización de ecografía de cuello a los 6 meses para todos los pacientes, y posteriormente su realización debe basarse en el riesgo dinámico. ***Fuerte a favor.***

25. Se sugiere realizar PAAF de ganglios en casos de alta sospecha, menores a 8-10 mm, cuando haya afectación de estructuras vitales o crecimiento. ***Débil a favor.***

26. Se sugiere la realización de estudios imagenológicos complementarios en casos de sospecha de metástasis a distancia o metástasis conocida incluso en áreas de difícil visualización con ecografía. ***Débil a favor.***

27. En pacientes con evidencia de enfermedad estructural o bioquímica se recomienda realizar seguimiento a lo largo de la vida, siendo definido por el criterio del especialista la frecuencia de realización. ***Fuerte a favor.***

28. No se recomienda el seguimiento a largo plazo de pacientes con hemitiroidectomía por bajo riesgo de recurrencia. ***Débil en contra.***

29. En pacientes con riesgo intermedio de recidiva inicial, se recomienda realizar seguimiento semestral o anualmente de Tg en suero, Tg-Ab y TSH, durante 5 o 10 años posteriores a la evaluación inicial del riesgo. ***Fuerte a favor.***

30. En pacientes con riesgo alto de recidiva inicial, se recomienda realizar seguimiento individualizado de Tg en suero, Tg-Ab y TSH cada semestre durante el primer año y a partir de entonces anualmente durante al menos 10 años. Sin embargo, la frecuencia de realización de seguimiento puede ser ajustada de acuerdo con el juicio clínico y condición del paciente. ***Fuerte a favor.***

Pacientes tratados con tiroidectomía + I^{131}

31. Se recomienda ajustar la meta de niveles de TSH en función a la respuesta a la terapia, de la siguiente manera:

a. Excelente:
   i. Alto riesgo: TSH sérica entre 0,1-0,5 mU/L
   ii. Bajo riesgo: TSH sérica entre 0,5-2,0 mU/L
b. Bioquímica incompleta:
   i. TSH sérica entre 0,1-0,5 mU/L
c. Estructural incompleta:
   i. TSH sérica < 0.1 mU/L
d. Indeterminada:
   i. TSH sérica entre 0.1-0.5 mU/L los primeros 5 años de seguimiento.
   ii. TSH sérica entre 0.5-2 mU/L posterior a los 5 años de seguimiento. ***Fuerte a favor.***

Pacientes tratados sin terapia con I^{131}

32. Se recomienda considerar la estadificación del riesgo dinámico basado en la respuesta al tratamiento, para casos con tiroidectomía total sin radioyodo:

a. Respuesta excelente: Tg menor de 0.2 ng/mL o Tg estimulada menor a 2 ng/mL con Tg-Ab no detectables e imágenes negativas bioquímicamente incompleta, estructural incompleta e indeterminada, considerando los valores.
b. Respuesta bioquímica incompleta: Tg > 5 ng/mL, Tg estimulada >10 ng/mL, Tg, TSH o Tg-Ab con tendencia al incremento e imágenes negativas.
c. Respuesta estructural incompleta presenta hallazgos de enfermedad independiente de valores de Tg o Tg-Ab.
d. Respuesta indeterminada a partir de hallazgos inespecíficos en imágenes o captación débil en lecho tiroideo, Tg de 0.2 a 5 ng/mL, Tg estimulada de 2 a 10 ng/mL. Tg-Ab estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional. ***Débil a favor.***

33. En paciente con tiroidectomía total sin terapia con I^{131} con respuesta excelente o indeterminada a la terapia inicial se recomienda buscar como meta de nivel de TSH de 0.5 a 2 mU/L. ***Débil a favor.***

34. Para casos con lobectomía sin I^{131}:

a. Respuesta excelente: Tg no estimulada menor 30 ng/mL y Tg-Ab no detectables e imágenes negativas.
b. Respuesta bioquímica incompleta: Tg no estimulada mayor a 30 ng/mL o incremento de los valores en el tiempo con niveles de TSH similares o aumento de Tg-Ab e imágenes negativas.
c. Respuesta estructural incompleta: presenta hallazgos de enfermedad estructural o funcional independiente de valores de Tg o Tg-Ab.
d. Respuesta indeterminada: Hallazgos inespecíficos en imágenes, Tg-Ab estables o descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional. ***Débil a favor.***

MANEJO ACTUAL DE LOS PACIENTES YODO REFRACTARIOS

Existe controversia en la definición de paciente yodo-refractario, sin embargo, en la mayoría de los autores lo define como: (i) ausencia de captación de radio-yodo en todas las lesiones, (ii) algunas lesiones captan y otras no, (iii) progresión a pesar de captación de radio-yodo y (iv) alcanzar máxima dosis recomendada de radio-yodo (600mCi)(15). Esta condición es frecuente en al menos el 5% de los pacientes con CDT comprometiendo la supervivencia a 10 años a menos del 20% y una media de esperanza de vida de 3 a 5 años(4).

En pacientes refractarios a I^{131} no se ha recomendado esquemas adicionales de esta terapia (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***)(17) y la decisión de tratamiento debe ser individualizada y guiada por el equipo multidisciplinario, con participación de oncólogo clínico y especialista en medicina nuclear. También se ha recomendado brindar información escrita al paciente

sobre estado de enfermedad y alternativas de tratamiento que son limitadas(18).

En aquellos refractarios, progresivos, localmente avanzado o metastásica se recomienda la realización rutinaria de estudios genéticos para mutaciones BRAF u otras (***Recomendación débil, evidencia de calidad moderada***). En casos de CDT resistente a I^{131} asintomáticos, estables o con baja probabilidad de progresión rápida se propuso el seguimiento sobre la terapia de supresión de TSH con imágenes seriadas cada 3 a 12 meses (***Recomendación débil, evidencia de baja calidad***)(17).

La terapia dirigida hacia inhibidores de mutilcinasa/VEGFR (sorafenib, lenvatinib) se ha recomendado como primera línea de tratamiento en casos de CDR refractario, otras opciones aprobadas actualmente incluyen, el cabozantinib como terapia en pacientes con progresión a pesar de tratamiento estándar, dabrafenib/trametinib (dirigida a mutaciones en BRAF/MEK), selpercatinib /pralsetinib (CDT portador de mutaciones o reagrupamientos de RET), y larotrectinib/entrectinib (inhibidores de TRK por portadores de mutaciones en NTRK). Para tumores localmente avanzados o metastásicos, por posibles efectos sobre la supervivencia libre de progresión en tumores pequeños reportada en estudios fase III (DECISION y SELECT). En casos de considerar terapia dirigida a inhibidores de multikinasa antiangiogénicos para enfermedad refractaria a I^{131}, progresiva, con carga tumoral considerable y juicio del equipo interdisciplinario tratante, debe ser aplicada en dosis aprobadas por agencias regulatorias de cada país, exceptuando pacientes con disfunción renal o hepática grave(11).

Sin embargo, no hay evidencia suficiente para recomendarlas y depende del contexto de cada paciente y disponibilidad en el mercado, por lo que ensayos clínicos pueden ser una vía para acceder a la terapia en casos específicos, después de un análisis exhaustivo de riesgos y beneficios, capacidad de administración de la terapia (sitios especializados)(18). Se han reportado diferentes efectos adversos relacionados con la terapia dirigida, entre los cuales se destacan la hipertensión arterial, diarrea, pérdida de peso, fatiga, anorexia, mucositis, proteinuria, erupción cutánea, alopecia y TSH aumentada(4).

Recomendaciones

35. Los fármacos actualmente aprobados en EEUU para el manejo de CDT radiorefractarios son sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, dabrafenib/Trametinib, selpercatinib, pralsetinib, larotrectinib/entrectinib, sin embargo, en Paraguay contamos por el momento con sorafenib, levantinib y cabozantinib. ***Sin gradar.***

36. Se recomiendan sorafenib o lenvatinib, como primera línea de tratamiento en pacientes con CDT yodorefractario. ***Fuerte a favor.***

37. Se sugieren otras terapias dirigidas como el cabozantinib en pacientes con progresión a pesar de tratamiento estándar; el dabrafenib/trametinib (dirigida a mutaciones BRAF/MEK), el selpercatinib /pralsetinib para CDT portador de mutaciones o regrupamientos de RET, y larotrectinib/entrectinib (inhibidores de TRK por portadores mutaciones en NTRK) para tumores localmente avanzados o metastásicos. ***Débil a favor.***

38. Se recomienda manejo integral por equipo multidisciplinario con participación de especialistas en endocrinología, oncología clínica, medicina nuclear, cirujanos, radiólogos, patólogos y enfermeras con experiencia en administración de terapias. ***Fuerte a favor***.

39. No se recomienda dar continuidad de la terapia con I^{131} a pacientes con CDT refractario a I^{131}. ***Fuerte a favor.***

40. Se recomienda realizar un análisis individualizado del paciente incluyendo edad, condición general de salud, estado de la enfermedad en términos del número, tamaño, sitio y la tasa de crecimiento de las lesiones, perfil genético, contexto, disponibilidad de la terapia y preferencias del paciente previo a la decisión de inicio de terapia dirigida. ***Débil a favor.***

41. Si se considera la realización de terapia dirigida, la dosificación sugerida debe ser la aprobada por agencia regulatoria de cada país y mantener la terapia mientras haya evidencia de beneficio clínico y minimización de eventos adversos, a partir de seguimiento clínico al menos a los 3 meses de iniciada la terapia. ***Débil a favor.***

AGRADECIMIENTOS AL GRUPO MULTIDISCIPLINARIO COLABORADOR DEL INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

Roque Rodríguez, Endocrinología y Metabolismo.
María Lis Alarcón**,** Endocrinología y Metabolismo.
Elizabeth Monges, Endocrinología y Metabolismo.
Olga Céspedes, Endocrinología y Metabolismo.
Nadia García, Endocrinología y Metabolismo.
Sandra Galeano, Endocrinología y Metabolismo.
Sady Arzamendia, Endocrinología y Metabolismo.
Romina Riquelme, Endocrinología y Metabolismo.
María Elena González, Endocrinología y Metabolismo.
Alba Guerrero, Endocrinología y Metabolismo.
Alejandra Muller, Endocrinología y Metabolismo.
Liliana Vigo**,** Endocrinología y Metabolismo.
Lorena Careaga, Endocrinología y Metabolismo.
Lilian Zorrilla, Endocrinología y Metabolismo.
Claudia Miller, Endocrinología y Metabolismo.
Natalia Arenas, Endocrinología y Metabolismo.
Liliana Jiménez, Anatomía Patológica.
Mirtha Maidana, Medicina por Imágenes.
Ana Peralta, Medicina por Imágenes.
Carlos Mancuello, Medicina por Imágenes.
Carlos Laterza, Medicina Nuclear.
Laura Cantero, Oncología Clínica.
César Paredes, Cirugía General/Cabeza y Cuello.

Ricardo Abed, Cirugía General/Cabeza y Cuello.
Guido Parquet, Cirugía Mínima Invasiva.
Celeste Rodríguez, Cirugía Mínima Invasiva.

Conflictos de interés: Los autores declararon no tener conflicto de interés, excepto KCA y JGC quienes recibieron honorarios para la realización de la presente guía.

Financiación: La investigación fue financiada por Casa Boller S.A., empresa del sector farmacéutico con sede en Paraguay, en el marco de su programa de apoyo a la investigación biomédica. Sin embargo, se mantuvo la independencia desde el diseño hasta la divulgación del documento.

Contribuciones de los autores: FRG, MR, EV, MGR, NC, CLES: planteamiento de las preguntas clínicas. KCA: lidero el desarrollo metodológico y la búsqueda de evidencia. Todos los autores participaron en la tamización y selección de información. JGCA: realizó la extracción de evidencia que fue verificada por KCA, FRG y MR. KCA y JG: realizaron la síntesis de evidencia y calificación de evidencia. Todos los autores participaron en la construcción del documento técnico.

Declaración: Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSPP y/o del INS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Bao W, Zi H, Yuan Q, Li L, Deng T. Global burden of thyroid cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019. Thorac Cancer. septiembre de 2021;12(18):2494-503. doi: https://doi.org/10.1111/1759-7714.14099.

2. 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. mayo de 2021;71(3):209-49. doi: https://doi.org/10.3322/caac.21660.

3. American Cancer Society. What Is Thyroid Cancer? | Types of Thyroid Cancer [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/about/what-is-thyroid-cancer.htmL

4. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. octubre de 2019;8(5):227-45. doi: https://doi.org/10.1159/000502229.

5. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. Screening for Thyroid Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 9 de mayo de 2017;317(18):1888-903. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2017.0562.

6. James DL, Ryan ÉJ, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ, et al. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 1 de junio de 2021;147(6):544-52. doi: https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0288.

7. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 15 de marzo de 2019;jc.2019-00177. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2019-00177.

8. Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, et al. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. enero de 2020;24(2):1-180. doi: https://doi.org/10.3310/hta24020.

9. Byun BH, Jeong UG, Hong SP, Min JJ, Chong A, Song HC, et al. Prediction of central lymph node metastasis from papillary thyroid microcarcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT and ultrasonography. Ann Nucl Med. julio de 2012;26(6):471-7. doi: https://doi.org/10.1007/s12149-012-0594-3.

10. Romero Gómez F, Galiana Rodríguez M, Escurra Sánchez C, Cabrera N, Cárdenas Aguilera JG, Chacón Acevedo K, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento y seguimiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides. Parte I: Vigilancia activa. Rev salud publica Parag. 30 de abril de 2024;14(1):40-50. doi: https://doi.org/10.18004/rspp.2024.abr.07.

11. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 de diciembre de 2019;30(12):1856-83. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400.

12. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. septiembre de 2017;6(5):225-37. doi: https://doi.org/10.1159/000478927.

13. Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. Eur Thyroid J. junio de 2021;10(3):185-97. doi: https://doi.org/10.1159/000516469.

14. Tuttle RM, Alzahrani AS Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(2):93-9. doi: https://doi.org/10.3322/caac.21388.

15. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? European Thyroid Journal [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 14 de enero de 2024];11(1). Disponible en: https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/1/ETJ-21-0046.xmL

16. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. mayo de 2017;14(5):587-95. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046.

17. 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. enero de 2016;26(1):1-133. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020.

18. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clinical Endocrinology. 2014;81(s1):1-122. doi: https://doi.org/10.1111/cen.12515.

19. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores protocolo clínico. Cáncer diferenciado de tiroides: Pprograma de cáncer del adulto 2020 [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://soched.cl/guias/PROTOCOLO-CLINICO-CANCER-DIFERENCIADO-TIROIDES.pdf.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid cancer: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [citado 21 de noviembre de 2024]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589159/.

21. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Catargi BN, Cao CD, et al. Estimabl2: Is There a Need for Radioiodine Ablation in Low Risk Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Patients?: Results From the French Randomized Phase III Prospective Trial on 776 Patients (NCT 01837745). J Endocr Soc. 3 de mayo de 2021;5(Suppl 1):A875. doi: https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1788.

22. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. J Clin Endocrinol Metab. julio de 2016;101(7):2692-700. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2015-4290.