UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Consenso de expertos para el manejo del cáncer de tiroides en niños

Paula Camila Castro Salgado

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Especialidades Quirúrgicas

Especialidad de Cirugía Pediátrica

Bogotá, Colombia

2022

Consenso de expertos para el manejo del cáncer de tiroides en niños

Paula Camila Castro Salgado

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Cirugía Pediátrica

Director:

Dr. Fernando Fierro Ávila. Cirujano Pediatra

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Especialidades Quirúrgicas

Especialidad de Cirugía Pediátrica

Bogotá, Colombia

2022

Este trabajo va dedicado a:

Todos los que creyeron en mí sueño de ser cirujana pediatra,

que con su paciencia y cariño me acompañaron y apoyaron en este camino.

Mi madre, de quien aprendí fortaleza y resiliencia.

Los niños que a diario me recuerdan el regalo de estar vivos y que la felicidad está frente a mí.

Y a todos mis maestros, que me guiaron, compartieron conmigo sus conocimientos y de quienes me llevo no solo enseñanzas en cirugía sino también de la vida y del amor.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Nombre Paula Camila Castro Salgado

Fecha 1/2/2022

Agradecimientos

Quiero dar las gracias a todas las personas que contribuyeron de maneras distintas en la realización de este trabajo.

A la Doctoras Natalia Olaya y Carolina Rojas quienes apoyaron desde el inicio este proyecto, me motivaron y acompañaron para llevarlo a cabo con la excelencia que las caracteriza.

A los expertos que conformaron el panel interno y externo, por su disposición y tiempo dedicado a la evaluación de las recomendaciones aquí propuestas y por sus valiosos comentarios.

A los increíbles amigos en mi vida Paula, Carolina, Ana María y Camilo que con su cariño y apoyo me animaron a no desistir a pesar de las dificultades y con ello a que este proyecto viera la luz.

A mi familia, por sus consejos que me dieron siempre otra perspectiva para lograr la meta.

Y a Claudia, sin tu guía y acompañamiento esta idea no habría llegado a buen término, gracias por tu energía, comprensión, empatía y tiempo.

Resumen

Consenso de expertos para el manejo del cáncer de tiroides en niños

Introducción. El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente en la población pediátrica, tiene un comportamiento más agresivo debido a que la tasa de malignidad de los nódulos tiroideos es mayor en niños en comparación con la población adulta y cursa con metástasis local al momento del diagnóstico. En nuestro país no hay protocolos que guíen el tratamiento del cáncer de tiroides en población pediátrica. En la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia (HOMI) hemos identificado un incremento en el número de casos con el paso de los años sin embargo no contamos con un consenso institucional para el manejo de esta patología. Se planteó la elaboración de recomendaciones utilizando la metodología GRADE enfocadas en lograr un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado.

Metodología. Se formularon tres preguntas siguiendo la metodología PICO, se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura para cada pregunta, siguiendo la metodología del manual Cochrane y teniendo en cuenta la importancia de los desenlaces. Se evaluó la calidad de los estudios y se redactaron las recomendaciones. Estas recomendaciones se clasificaron de acuerdo con los criterios trazados por GRADE y fueron validadas por consenso de expertos institucional y externo.

Resultados. Las recomendaciones validadas fueron: detección por ultrasonografía (US) de calcificaciones internas y adenopatías cervicales como características de malignidad del nódulo tiroideo, aspiración con aguja fina como estudio de elección en nódulos tiroideos con características clínicas o ecográficas sospechosas; en nódulos tiroideos Bethesda V-VI evaluación preoperatoria por US para valorar el compromiso ganglionar; exploración del compartimiento ganglionar central con monitorización de nervio vago en todos los pacientes y estudio histológico o evaluación intraoperatoria para definir el requerimiento de vaciamiento ganglionar lateral en pacientes con predictores de metástasis ganglionar.

Conclusión. El cáncer de tiroides pediátrico es complejo y requiere de un equipo multidisciplinario. La mayoría de las recomendaciones fueron validadas por lo que

consideramos que la aplicación de este consenso contribuirá a un diagnóstico asertivo, tratamiento más temprano y apropiado de los pacientes y por ende a una menor morbilidad de los niños afectados por esta patología.

Palabras clave: *nódulo tiroideo, carcinoma papilar de tiroides, pediatría, tiroidectomía, vaciamiento ganglionar.*

Abstract

Expert consensus for the management of thyroid cancer in children

Background. Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasia in the pediatric population, has a more aggressive behavior because the rate of malignancy of thyroid nodules is higher in children compared to the adult population and it presents with local metastasis at the time of diagnosis. In our country, there are no protocols that guide the treatment of thyroid cancer in the pediatric population. At Fundación Hospital Pediatrico la Misericordia (HOMI) we have identified an increase in the number of cases over the years, however, we do not have an institutional consensus for the management of this pathology. The preparation of qualified recommendations was proposed using the GRADE methodology focused on achieving an early diagnosis and adequate treatment.

Methods. Three questions were formulated for the systematic reviews, following the methodology of the Cochrane manual and considering the importance of the outcomes. A summary and qualification of the evidence were made, and the recommendations were written. These recommendations were classified according to the criteria outlined by GRADE and were validated by institutional and external experts.

Results. The validated recommendations were: ultrasound detection (US) of internal calcifications and cervical adenopathies as characteristics of malignancy of the thyroid nodule, fine-needle aspiration as the study of choice in thyroid nodules with suspicious clinical or ultrasound characteristics; in Bethesda V-VI thyroid nodules, preoperative ultrasound evaluation to assess for lymph node involvement; exploration of the central lymph node compartment with monitoring of the vagus nerve in all patients and histological study or intraoperative evaluation to define the need for lateral lymphadenectomy in patients with predictors of lymph node metastasis.

Conclusion. Pediatric thyroid cancer is complex and requires a multidisciplinary team. Most of the recommendations were validated, so we consider that applying this consensus

will contribute to an assertive diagnosis, earlier and more appropriate treatment of patients, and, therefore, lower morbidity of children affected by this pathology.

Keywords: thyroid nodule, papillary thyroid carcinoma, pediatrics, thyroidectomy, lymph node dissection.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **VII**

Lista de figuras ..... **XII**

Lista de tablas ..... **XIII**

Lista de Símbolos y abreviaturas ..... **IV**

Introducción **1**

1. Capítulo 1 ..... **3**
1.1 Planteamiento del problema **3**
1.2 Objetivos **4**
1.2.1 General **4**
1.2.2 Específicos **4**

2. Capítulo 2: Marco teórico **6**
2.1 Generalidades **6**
2.2 El nódulo tiroideo **7**
2.3 Nódulos bethesda III y IV **8**
2.4 Extensión locoregional **10**

3. Capítulo 3: Metodología **13**

4. Capítulo 4: Resultados **17**

5. Capítulo 5: Discusión **28**

6. Capítulo 6: Conclusiones **32**

A. Anexo: Estrategia de búsqueda **34**

B. Anexo: Tablas de evidencia primera pregunta PICO **39**

C. Anexo: Resumen de estudios incluidos **44**

D. Anexo: Evaluación de estudios incluidos **46**

Bibliografía **49**

Lista de figuras

Pág.

Figura 1: Escala de votación 1

Figura 2: Diagrama PRISMA pregunta PICO 1 17

Figura 3: Diagrama PRISMA pregunta PICO 2 18

Figura 4: Diagrama PRISMA pregunta PICO 3 18

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1: Preguntas de investigación 13

Tabla 2: Resultados de votación, validación interna..... 26

Tabla 3: Resultados de votación, validación externa..... 27

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ATA	Asociación Americana de Tiroides
BACAF	Biopsia por aspiración con aguja fina
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides
CPT	Carcinoma papilar de tiroides
HOMI	Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
IC	Intervalo de confianza
M	Mediana
OR	Odds ratio
TIRADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
US	Ultrasonografía
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

Introducción

La incidencia mundial reportada del cáncer de tiroides en niños y adolescentes es menor del 2%, sin embargo, se ha identificado un incremento de 2.4 veces en los últimos 40 años. (1) Actualmente no existen datos demográficos nacionales acerca de la población pediátrica afectada por cáncer de tiroides en Colombia, por lo que no conocemos con certeza la incidencia y prevalencia de esta patología. En la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia (HOMI), centro de referencia de cáncer infantil, hemos observado una tendencia de aumento en el número de casos. (2)

Teniendo en cuenta que el cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente en la población pediátrica y que el comportamiento de esta patología es más agresivo con mayor incidencia de cáncer en nódulos tiroideos, invasión loco regional al momento del diagnóstico y recurrencia, la morbilidad relacionada depende del diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado por un equipo multidisciplinario.

En nuestro medio existen limitaciones en el acceso a servicios de salud y particularidades socioeconómicas a las que se enfrenta la mayor parte de la población colombiana, cuestión que innegablemente condiciona un retraso en el diagnóstico de cualquier enfermedad, pero con mayores implicaciones en los casos de diagnósticos oncológicos y específicamente en la población pediátrica en términos individuales, dinámica familiar y costo social.

El desconocimiento de la incidencia de cáncer de tiroides pediátrico en nuestro país y la falta de protocolos estandarizados de diagnóstico y manejo contribuye a un diagnóstico erróneo, retraso en el tratamiento y pérdida del seguimiento de estos pacientes. (3)

La generación de un consenso para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides permitirá un mejor enfoque del nódulo tiroideo, diagnóstico oportuno de cáncer de tiroides,

menor tiempo al tratamiento específico y abordaje quirúrgico apropiado de los pacientes manejados en HOMI, centro de referencia nacional de cáncer infantil. Con lo anterior buscamos reducir la morbilidad asociada al tratamiento y motivar el desarrollo de un protocolo institucional y local.

1. Capítulo 1

1.1 Planteamiento del problema

Las características clínicas y patológicas del cáncer diferenciado de tiroides en población pediátrica son diferentes en comparación con la población adulta. (1) (5)

La manifestación más común de cáncer de tiroides en niños es el nódulo tiroideo, sin embargo, existe un mayor riesgo de malignidad en comparación con los adultos. (1,2)

En segundo lugar, al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes pediátricos con cáncer de tiroides tiene metástasis a ganglios linfáticos regionales, extensión extra tiroidea y metástasis pulmonar, características menos frecuentes en población adulta. (1, 2)

Por último, en niños los porcentajes reportados de recurrencia son mayores y dependen del adecuado manejo quirúrgico, estratificación de riesgo y manejo postoperatorio. (5) (6)

El tratamiento de los niños con cáncer de tiroides supone un reto por las razones anteriormente expuestas, la lenta progresión de la enfermedad, la necesidad de seguimiento a largo plazo y la falta de evidencia con respecto a los beneficios de los diferentes abordajes de tratamiento. (7) Debe balancearse las implicaciones entre un tratamiento quirúrgico acorde con la extensión de la enfermedad y la tasa de complicaciones relacionadas con un abordaje quirúrgico agresivo.

En el HOMI el primer caso de tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar confirmado por cáncer de tiroides se llevó a cabo en el año 1990, siendo el único caso durante ese año. En los años subsiguientes el número de casos ha sido variable con tendencia al aumento. En la población afectada en nuestra institución hemos encontrado:

1. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es muy prolongado: 29.2 semanas, 35.4 semanas en total hasta la realización de la cirugía. (8) El

desconocimiento de que el cáncer de tiroides también afecta a la población pediátrica, la falta de claridad en el abordaje de la patología, los bajos recursos y el acceso al sistema de salud son factores que podrían explicar el tiempo prolongado. (9) (10)

2. Casi la totalidad de los niños presentan metástasis ganglionar cervical al momento del diagnóstico, requiriendo un tratamiento quirúrgico amplio. (2)

3. Hay una alta tasa de pérdida de pacientes en el seguimiento postoperatorio, lo cual dificulta completar el tratamiento en los casos en que se requiere yodo terapia, condición que consideramos nefasta dado que el pronóstico de los pacientes de riesgo intermedio y alto depende del tratamiento postoperatorio.

Estas condiciones afectan el pronóstico de los pacientes cáncer de tiroides. En ausencia de un consenso institucional en el manejo de esta entidad nos proponemos plantear recomendaciones basadas en la evidencia y validadas por consenso de expertos que facilite el diagnóstico oportuno, disminuya el tiempo hasta la cirugía y garantice el tratamiento apropiado de estos pacientes.

1.2 Objetivos

1.2.1 General

Elaborar y validar recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento del cáncer de tiroides en la población pediátrica mediante un consenso multidisciplinario de expertos para mejorar la práctica clínica en el Hospital de la Misericordia.

1.2.2 Específicos

- Establecer los aspectos clínicos cardinales en el tratamiento del cáncer de tiroides en niños.
- Realizar una búsqueda sistemática de la literatura y seleccionar la mejor evidencia disponible acerca del manejo del cáncer de tiroides en niños

- Emitir recomendaciones siguiendo la metodología grade.
- Validar las recomendaciones mediante consenso de expertos interno y externo.
- Redactar el consenso acerca del manejo del cáncer de tiroides en niños para HOMI.
- Socializar el consenso con el personal médico de las áreas implicadas en el tratamiento de pacientes de cáncer de tiroides en HOMI, previo aval del comité científico institucional.

2. Capítulo 2: Marco teórico

2.1 Generalidades

El carcinoma de tiroides en una entidad poco frecuente en niños, no obstante, es la neoplasia endocrina más común en pediatría y corresponde al 7% de los tumores de cabeza y cuello. (5) (11) En comparación con la población adulta, el carcinoma diferenciado de tiroides, que incluye la variante papilar (93%) y folicular, tiene un comportamiento más agresivo y las tasas de recurrencia son mayores. (5-11)

En estadísticas de Estados Unidos la incidencia es de 0.2-3 casos por millón de niños por año, pero la frecuencia aumenta con la edad siendo 10 veces mayor en adolescentes (1/75.000). (5) (11) Después de la pubertad, las niñas tienen 4 veces más riesgo de presentar cáncer de tiroides que los niños. (5-11) En Colombia la prevalencia estimada en cifras del Instituto Nacional de Cancerología en adultos para el 2012 fue de 1682 casos en mujeres y de 207 casos en hombres (4) En estadísticas de la ciudad de Cali, Colombia, la tasa de mortalidad e incidencia del subtipo papilar de cáncer de tiroides han incrementado, especialmente en mujeres. (9) A nivel nacional, en la población pediátrica en el año 2011 se registraron 31 casos de mortalidad infantil por cáncer de tiroides y otras glándulas endocrinas (6,10) No hay datos nacionales específicos con respecto a incidencia y prevalencia con respecto a cáncer de tiroides en pediatría. (4)

En pediatría, la presentación más frecuente es el nódulo tiroideo, pero puede presentarse con adenopatía cervical o como hallazgo incidental. (14) El CDT tiende a ser multifocal (40%) y se presenta en estadios más avanzados con compromiso ganglionar entre el 40-90% de los casos (20-50% en adultos) y con mayor prevalencia de metástasis a distancia (20-30% vs 2%). (5) (11) Por otra parte, la incidencia de recurrencia y enfermedad persistente es del 11-48%, cifra difícil de medir debido a la falta de estandarización en el

tratamiento, relativo largo tiempo hasta la recurrencia y el hecho de que los adolescentes son una población móvil en la atención médica. (1)

El principal factor de riesgo es la exposición a radiación ionizante, ya sea terapéutica, diagnóstica o ambiental, mayor a menor edad de exposición. (10) (15) Es importante tener en cuenta que el CDT es la neoplasia secundaria más común en pacientes que recibieron tratamiento para linfoma y la tercera en sobrevivientes de leucemia. (11) Otros factores de riesgo son historia familiar, deficiencia de yodo, enfermedad tiroidea autoinmune, bocio y síndromes genéticos. (1)(5) Sin embargo, en la mayoría de los casos de CDT no se identifica un factor de riesgo específico. (11)

A pesar del comportamiento agresivo, la tasa de sobrevida es de 90- 99% a 30 años. (11) Esto se debe a que la mayoría de los tumores son bien diferenciados, las metástasis pulmonares pueden mantenerse estables por largo tiempo y adecuada respuesta a manejo con yodoterapia. (11)

2.2 El nódulo tiroideo

La presentación más frecuente es la presencia de un nódulo tiroideo. (5) (14) En niños la tasa de malignidad de un nódulo tiroideo es de 26% en comparación con la población adulta (5-10%). (11-13)

El estudio del nódulo tiroideo incluye la medición de hormona estimulante de tiroides, T4 libre y la realización de una ultrasonografía (US) de cuello y tiroides. (1) (11) Si la TSH está suprimida, una gammagrafía es útil para identificar un nódulo hiperfuncionante cuyo tratamiento sería la resección quirúrgica. (11-13)

Las características ecográficas que sugieren malignidad son el tamaño, hipoecogenicidad, márgenes invasivos, incremento en la vascularización, microcalcificaciones y ganglios linfáticos con morfología anormal. (1) (11) (12) A este respecto, existen varias escalas de riesgo en adultos, la más conocida TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), que permiten seleccionar los nódulos tiroideos que requieren estudio con biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) de acuerdo con sus características ecográficas, sin embargo, esta escala no ha sido completamente validada en pediatría (1)

En población pediátrica el BACAF tiene una sensibilidad del 70-100% y una especificidad del 80-95%, con las tasas más altas cuando se realiza con guía ecográfica, por lo que es el estudio de tamizaje de elección en nódulos tiroideos. (1)(12) En niños se debe realizar BACAF guiada por ecografía en nódulos no sólo basados en el tamaño sino en características como: vascularización, presencia de calcificaciones, componente sólido, nódulos peri capsulares y según el contexto clínico. (1) (11-16) Los resultados se clasifican por el sistema Bethesda (extrapolado de población adulta) que establece categorías según los hallazgos citopatológicos. (1) (11-13) Para las categorías I (inadecuada o no diagnóstica) y II (benigna) se recomienda repetir US o BACAF en 6-12 meses y US en 3-6 meses respectivamente. (12) Otras indicaciones para considerar la realización de hemitiroidectomía en citología benigna son síntomas compresivos, motivos estéticos, preferencia del paciente o padres, nódulos mayores de 4 cm, lesiones que han presentado crecimiento significativo o sospecha de malignidad. (12)

Para las categorías III (atipia de significado indeterminado) o IV (sospechoso de neoplasia folicular) se recomienda realizar hemitiroidectomía y de acuerdo con la patología definitiva definir necesidad de reintervención para completar la tiroidectomía. (12) Las categorías V y VI tiene indicación de tiroidectomía total. (12) (16) Sin embargo, esta clasificación está limitada dado que se ha descrito un mayor riesgo de falsos negativos en nódulos mayores de 4 cm y un riesgo incrementado de malignidad para cada categoría Bethesda en la población pediátrica en comparación con adultos. (13) Lo anterior es principalmente importante en las categorías “grises”, en donde se ha reportado un riesgo de malignidad del 28% vs 5-15% para la categoría III Bethesda y de 58% vs 15-30% para categoría IV Bethesda. (11-13)

2.3 Nódulos Bethesda III y IV

El manejo quirúrgico óptimo de pacientes en estas categorías es controversial por las razones expuestas en el apartado anterior. (1)

Dado el mayor riesgo de malignidad en comparación con los adultos, se ha reportado que los pacientes con nódulos tiroideos se remiten a cirugía con mayor frecuencia. (15) Sin embargo, los datos muestran una incidencia de cáncer de tiroides confirmado posterior a

la cirugía (tiroidectomía total o hemitiroidectomía) del 26% en niños, mucho menor en comparación con adultos (43%). (15) Adicionalmente, la tasa de complicaciones postoperatorias es más alta en niños, relacionado, por algunos autores, con bajos porcentajes de pacientes manejados en centros de referencia. (15)

Por otra parte, se ha reportado mayor tasa de recurrencia y requerimiento de reintervención en los pacientes llevados a hemitiroidectomía en comparación con tiroidectomía total. (1)(15) (17)

Con el objetivo de optimizar el tratamiento de los nódulos tiroideos de riesgo intermedio se ha planteado en los últimos años la utilización de estudios complementarios, entre éstos la elastografía y estudios moleculares. (1) (16)

La elastografía es una técnica ultrasonográfica desarrollada en 1991 que evalúa la rigidez de un tejido y dado la localización superficial de la glándula tiroides es uno de los órganos cuya valoración es posible mediante esta técnica. (18) Las lesiones malignas tienden a ser más rígidas que los tejidos circundantes benignos. (18-20) Hay dos métodos para evaluar la rigidez en el nódulo tiroideo cuando se aplica una fuerza sobre el tejido: la deformación paralela a la dirección de la fuerza (“strain”) mediante compresión manual o el segundo es mediante tecnología patentada, se propaga una onda que viaja perpendicular a la dirección convencional de las ondas ultrasonográficas (“shear”), esta onda se sigue, se mide y se le adjudica un valor numérico de velocidad. (18) Varios estudios en adultos han evaluado la utilidad diagnóstica de la elastografía. (18-20) Los resultados son variables, pero se ha reportado que la elastografía tiene mayor sensibilidad (92-97.3%) y especificidad (90-91.7%) en comparación con otras características ultrasonográficas convencionales para la detección de nódulos tiroideos malignos, con un valor predictivo positivo (VPP) de 26.75% y valor predictivo negativo (VPN) de 96.34%. (18-21) Adicionalmente se ha evaluado su utilidad complementaria con la ultrasonografía convencional, identificando que en conjunto hay una mayor especificidad y valor predictivo negativo. (22) Por lo anterior esta técnica debería ser considerada para mejorar la caracterización de nódulos tiroideos indeterminados. (22) (23) Como ventajas la elastografía es una técnica objetiva y reproducible, sin embargo para esta patología en particular también se han descrito algunas limitaciones: 1) algunos tumores benignos con componente fibroso pueden también mostrar características rígidas (falso positivo), 2) los carcinomas foliculares pueden presentar características blandas y ser falsamente clasificados como benignos en

la elastografía y 3) la presencia de áreas quísticas puede limitar una adecuada valoración dado que actúan como artefacto. (19) (22)

En cuanto al perfil molecular, la presencia de una mutación o fusión en un oncogen se correlaciona fuertemente con malignidad y es infrecuente en la enfermedad tiroidea benigna. (24-26) El carcinoma diferenciado de tiroides, tanto en adultos como en niños se relaciona con la activación constitutiva de las vías de señalización PI3K/AKT y MAPK, sin embargo, la prevalencia de mutaciones de oncogenes asociada es diferente. (24-26) Las alteraciones más comunes en el cáncer diferenciado de tiroides pediátrico son fusiones (50%) en RET, específicamente RET/PTC1 y RET/PTC3) y NTRK1. (25)(26) El resto de las alteraciones son mutaciones somáticas puntuales (30%) en genes BRAF y RAS, y en menor frecuencia PAX8/ PPARG. (24) En adultos las mutaciones más frecuentes se producen en BRAF y corresponden del 40-50% de las alteraciones moleculares. (26)

En el cáncer de tiroides hay una relación entre el genotipo oncogénico y el fenotipo histopatológico. (24) Las alteraciones en RET se asocian con mayor frecuencia a PTC invasivo (variantes folicular y esclerosante difusa) y BRAFV600E es la anomalía más común de la variante clásica. (25) Adicionalmente, los tumores con presencia de fusiones en RET se correlacionaron con metástasis ganglionar cervical y a distancia. (25) (27)

En adultos existen paneles disponibles comercialmente para predecir la malignidad en nódulos tiroideos de citología indeterminada. (26) A pesar de que estos paneles no han sido ampliamente estudiados en población pediátrica, uno de los estudios realizados en población 98% de especificidad y un valor predictivo positivo de 97% [IC 84–100%], con lo cual se considera que el estudio molecular puede orientar el manejo quirúrgico de los pacientes con nódulos tiroideos indeterminados. (26) La presencia de un análisis de oncogenes positivo incrementaría la probabilidad de malignidad en nódulos de citología indeterminada indicando la realización de tiroidectomía total y evitaría la realización de una segunda cirugía en este grupo de pacientes. (26) (28)

2.4 Extensión locoregional

El tratamiento del CPT (categoría V y VI Bethesda) es la tiroidectomía total, seguido de estadificación postoperatoria con la que se evalúa el riesgo y en concordancia se indica el esquema de manejo con yodo radioactivo (I131). (11) (12) (15) (25)

Dado que la tasa de supervivencia global es mayor del 98%, la meta real en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides pediátrico es reducir la morbilidad en el ámbito de complicaciones médicas y quirúrgicas sin incrementar el riesgo de enfermedad persistente o recurrente. (29)

El CPT se presenta con compromiso de los ganglios linfáticos entre el 40 – 80%, según lo reportado en la literatura. (5) Adicionalmente, la sobrevida libre de enfermedad se correlaciona con enfermedad persistente o recurrente locoregional, por lo que la realización de un vaciamiento ganglionar apropiado es fundamental en la primera cirugía. (12)

La evaluación con ultrasonografía preoperatoria es fundamental para identificar ganglios sospechosos de malignidad y planear el manejo quirúrgico con el objetivo de disminuir la recurrencia y prevenir reintervención. (12) La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética deben considerarse cuando hay masas tiroideas grandes y fijas, parálisis de cuerdas vocales o adenopatías de tamaño considerable para el planeamiento quirúrgico. (12)

La guía de la Asociación Americana de Tiroides 2015 recomienda la realización de vaciamiento central (compartimiento VI) cuando hay evidencia clínica de invasión extratiroidea macroscópica, metástasis locoregional en la estadificación preoperatoria o en hallazgos intraoperatorios y en ausencia de las anteriores teniendo en cuenta la focalidad, el tamaño del tumor y la experiencia del cirujano. (12) Con respecto al vaciamiento ganglionar lateral (III, IV, V), recomienda la confirmación citológica (BACAF) previa a la cirugía y medición de tiroglobulina en el aspirado si el diagnóstico citológico es ambiguo; no recomienda realizarlo profilácticamente. (11) (12)

No obstante, la extensión apropiada del vaciamiento ganglionar en cáncer de tiroides es controversial. (5) (11) (29)

Las consideraciones que hacen del vaciamiento ganglionar un punto de discusión son la alta tasa de compromiso ganglionar (90%), la baja capacidad de la ultrasonografía para detección de compromiso ganglionar preoperatorio (50%), la frecuente recurrencia en los ganglios linfáticos de la región laringotraqueal y el riesgo de metástasis a distancia y mortalidad proporcional a la extensión de enfermedad recurrente a nivel ganglionar, la mayor complejidad y riesgo de complicaciones relacionadas con la reintervención. (11) En pediatría se ha reportado que la edad (< 12 años) y la resección ganglionar cervical son características que predicen de forma independiente enfermedad persistente (OR=7.05 y 3.18 respectivamente, $p < 0.5$). (30)

Otra limitante a este respecto es que no hay actualmente una recomendación estandarizada sobre el número de ganglios linfáticos que deben ser evaluados para guiar con certeza la ausencia de compromiso en cáncer de tiroides, por lo que se requieren estudios que diluciden el punto de corte adecuado de resección de ganglios linfáticos en CPT pediátrico. (30)

Por otro lado, la realización de vaciamientos de rutina implica mayor riesgo de complicaciones en comparación con la tiroidectomía total únicamente: lesión del nervio laríngeo recurrente (0-40%) y de las glándulas paratiroides (0-32%), sangrado e infección. (11)

Por lo anterior en los últimos años se han realizado estudios con el objetivo de identificar factores predictores de enfermedad regional. (31) La extensión extratiroidea microscópica identificada en la ultrasonografía preoperatoria predice un mayor riesgo de compromiso ganglionar central, incluso de forma más precisa que el tamaño del tumor, pero se requieren más estudios que evalúen la utilidad clínica de este y otros hallazgos en la estratificación de pacientes para realización de vaciamiento central y lateral profiláctico. (31)

3. Capítulo 3: Metodología

Se redactó un protocolo que fue presentado al comité de ética de la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, el cual fue aprobado mediante acta 293-20R del 31 de Agosto del 2020. Se conformó un grupo desarrollador compuesto por: Paula Castro (líder clínico), Álvaro Burgos y Claudia López (asesores metodológicos), Fernando Fierro (cirujano pediatra), Carolina Rojas (endocrinóloga pediatra), Natalia Olaya (patóloga pediatra) y Diana Plazas (oncóloga pediatra).

Posterior a establecer el alcance del consenso, se plantearon tres preguntas siguiendo la estrategia PICO y se tuvo en cuenta los desenlaces críticos a considerar al momento de la toma de decisiones clínicas (**Tabla 1**). (20) Todos los integrantes del grupo desarrollador por consenso validaron las preguntas. Adicionalmente se calificó la importancia de cada desenlace.

Tabla 1. Preguntas de investigación

Pregunta	**Población**	**Intervención**	**Comparador**	**Desenlace**
1	Pacientes menores de 18 años con nódulo tiroideo	Ultrasonografía (TIRADS) Biopsia por aspiración con aguja fina	Histopatología	Cáncer de tiroides Progresión Cáncer
2	Pacientes menores de 18 años con nódulo tiroideo Bethesda III-IV	Elastografía Detección de genes de alto riesgo	Histopatología	Cáncer de tiroides Reintervención Eventos adversos Costo

Tabla 1. Continuación

Pregunta	Población	Intervención	Comparador	Desenlace
3	Pacientes menores de 18 años con nódulo tiroideo Bethesda V-VI y adenopatías cervicales que serán llevados a cirugía - Subpoblaciones: a) Adenopatías en estaciones cervicales centrales b) Adenopatías en estaciones cervicales laterales	Vaciamiento ganglionar central Vaciamiento ganglionar lateral	Histopatología	Progresión Reintervención Eventos adversos Costo

Estrategia de búsqueda

Para cada pregunta se realizó una búsqueda en EMBASE y OVID. La estrategia de búsqueda fue dirigida por uno de los asesores metodológicos (Álvaro Burgos). Los términos de búsqueda completos y los resultados para cada búsqueda se detallan en el anexo 1. Se incluyeron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios primarios y secundarios realizados en población pediátrica. Se revisaron las referencias bibliográficas y literatura gris en búsqueda de artículos relevantes.

Selección y resumen de evidencia

Dos integrantes del grupo desarrollador, por cada pregunta, revisaron de forma independiente y en simultáneo los artículos por título y resumen, posteriormente por texto

completo. Se incluyeron artículos que cumplieran con los siguientes criterios: 1) estudios acerca de cáncer diferenciado de tiroides en niños (menores de 18 años), 2) estudios escritos en español o inglés, 3) estudios publicados a partir del año 2000. Los artículos en conflicto fueron resueltos por consenso de los dos revisores. Se dio prioridad a los estudios secundarios que respondieran la pregunta PICO y en caso de no responder la pregunta se recurrió a los estudios primarios. Se excluyeron los artículos que cumplían alguno de los siguientes criterios: 1. Inclusión de población adulta sin distinción de la población pediátrica, 2. Inclusión de población expuesta a radiación en conjunto con población no expuesta, 3. artículos de revisión, 4. estudios disponibles únicamente en forma de suplemento.

El líder clínico extrajo la información de los estudios seleccionados y un segundo revisor perteneciente al grupo desarrollador comprobó la exactitud de la información extraída a partir de la cual se construyeron tablas de evidencia. (21)

Calificación de la calidad de evidencia

Se calificó la calidad de la evidencia teniendo en cuenta los desenlaces. Se utilizaron escalas según el tipo de estudio: AGREE II para guías de práctica clínica, AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas y metaanálisis, Newcastle Ottawa para estudios observacionales analíticos y STROBE para estudios observacionales descriptivos.

Planteamiento de recomendaciones y validación interna

El líder clínico y uno de los asesores metodológicos (Claudia López) redactaron las recomendaciones con nivel de evidencia y grado de recomendación según la metodología GRADE. (32) Todas las recomendaciones fueron socializadas y validadas en consenso por los integrantes del grupo desarrollador. Posteriormente se seleccionaron 9 expertos de las siguientes especialidades: pediatría, radiología pediátrica, cirugía pediátrica, patología pediátrica, oncología y endocrinología pediátrica para conformar el grupo multidisciplinario teniendo en cuenta la formación académica y experiencia en el manejo de la condición.

Se envió un cuestionario virtual para recoger la votación (**Figura 1**). Se aprobaron las recomendaciones que alcanzaron una mediana de votación mayor a 4.

Figura 1. Escala de votación

1	**2**	**3**	**4**	**5**
Completamente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni en desacuerdo ni acuerdo	De acuerdo	Completamente de acuerdo

Validación externa

Se contactaron 9 expertos externos en el área. Las recomendaciones validadas en el consenso interno se enviaron a cada experto y se solicitó calificarlas de acuerdo con la escala de votación (Figura 1) en un plazo de 2 semanas.

Se revisaron las sugerencias y se aprobaron las recomendaciones que contaron con una mediana de votación mayor a 4.

4. Capítulo 4: Resultados

Estrategia de búsqueda

El resumen de la selección de los artículos para las tres preguntas PICO se esquematiza en las **figuras 1-3**.

***Figura 2**. Diagrama PRISMA pregunta PICO 1*

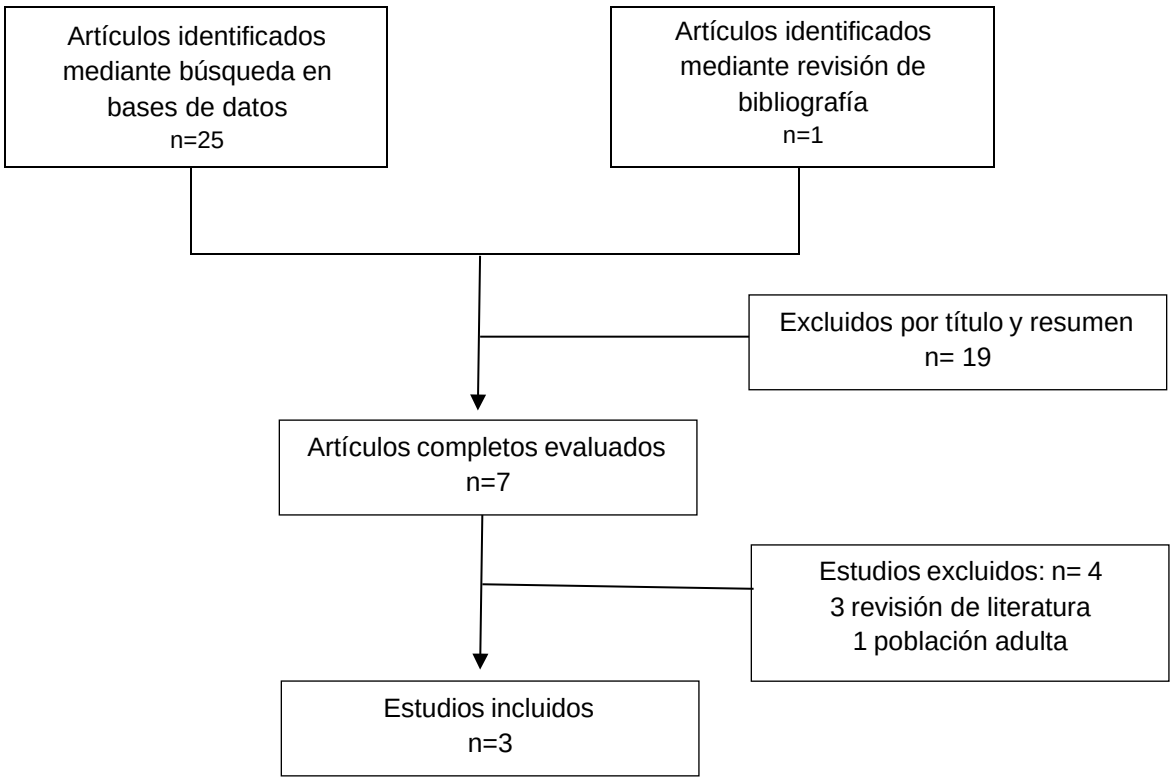


***Figura 3**. Diagrama PRISMA pregunta PICO 2*

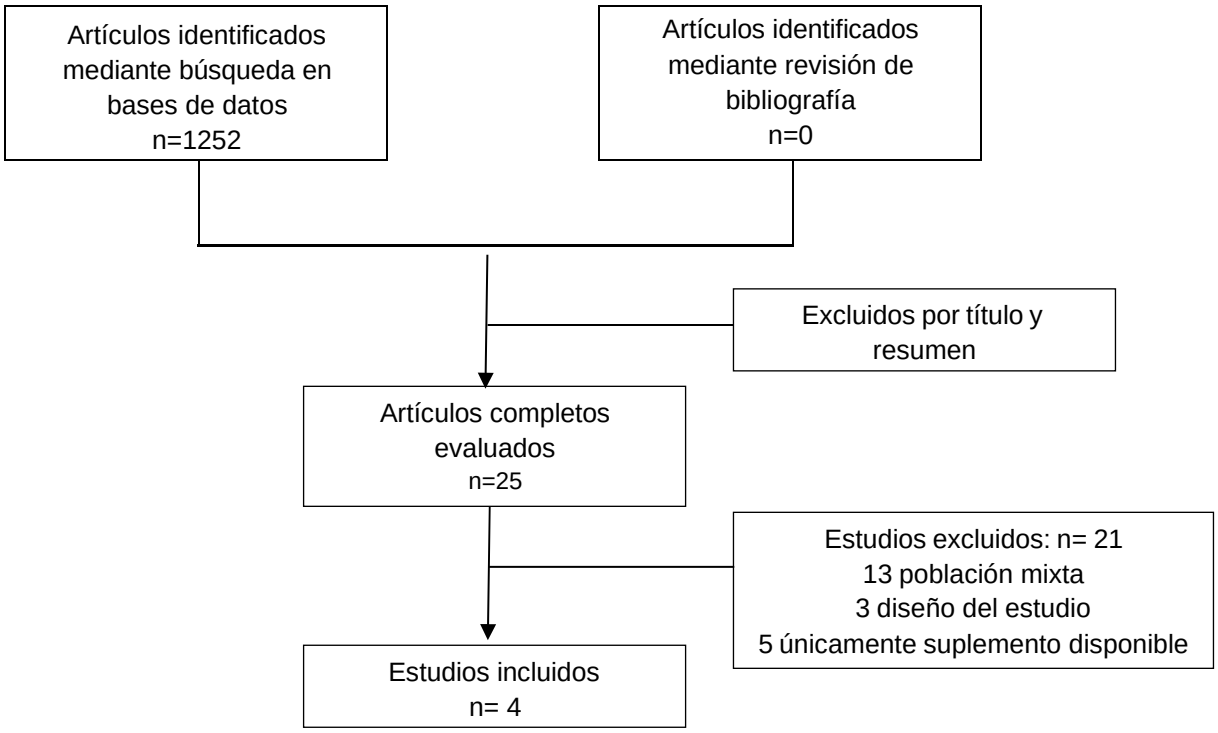
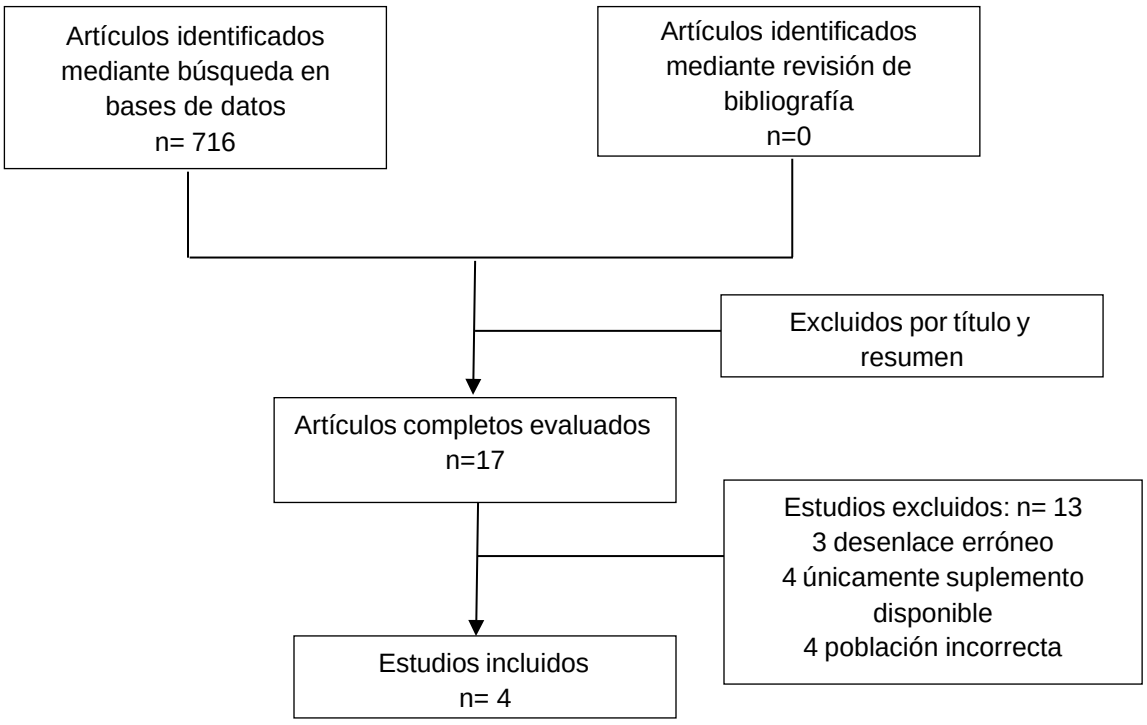


***Figura 4**. Diagrama PRISMA pregunta PICO 3*



Resumen y calificación de la calidad de la evidencia

Para la primera pregunta se incluyeron tres estudios. Dos estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía y el otro el rendimiento de la aspiración con aguja fina (ACAF).

En cuanto a la evaluación del sesgo, los protocolos de búsqueda fueron adecuadamente reportados, se seleccionaron los artículos por título, resumen y texto completo, posteriormente se extrajeron los datos, ambos de forma independiente, se justificó la exclusión de los artículos, se reportaron los detalles de los artículos incluidos, se evaluó el riesgo de sesgo, heterogeneidad, se reportó la financiación y el conflicto de intereses. A pesar de la utilidad de la herramienta AMSTAR 2, los estudios incluidos fueron observacionales por lo que a pesar de una metodología apropiada la calificación AMSTAR fue baja. Consideramos que la evaluación no es aplicable dado que no se incluyeron ensayos clínicos.

Con respecto al estudio de ACAF, el estudio cumplió con las características previamente mencionadas sin embargo al ser un metaanálisis en el que se incluyen series de casos el método de análisis fue por medio de una gráfica de área bajo la curva, con una confianza del 95% para estimación de especificidad y sensibilidad. Por el tipo de estudios incluidos la evaluación del sesgo con la herramienta AMSTAR 2 fue baja sin embargo consideramos que la metodología fue adecuada.

La evaluación de la certeza de la evidencia se realizó analizando cada uno de los dominios propuestos por GRADE. Se construyeron tablas de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro, las cuales se encuentran consignadas en el Anexo 2. (33)

Para la segunda y tercera preguntas no se encontraron estudios secundarios por lo que se realizó la revisión y selección de los artículos que respondieran la pregunta a partir de estudios primarios. Los estudios seleccionados se describen en el anexo 3.

Con respecto a la pregunta PICO 2, los cuatro estudios seleccionados fueron serie de casos descriptivos por lo que se recurrió a la guía STROBE. (Anexo 4)

Los estudios tienen limitaciones por su diseño, imprecisión por el bajo número de eventos y ausencia de comparación por desenlace, por lo que se calificaron como de baja calidad.

Con relación a la pregunta PICO 3, el diseño de tres de los artículos seleccionados fue serie de casos y uno casos y controles anidado en cohorte. Los tres primeros se valoraron de acuerdo con la guía STROBE (Anexo 5). Considerando las limitaciones de estos estudios se calificaron como de baja calidad.

El artículo 4 (Kim et al, 2017) se evaluó utilizando la escala de Newcastle Ottawa. La definición de caso fue adecuada, los casos fueron representativos y se utilizaron controles de la comunidad. Se confirmó la presencia exposición (metástasis ganglionar) y se utilizó el mismo método para identificar casos y controles. Considerando la limitación de un estudio observacional, pero con una metodología apropiada, se calificó como calidad moderada.

Planteamiento de recomendaciones

Pregunta clínica 1.

¿Debería utilizarse ecografía o aspiración con aguja fina en pacientes pediátricos con nódulo tiroideo para diagnosticar cáncer de tiroides?

Jerarquía de desenlaces

1	2	3	4	5	6	7	8	9
						Eventos adversos		**Cáncer**

Para efectos de responder esta pregunta se realizó una subdivisión en dos preguntas.

Subpregunta 1. En pacientes con nódulo tiroideo ¿cuál es la utilidad de la ecografía en el diagnóstico de cáncer de tiroides?

En la evaluación de la precisión de la ultrasonografía para detección de cáncer de tiroides en niños, la presencia de calcificaciones y adenopatías cervicales mostraron tener la mayor razón de probabilidad de malignidad (OR 4.46 Y 4.96 respectivamente) en tanto que las demás características también asociadas a cáncer como: márgenes irregulares, hipo ecogenicidad e incremento del flujo vascular no mostraron ser altamente predictivas. (34) La presencia de un nódulo quístico fue el hallazgo con mejor razón de probabilidad para etiología benigna (OR 1.96). (34) Otro de los estudios evaluó la aplicación de las escalas de adultos (ACR-TIRADS y ATA) en niños, el rendimiento fue moderado (ACR-TIRADS S 57%, E 97%; ATA S 76%, E 66%), con alta heterogeneidad entre los estudios y los autores concluyeron la necesidad de incluir el contexto clínico en la decisión de la toma de biopsia. (35) Ninguno de los estudios reportó en su evaluación la presencia de eventos adversos como desenlace.

Recomendaciones.

1.En la evaluación del nódulo tiroideo se recomienda la búsqueda de características ecográficas como calcificaciones internas y adenopatías cervicales dado que éstas se asocian con malignidad	Nivel de evidencia II Grado de recomendación B
2.No hay evidencia suficiente para recomendar la aplicación de escalas como ACR-TIRADS y ATA en la evaluación de nódulos tiroideos en niños.	

Subpregunta 2. En pacientes con nódulo tiroideo ¿cuál es la utilidad de la aspiración con aguja fina en el diagnóstico de cáncer de tiroides?

Aunque hay poca evidencia disponible, la biopsia por aspiración con aguja fina guiado por ecografía es una prueba sensible (94%), específica (81%), con alto valor predictivo negativo (98.2%) en la evaluación de malignidad del nódulo tiroideo y por ende útil en la exclusión de malignidad. Ningún estudio evaluó la presencia de eventos adversos como desenlace. (36)

Recomendación.

3.Se recomienda el estudio de aspiración con aguja fina (ACAF) guiado por ecografía para evaluar la presencia de malignidad en los nódulos tiroideos con características clínicas o ecográficas sospechosas.	Nivel de evidencia II Grado de recomendación A

Pregunta clínica 2.

¿Debería utilizarse perfil molecular y la elastografía en pacientes pediátricos con nódulo tiroideo Bethesda III-IV para diagnosticar cáncer de tiroides?

Jerarquía de desenlaces

1	2	3	4	5	6	7	8	9
					Costo	Eventos adversos	Reintervención	Cáncer

La elastografía aporta datos en relación con la etiología benigna (elasticidad) o malignidad (rigidez) de los nódulos tiroideos, sin embargo, encontramos tiene limitantes: por una parte, no se ha establecido el punto de corte óptimo (índice de rigidez) para diferenciar los nódulos benignos de los malignos y por otra algunas neoplasias (carcinoma folicular) pueden mostrar características benignas. Los estudios disponibles hasta el momento no aportan la evidencia suficiente para determinar la precisión de este estudio en la evaluación de malignidad de nódulos tiroideos en niños. (37) (38)

En cuanto al perfil molecular la presencia de mutaciones genéticas (mayor medida RET/PTC en comparación con BRAF) se correlacionó con malignidad en todos los casos reportados, sin embargo, no todos los casos de cáncer de tiroides mostraron alteración del perfil molecular. Hasta el momento no hay estudios que evalúen la utilidad de paneles moleculares en esta población. (26) (39)

Ningún estudio incluyó como desenlace reintervención, eventos adversos ni costo.

Recomendación.

4.No hay evidencia suficiente para la realización de rutina de elastografía o estudios moleculares en nódulos tiroideos Bethesda III-IV en población pediátrica.	Nivel de evidencia IV Grado de recomendación C

Pregunta clínica 3.

¿Debería realizarse linfadenectomía central vs lateral en pacientes pediátricos con nódulo tiroideo Bethesda V-VI?

Jerarquía de desenlaces

1	2	3	4	5	6	7	8	9
				Costo	Eventos adversos	Reintervención	Sobrevida libre de enfermedad	Progresión

La evidencia a este respecto fue limitada dado la presencia únicamente de estudios primarios observacionales. La ultrasonografía tiene una sensibilidad moderada en la detección de metástasis ganglionar cervical (lateral 70%, central 60%) por lo que se busca identificar predictores de compromiso ganglionar. (40) (41)

En general, los factores de riesgo relacionados con extensión ganglionar fueron principalmente tamaño del tumor (2.1–4 cm: OR 3.37, IC 95% 2.03–5.60, p<0.001), multifocalidad (OR 1.94, IC 95% 1.33–2.84, p <0.001) y extensión extracapsular/extratiroidea (OR 7.28 8, IC 95% 4.07–13.01, p<0.001) – factores de riesgo

independientes- y otros como: variante esclerosante difusa y de célula alta, presencia de mutaciones genéticas, invasión linfática y márgenes positivos, con menor fuerza de asociación. (40 -42)

También, uno de los estudios describió predictores de compromiso ganglionar según compartimiento. La metástasis en compartimiento central se asoció a multifocalidad, invasión vascular, infiltración de la cápsula tiroidea, extensión mínima extratiroidea, variable esclerosante difusa de carcinoma papilar de tiroides (CPT) y metástasis en el compartimiento lateral. Los pacientes con metástasis en el compartimiento lateral con mayor frecuencia presentaron infiltración de la cápsula tiroidea, extensión extratiroidea masiva, metástasis a distancia, CPT sin otra especificación y metástasis en el compartimiento central. (41)

La sensibilidad de la ecografía en la detección de multifocalidad, extensión extratiroidea mínima y masiva fue de 59.2%, 78.5% y 80.1% respectivamente. (41)

La presencia de metástasis en el compartimiento central incrementa el riesgo de recurrencia (3.99 veces) y persistencia de cáncer papilar de tiroides, adicionalmente la ausencia de multifocalidad y de metástasis en este compartimiento son factores asociados significativamente con sobrevida libre de enfermedad. (41)

La presencia de metástasis en el compartimiento lateral no fue un factor predictivo de persistencia o recurrencia, sin embargo, uno de los estudios mostró que el nivel más frecuentemente comprometido (89%) fue el II, seguido de los niveles III, IV y VB. Por lo anterior en pacientes con compromiso ganglionar lateral deben considerarse resección incluyendo niveles IIA, IIB, III, IV y VB. (42)

Los estudios no recomiendan el vaciamiento profiláctico y sugieren la realización de vaciamiento terapéutico únicamente en pacientes con evidencia preoperatoria de metástasis cervical central o lateral y en pacientes con predictores preoperatorios, la evaluación pre e intraoperatoria de los compartimientos central y laterales para identificar ganglios comprometidos. (40) (41)

Con respecto a los eventos adversos, se reportó hipocalcemia en pacientes llevados a vaciamiento ganglionar pero no se estableció correlación con los tipos de linfadenectomía, la muestra fue reducida. No se encontró diferencia entre pacientes llevados a vaciamiento

central y no vaciamiento para la incidencia de lesión de nervio laríngeo recurrente, los autores lo atribuyeron al uso de monitorización intraoperatoria y disección cuidadosa. Por otra parte, solo un estudio comparó los diferentes tipos de intervención, aunque la muestra fue pequeña, todos los pacientes que requirieron reintervención antes de 4 meses habían recibido resección de ganglios palpables o hemitiroidectomía. (43)

Recomendaciones.

5.Se recomienda la evaluación por ultrasonografía del cuello central y lateral para valorar el compromiso ganglionar en nódulos tiroideos Bethesda V-VI.	Nivel de evidencia III Grado de recomendación B
6.Se recomienda buscar la presencia de predictores de metástasis ganglionar como multifocalidad y extensión extratiroidea mínima y masiva mediante ultrasonografía en pacientes con nódulos tiroideos Bethesda V-VI	
7.Dada la incidencia, el impacto de enfermedad en el compartimiento central y el balance riesgo beneficio se recomienda la exploración del compartimiento ganglionar central con monitorización de nervio vago en todos los pacientes con nódulos tiroideos Bethesda V-VI	
8.En pacientes con nódulos tiroideos Bethesda V-VI y predictores de metástasis ganglionar se recomienda el estudio histológico o evaluación intraoperatoria para definir el requerimiento de vaciamiento ganglionar lateral.	
9.No se recomienda el vaciamiento lateral profiláctico ni la resección únicamente de ganglios palpables dado el balance riesgo beneficio en el primer caso y el riesgo de persistencia y recurrencia en el segundo caso.	

Validación interna

El grupo de expertos institucional estuvo conformado por los doctores: Iván Molina y Ana Fernanda Garcés (cirugía pediátrica), Juan David Lasprilla y Vladimir González (endocrinología pediátrica), Esteban Patiño (patología), Luz Ángela Moreno (radiología), Carlos Pardo (oncología pediátrica), Daniel Izquierdo (radiología intervencionista) y Olga Rodríguez (pediatría). A continuación, se presentan las medianas de votación para cada recomendación.

Tabla 2. Resultados de votación, validación interna

Recomendación	Mediana (M)
1	5
2	4
3	5
4	4.3
5	5
6	4.4
7	4.8
8	4.4
9	4.6

Según lo establecido en el protocolo, se validaron todas las recomendaciones.

Validación externa

El grupo de expertos institucional estuvo conformado por los doctores: Galo Veintemilla y Juan Pablo Luengas (cirugía pediátrica), Angela Duque, Mónica Hernández y Gina Rivera (endocrinología pediátrica), Alfredo Romero (patología), Humberto Rivera (radiología), Alejandro Vélez (oncología pediátrica) y Javier Godoy (pediatría).

A continuación, se resumen las medianas de votación para cada recomendación.

Tabla 2. Resultados de votación, validación interna

Recomendación	Mediana (M)
1	4.7
2	3.7
3	4.9
4	4.2
5	4.8
6	4.9
7	4.4
8	4.3
9	4.4

De acuerdo con lo establecido en el protocolo, se validaron todas las recomendaciones excepto la recomendación número 2.

5. Capítulo 5: Discusión

El cáncer diferenciado de tiroides tiene una baja incidencia en la población pediátrica, sin embargo, es la neoplasia endocrina más común y su prevalencia se ha incrementado en las últimas décadas a nivel mundial. (1-5) (11)

En los niños el cáncer de tiroides (CPT en su mayoría) tiene un comportamiento más agresivo en comparación con la población adulta. (1-11) Los pacientes presentan mayor compromiso local al momento del diagnóstico (40-90% Vs 20-50%), mayor frecuencia de metástasis a distancia (20-30% Vs 2%), enfermedad multifocal (65%), bilateralidad (30%) y mayores tasas de recurrencia (11-42%). No obstante, la sobrevida a largo plazo es alta. (5-11) El objetivo en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides pediátrico es realizar un diagnóstico oportuno, tratamiento quirúrgico apropiado y reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento a largo plazo sin incrementar el riesgo de enfermedad persistente o recurrente. (31)

En Colombia no hay estadísticas nacionales específicas correspondientes a la incidencia y prevalencia de cáncer de tiroides en la población pediátrica. (3) (4) (8) En nuestra institución hemos identificado un incremento en el número de casos de cáncer de tiroides, tendencia similar a lo reportado a nivel mundial, y con preocupación hemos observado que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento quirúrgico es muy largo. (8) (11)

Las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) del año 2015 han sido calificadas como las de mayor calidad de la evidencia, presentan recomendaciones relacionadas con el enfoque del nódulo tiroideo, el tratamiento y seguimiento del cáncer papilar de tiroides. (16) Sin embargo, consideramos que tiene algunas limitaciones como:

- Aspectos no completamente definidos: utilidad de las escalas como TIRADS en población pediátrica; aplicación de estudios moleculares y elastografía en nódulos tiroideos indeterminados, indicaciones y técnica sobre vaciamiento linfático.

- Aplicabilidad en nuestro medio dadas las características socioeconómicas y del sistema de salud de nuestro país. (12) (16)
- Existencia de evidencia nueva publicada posterior al año 2015.

Por lo anterior decidimos realizar una revisión de la literatura que nos permitiera emitir recomendaciones actualizadas en el manejo de esta patología.

En primer lugar, confirmamos que la ultrasonografía de tiroides es una herramienta útil en el estudio del nódulo tiroideo y accesible en nuestro medio. (34) (35) La revisión y síntesis de la evidencia nos permitió identificar algunas características con mayor precisión para el diagnóstico de malignidad, pero la evidencia no fue suficientemente fuerte para soportar la utilización de escalas como TIRADS en población pediátrica. El consenso recomienda la búsqueda activa de estas características, no obstante, los expertos externos no validaron la recomendación de excluir el uso rutinario de la escala TIRADS. (34) (35) Consideramos que realizar un estudio institucional para identificar la concordancia y aplicabilidad de esta escala en nuestra población podría ser útil para evaluar el rendimiento de esta escala. El gold standard en el estudio del nódulo tiroideo continúa siendo la aspiración con aguja fina guiada por ecografía, por lo que se recomienda su realización una vez se identifican características ecográficas o clínicas de malignidad. (36)

Los nódulos tiroideos indeterminados (categorías Bethesda III y IV) corresponden al 40% de los nódulos tiroideos estudiados mediante BACAF. (1-2) Teniendo en cuenta que estas categorías tienen un mayor porcentaje de malignidad en comparación con la población adulta pero que esto no necesariamente se relaciona con mayor incidencia de malignidad posterior a la tiroidectomía, es necesario evaluar la utilidad de otras alternativas diagnósticas que incrementen o disminuyan la probabilidad post test de BACAF y que orienten hacia una conducta expectante vs la realización de tiroidectomía total. (16) En nuestra búsqueda incluimos el estudio molecular y la elastografía con este fin. La elastografía es una herramienta que permite diferenciar nódulos malignos de benignos con la ventaja de ser no invasiva, no obstante, cuenta con limitaciones dado que algunas características - apariencia quística, rigidez- podrían ser interpretadas como falsos negativos y falsos positivos respectivamente. (19) (22) En cuanto al perfil molecular, la presencia de mutaciones (RET, BRAF) se correlaciona en el 100% de los casos con cáncer de tiroides, sin embargo, el 50% de los carcinomas diferenciados de tiroides muestran alteración genética. (16) En nuestra revisión encontramos muy pocos estudios en

población pediátrica y con baja calidad de evidencia, por lo anterior y dado que no son alternativas ampliamente difundidas en nuestro medio los expertos estuvieron de acuerdo en no recomendar su utilización de rutina. (26) (37-39) Consideramos que, a futuro y a la luz de nueva evidencia, estas herramientas podrían ser útiles para optimizar la detección de malignidad.

El tratamiento del cáncer tiroideo en niños es la tiroidectomía total, sin embargo, teniendo en cuenta que el 90% tienen compromiso ganglionar, que la ecografía identifica enfermedad prequirúrgica en solo el 50% de los casos y que la sobrevida libre de enfermedad se correlaciona con la presencia de enfermedad persistente o recurrente locoregional, la realización de un vaciamiento ganglionar apropiado es fundamental como parte del manejo quirúrgico de nuestros pacientes. (1-11) Con el objetivo de disminuir la frecuencia de reintervención y las complicaciones relacionadas decidimos incluir este aspecto en nuestro estudio. A este respecto, recomendamos la evaluación de rutina de los ganglios cervicales mediante ultrasonografía (US) preoperatoria de todas las estaciones ganglionares para identificar características ecográficas de malignidad. Adicionalmente, considerando la sensibilidad moderada de la US para detección de metástasis ganglionar en el compartimiento lateral (70%) y central (60%), el consenso estuvo de acuerdo en recomendar la búsqueda activa de predictores de compromiso ganglionar tales como multifocalidad (sensibilidad US cercana al 60%) y extensión extra tiroidea mínima (sensibilidad US 78.5%) y masiva (sensibilidad US 80.1%) que permitan alertar al clínico sobre la probabilidad de compromiso loco regional. (41) Esto podría asegurar una evaluación preoperatoria más juiciosa con el objetivo de establecer un planeamiento quirúrgico completo.

Respecto al vaciamiento central, la ATA 2015 recomienda linfadenectomía central en tres casos: evidencia clínica o citológica de invasión extratiroidea macroscópica, metástasis locoregional en estadificación preoperatoria o hallazgos intraoperatorios y profiláctica teniendo en cuenta tamaño, focalidad del tumor y experiencia del cirujano. (12)(16) Consideramos que el criterio de tamaño no es preciso pues se ha encontrado la presencia de metástasis local en tumores menores de 1 cm. (12) La literatura revisada mostró que la presencia de metástasis en el compartimiento central incrementa el riesgo de recurrencia 3.99 veces y la ausencia de compromiso de este compartimiento es un factor asociado significativamente con sobrevida libre de enfermedad, con incidencias de compromiso de

la estación ganglionar VI (compartimento central) hasta del 100% de los casos. (41-42) El consenso validó la recomendación de explorar el compartimiento ganglionar central con monitorización de nervio vago en todos los pacientes con nódulos tiroideos Bethesda V-VI teniendo en cuenta la incidencia, impacto del compromiso del compartimiento central y el balance riesgo beneficio a favor con la utilización de la monitorización del nervio intraoperatoria. (2) (14)

A pesar de la mayor frecuencia de metástasis al compartimiento central, no es despreciable el compromiso de las estaciones ganglionares correspondientes al compartimiento lateral.

La ATA recomienda realizar linfadenectomía del compartimento lateral si hay confirmación citológica de enfermedad metastásica. (12) Sin embargo en el patrón de metástasis local, los niveles IIA, III y IV se encuentran afectados en el 79%, 89% y 84% de los casos. (42) Adicionalmente como predictores de compromiso de este compartimiento se describen: infiltración de la cápsula tiroidea, extensión extratiroidea masiva, metástasis a distancia, CPT sin otra especificación y en sí misma la metástasis en el compartimiento central. (41) Por lo anterior el grupo desarrollador se permitió emitir la recomendación de realizar estudio histológico (ganglios indeterminados) o evaluación intraoperatoria (biopsia, ecografía) para definir el requerimiento de vaciamiento ganglionar lateral en pacientes con nódulos tiroideos Bethesda V-VI y predictores de metástasis ganglionar. Recomendación que fue validada por consenso interno y externo. Es importante aclarar que esta linfadenectomía lateral corresponde a un vaciamiento lateral modificado preservando la vena yugular interna, músculo esternocleidomastoideo y nervio espinal accesorio. (14)

Finalmente, la evidencia y el consenso no recomienda el vaciamiento lateral profiláctico ni la resección únicamente de ganglios palpables dado el balance riesgo beneficio en el primer caso y el riesgo de persistencia y recurrencia en el segundo caso. (2) (14) (16) (43)

Como limitaciones consideramos la baja calidad de estudios incluidos dado que en su mayoría fueron observaciones y en segundo lugar la heterogeneidad de estos. Dado el incremento en la incidencia del cáncer de tiroides en la población pediátrica es posible que se realicen cada vez más estudios que aporten más evidencia.

6. Conclusiones

Uno de cada cuatro niños con nódulo tiroideo tiene cáncer de tiroides. (1-2) A pesar de que el manejo en general ha sido extrapolado del tratamiento de la misma patología en población adulta, en la población pediátrica se trata en su mayoría de una enfermedad avanzada, con características moleculares diferentes y mayor frecuencia de efectos a largo plazo por la mayor expectativa de vida de la población en cuestión. (1-11) Por lo tanto, el tratamiento óptimo del CPT en pediatría es complejo y requiere un abordaje multidisciplinario. (2) (14) (16)

Este estudio nos permitió realizar una revisión actualizada de la evidencia disponible en relación con los aspectos que consideramos críticos y controversiales en el manejo del carcinoma de tiroides en población pediátrica. La mayoría de las recomendaciones fueron validadas por consenso interno/institucional y externo/extrainstitucional, esperamos y consideramos que pueden servir de guía para orientar el manejo de los pacientes en nuestra institución, con el objetivo de brindar un tratamiento oportuno, llevar a cabo resecciones apropiadas en la primera intervención, prevenir reintervención y favorecer mayores tasas de sobrevida libre de enfermedad, sin olvidar la importancia del tratamiento individualizado.

El desarrollo de una guía institucional y nacional es fundamental para optimizar el diagnóstico, manejo y desenlaces, minimizando los efectos adversos a largo plazo, estas recomendaciones pudieran ser el punto de partida para este fin.

7. Anexo A: Estrategia de búsqueda

Medline OVID

1. exp Thyroid Neoplasms/ OR (Carcinoma, Papillary/ or Carcinoma, Medullary/ or Carcinoma, Papillary, Follicular/ or Adenocarcinoma, Follicular/ or Adenocarcinoma, Papillary/ or Adenocarcinoma/ or Carcinoma/) and Thyroid Gland/ OR (thyroid adj5 nodule).ti,ab. OR (thyroid adj5 neoplasm).ti,ab. OR (thyroid adj5 papillary).ti,ab. OR (thyroid adj5 follicular).ti,ab. OR (thyroid adj5 cyst).ti,ab. OR thyroid ajd5 carcinoma*.ti,ab. OR exp Goiter/ or Goiter.ti,ab.

2. (infan* or newborn* or new-born* or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or school child or school child* or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatrics or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or school or school* or prematur* or preterm*).ti,ab.

3. exp Review Literature as Topic/ OR (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. OR Meta-Analysis/ OR metaanaly$.tw. OR meta analy$.tw. OR Meta-Analysis as Topic/

4. (Radiation adj5 Ultrasound).ti,ab. OR (Scanning Systems adj5 Ultrasonic).ti,ab. OR (Diagnostic adj5 Doppler).ti,ab. OR (Doppler adj5 Ultraso*).ti,ab. OR (Diagnostic adj5 Ultrasound).ti,ab. OR (Imaging* adj5 Ultrasound).ti,ab. OR (Imaging* adj5 Ultrasonography).ti,ab. OR Ultrasound.ti,ab. OR Ultrasonography.ti,ab. OR exp Ultrasonography/

5. 1 AND 2 AND 4

n= 963

6. 5 AND 3

   n= 5

7. exp Elasticity Imaging Techniques/ OR (arfi adj5 imag*).ti,ab. OR (elasticity adj5 imaging*).ti,ab. OR elastogra*.ti,ab. OR sonoelastogra*.ti,ab. OR (vibro adj5 acoustogra*).ti,ab.

8. 1 AND 2 AND 7

n= 7

9. 8 AND 3

n= 0

10. exp Genes, Neoplasm/ OR exp Biomarkers/ OR Oncogene*.ti,ab. OR (gene* and (HRAS or BRAF or RET or KRAS)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] OR (Biological adj5 (Marker* or diagnos*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] OR (Molecular adj5 (Diagnos* or marker* or medicine)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]

11. 1 AND 2 AND 10

n= 501

12. 11 AND 3

n= 7

13. exp Frozen Sections/ OR (Frozen adj5 (section* or biopsy)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]

14. 1 AND 2 AND 13

n= 23

15. 14 AND 3

n= 0

16. exp Lymph Node Excision/ OR (lymph* adj5 (excision* or dissection)).ti,ab. OR (Gangl* adj5 cervical).ti,ab. OR (Biopsy adj5 (node or lymph*)).ti,ab. OR (Neck adj5 dissection).ti,ab. OR (adenopathy adj5 cervical).ti,ab.

17. 1 AND 2 AND 16

n= 306

18. 17 AND 3

n= 2

Embase

1. 'infan*':ab,ti OR 'newborn*':ab,ti OR 'new-born*':ab,ti OR 'perinat*':ab,ti OR 'neonat*':ab,ti OR 'baby':ab,ti OR 'baby*':ab,ti OR 'babies':ab,ti OR 'toddler*':ab,ti OR 'minors':ab,ti OR 'minors*':ab,ti OR 'boy':ab,ti OR 'boys':ab,ti OR 'boyfriend':ab,ti OR 'boyhood':ab,ti OR 'girl*':ab,ti OR 'kid':ab,ti OR 'kids':ab,ti OR 'child':ab,ti OR 'child*':ab,ti OR 'children*':ab,ti OR 'schoolchild*':ab,ti OR 'schoolchild':ab,ti OR 'school child':ab,ti OR 'school child*':ab,ti OR 'adolescen*':ab,ti OR 'juvenil*':ab,ti OR 'youth*':ab,ti OR 'teen*':ab,ti OR 'under?age*':ab,ti OR 'pubescen*':ab,ti OR 'pediatrics':ab,ti OR 'pediatric*':ab,ti OR 'paediatric*':ab,ti OR 'peadiatric*':ab,ti OR 'school':ab,ti OR 'school*':ab,ti OR 'prematur*':ab,ti OR 'preterm*':ab,ti

2. 'goiter':ti,ab OR ('thyroid' NEAR/5 'carcinoma*'):ti,ab OR ('thyroid' NEAR/5 'cyst'):ti,ab OR ('thyroid' NEAR/5 'follicular'):ti,ab OR ('thyroid' NEAR/5 'papillary'):ti,ab OR ('thyroid' NEAR/5 'neoplasm'):ti,ab OR 'goiter'/exp OR 'thyroid tumor'/exp OR ('thyroid' NEAR/5 'nodule'):ti,ab

3. 'ultrasonography'/exp OR ultrasonography OR 'echography'/exp OR ('imaging*' NEAR/5 'ultrasonography'):ti,ab OR 'ultrasonography':ti,ab OR ('imaging*' NEAR/5 'ultrasound'):ti,ab OR ('diagnostic' NEAR/5 'ultrasound'):ti,ab OR ('doppler' NEAR/5 'ultraso*'):ti,ab OR ('diagnostic' NEAR/5 'doppler'):ti,ab OR ('scanning systems' NEAR/5 'ultrasonic'):ti,ab OR ('radiation' NEAR/5 'ultrasound'):ti,ab

4. 1 AND 2 AND 3

n= 1455

5. ((systematic NEAR/1 review*):ab,ti) OR overview*:ab,ti OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp

6. 4 AND 5

n= 21

7. ('vibro' NEAR/5 'acoustogra*'):ti,ab OR 'sonoelastogra*':ti,ab OR 'elastogra*':ti,ab OR ('elasticity' NEAR/5 'imaging*'):ti,ab OR ('arfi' NEAR/5 'imag*'):ti,ab OR ('elasticity'/exp OR elasticity) AND ('imaging'/exp OR imaging) AND techniques

8. 1 AND 2 AND 7

n=26

9. 8 AND 5

n= 0

10. ('biological' NEAR/5 ('marker*' OR 'diagnos*')):ti,ab OR 'gene*' AND ('hras':ti,ab OR 'braf':ti,ab OR 'ret':ti,ab OR 'kras':ti,ab) OR 'oncogene*':ti,ab OR 'biological marker'/exp OR 'tumor gene'/exp OR 'tumor gene'

11. 1 AND 2 AND 10

n= 669

12. 11 AND 5

n= 8

13. ('frozen' NEAR/5 ('section*' OR 'biopsy')):ti,ab OR 'frozen section'/exp OR 'frozen section'

14. 1 AND 2 AND 13

n= 47

15. 14 AND 5

n= 1

16. ('lymph*' NEAR/5 ('excision*' OR 'dissection')):ti,ab OR ('gangl*' NEAR/5 'cervical'):ti,ab OR ('biopsy' NEAR/5 ('node' OR 'lymph*')):ti,ab OR ('neck' NEAR/5 dissection):ti,ab OR ('lymph'/exp OR lymph) AND node AND ('excision'/exp OR excision)

17. 1 AND 2 AND 16

n= 427

18. 17 AND 5

n= 3

8. Anexo B: Tablas de evidencia primera pregunta PICO

¿Debería usarse Ecografía de tiroides para diagnosticar Cáncer de tiroides en Niños?

Sensibilidad	0.70 (95% CI: 0.38 a 0.90)
Especificidad	0.90 (95% CI: 0.68 a 0.98)

Prevalencias	0%	0%	0%

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1,000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0%	probabilidad pre-test de 0%	probabilidad pre-test de 0%	
verdaderos positivos (pacientes con Cancer de tiroides)	8 estudios 890 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	no es serio [a]	no es serio [a]	no es serio	serio[b]	ninguno	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕◯ Moderado
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener Cancer de tiroides)								0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1,000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0%	probabilidad pre-test de 0%	probabilidad pre-test de 0%	
Verdaderos negativos (pacientes sin Cancer de tiroides)	8 estudios 890 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	no es serio [a]	no es serio [a]	no es serio [c]	serio[b]	ninguno	900 (680 a 980)	900 (680 a 980)	900 (680 a 980)	⊕⊕⊕◯ Moderado
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como Cancer de tiroides)								100 (20 a 320)	100 (20 a 320)	100 (20 a 320)	

- Explicaciones

a. Esta calificado por QUADAS2 proporcion de estudios en 3 parámetros de sesgo: flujo y tiempo, estandar de referencia, seleccion de pacientes, mayoría alto o no claro
b. Intervalos de confianza
c. Heterogeneidad mayor del 50%

¿Debería usarse Ecografía de tiroides ii para diagnosticar cancer de tiroides en niños o adolescentes con nodulos tiroideos?

Sensibilidad	0.53 (95% CI: 0.44 a 0.62)
Especificidad	0.86 (95% CI: 0.85 a 0.91)

Prevalencias	27%		

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1,000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 27%	
verdaderos positivos (pacientes con cancer de tiroides)	12 estudios 750 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	143 (119 a 167)	⨁⨁◯◯ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener cancer de tiroides)								127 (103 a 151)	
Verdaderos negativos (pacientes sin cancer de tiroides)	12 estudios 750 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	628 (620 a 664)	⨁⨁◯◯ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como cancer de tiroides)								102 (66 a 110)	

- Explicaciones

a. Alto por QUADAS2: carece de cegamiento, valoración duplicada de US, estándar de referencia inadecuado, seleccion retrospectiva de pacientes
b. Intervalos de confianza muy amplios

¿Debería usarse ACAF para diagnosticar cancer de tiroides en niños o adolescentes con nodulos tiroideos?

Sensibilidad	0.94 (95% CI: 0.86 a 1.00)
Especificidad	0.81 (95% CI: 0.72 a 0.91)

	20%		

Desenlace	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1,000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 20%	
verdaderos positivos (pacientes con cancer de tiroides)	12 estudios 530 pacientes	estudios de tipo cohorte y caso-control	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	188 (172 a 200)	⊕⊕⊕◯ Moderado
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener cancer de tiroides)								12 (0 a 28)	
Verdaderos negativos (pacientes sin cancer de tiroides)	12 estudios 530 pacientes	estudios de tipo cohorte y caso-control	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	648 (576 a 728)	⊕⊕⊕◯ Moderado
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como cancer de tiroides)								152 (72 a 224)	

- Explicaciones

a. Cada artículo fue evaluado por QUADAS2 y tiene diferentes grados de sesgo
b. Intervalos de confianza amplios

9. Anexo C: Resumen de estudios incluidos

***Tabla 1**. Segunda pregunta PICO*.

Autor	*Diseño*	*n=*	*Técnica evaluada*	*Resultados*
Buryk et al, 2015	Serie de casos retrospectiva	89 pacientes	Perfil molecular (BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX/PPARγ)	Positivo 39% (malignos), 0% (benignos)
Monaco et al, 2012	Serie de casos retrospectiva	142 pacientes	Perfil molecular (BRAF, NRAS, KRAS, HRAS) (n=66)	71% negativo (16, 48.5% maligno), 12% indeterminado (1, (12.5% maligno), 17% positivo (100% maligno)
Cunha et al, 2019	Serie de casos prospectiva	32 pacientes, 38 nódulos	Elastografía (n=15)	Correlación histopatológica: 78.5%, 21.4% nódulos benignos, 57.1% nódulos malignos
Borysewicz-Sanczyk et al, 2016	Serie de casos prospectiva	47 pacientes, 62 nódulos	Elastografía (n=62)	Blandos = 17 (27%) - 100% benignos, intermedios=34 (55%) - 2.9% maligno, duros= 11(18%) - 18% malignos. VPP 9%, VPN 98%

***Tabla 2**. Tercera pregunta PICO.*

Autor	*Diseño*	*n=*	*Tratamiento quirúrgico*	*Tratamiento postquirúrgico*	*Media de seguimiento*	*Recurrencia*	*Media de tiempo (recurrencia)*
Spinelli et al, 2018	Serie de casos retrospectiva	132 pacientes	TT= 14%, TT+VC= 19.5%, TT+VL= 28.7%, TT+VRM= 35.6%	RAI 98.5%	4.8 años	n= 13 (9.8%), CL 4, CC 2, lecho 5, pulmón 2	1.5 +/- 9 años
Propst et al, 2020	Serie de casos retrospectiva	48 pacientes	HT= 16.6%, TT= 16.6%, ST= 16.6%, TT +GP= 50%, TT+VRM= 11.1%	RAI 72.2%	7 años	n= 6 (27.7%), 1 lecho + ganglionar (ST), 1 lecho+ ganglionar + pulmón (HT), 4 ganglionar (TT+GP)	4 meses
Bingöl-Kologlu et al, 2000	Serie de casos retrospectiva	18 pacientes	TT= 50%, TT+ VC= 10.4%, TT+ VC+VL= 39.6%	RAI 83.3% (1 pt TT, 3 pt TT+VC, 11 pt TT+VC+VL	NA	n=5 (27.7%),2 TT, 1 TT+VC, 2 TT+VC+VL	NA
Kim et al, 2017	Casos y controles anidado en cohorte	1075 pacientes	HT= 4.9%, ST= 94.4%, NE= 0.7%	RAI 98.8%	NA	NA	NA

TT: tiroidectomía total, ST: tiroidectomía subtotal, HT: hemitiroidectomía, VC: vaciamiento central, VL: vaciamiento lateral, GP: resección de ganglios palpables, VRM: vaciamiento radical modificado, NE: no especificado, NA: dato no consignado en el estudio, pt: paciente.

10. Anexo D: Evaluación de estudios

Tabla 1. Calificación de estudios segunda pregunta PICO.

	Buryk et al	*Monaco et al*	*Cunha et al*	*Borysewicz-Sanczyk et al*
Título y resumen	✓	✓	✓	✓
Metodología				
Antecedentes	✓	✓	✓	✓
Objetivos	✓	✓	✓	✓
Diseño del estudio	✓	✓	✓	✓
Marco	✓	✓	✓	✓
Participantes	✓	✓	✓	✓
Variables de interés	✗	✗	✗	✗
Fuentes de datos/medidas	✓	✓	✓	✓
Sesgos	✗	✗	✗	✗
Tamaño del estudio	✓	✓	✓	✓
Variables cuantitativas	✗	✗	✗	✗
Métodos estadísticos	✓	✓	✓	✓
Resultados				
Participantes	✓	✓	✓	✓
Datos descriptivos	✓	✓	✓	✓
Datos de evolución	✓	✓	✓	✓
Resultados principales	✓	✓	✓	✓
Otros análisis	✓	✓	✓	✓
Discusión				
Resultados clave	✓	✓	✓	✓

Continuación **Tabla 1.**

Limitaciones	✗	✗	✗	✓
Interpretación	✓	✓	✓	✓
Generalización	✓	✓	✓	✓
Financiación	✗	✓	✗	✗
Calidad de la evidencia	⊕⊕◯◯ Baja	⊕⊕◯◯ Baja	⊕⊕◯◯ Baja	⊕⊕◯◯ Baja

Tabla 2. Calificación de estudios tercera pregunta PICO.

	Spinelli et al	*Propst et al*	*Bingöl-Kologlu et al*
Título y resumen	✓	✓	✓
Antecedentes	✓	✓	✓
Objetivos	✓	✓	✓
Diseño del estudio	✓	✓	✓
Marco	✓	✓	✓
Participantes	✓	✓	✓
Variables de interés	✓	✓	✗
Fuentes de datos/medidas	✓	✓	✓
Sesgos	✗	✗	✗
Tamaño del estudio	✓	✓	✓
Variables cuantitativas	✓	✓	✗
Métodos estadísticos	✓	✓	✗
Participantes	✓	✓	✓
Datos descriptivos	✓	✓	✓

Continuación **Tabla 2**.

Datos de evolución	✓	✓	✓
Resultados principales	✓	✓	✓
Otros análisis	✓	✓	✓
Resultados clave	✓	✓	✓
Limitaciones	✗	✓	✗
Interpretación	✓	✓	✓
Generalización	✓	✓	✓
Financiación	✗	✓	✗
Calidad de la evidencia	⊕⊕◯◯ Baja	⊕⊕◯◯ Baja	⊕⊕◯◯ Baja

11. Bibliografía

1. Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. J Pediatr Surg [Internet]. 2020;55(11):2273–83. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003

2. Stack BC, Twining C, Rastatter J, Angelos P, Baloch Z, Diercks G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS-ES) on Pediatric Benign and Malignant Thyroid Surgery. Head & Neck. 2021; 43:1027–1042. DOI: 10.1002/hed.26586

3. Correa C, Luengas JP. Experiencia en el diagnóstico y tratamiento de 38 casos de cáncer de tiroides en población pediátrica. Cir Cir. 2019;7–11.

4. Pardo, Constanza; Cendales R. Cáncer en Colombia 2007-2011. 2011.

5. Galuppini F, Vianello F, Censi S, Barollo S, Bertazza L, Carducci S, et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10(August):1–11.

6. Wang C, Chen X, Wei X, Chen F, Wang Y, Shen Z. Recurrence factors and prevention of complications of pediatric differentiated thyroid cancer. Asian J Surg [Internet]. 2017;40(1):55–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.001

7. Motazedian M, Shafiei B, Vatankhah P, Hoseinzadeh S, Mirzababaee M, Fathollahi L, et al. Differentiated thyroid carcinoma : comparison of histopathologic characteristics, clinical course, and outcome between young children and adolescents. 2013;

8. Castro P, Patiño E, Fierro F, Rojas C, Buitrago G, Olaya N. Clinical characteristics, surgical approach, BRAFV600E mutation and sodium iodine symporter expression in pediatric patients with thyroid carcinoma. J Pediatr Endocrinol Metab 2020 https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0201

9. Garner EF, Maizlin II, Dellinger MB, Gow KW. Effects of socioeconomic status on children with well-differentiated thyroid cancer. Surgery [Internet]. 2017;1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2017.04.008

10. Bravo, Luis Eduardo; Collazos, Tito; Collazos, Paola; García, Luz Stella; Correa P. Colombia Médica Trends of cancer incidence and mortality in Cali , Colombia. 50 years experience. 2012;43(4):246–55.

11. Rivkees S, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Christopher K. Breuer C et al. The Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Emphasis on Surgical Approach and Radioactive Iodine Therapy. Endocrine Reviews 32: 798 – 826, 2011

12. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules. 2015;25(7):716–59.

13. Bauer, A. Thyroid nodules in children and adolescents. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2019, 26:266–274.

14. Niedziela M, Handkiewicz-Junak D, Małecka-Tendera E, Czarniecka A, Dedecjus M, Lange D et al. Diagnostics and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children — Guidelines of Polish National Societies. Endokrynologia Polska 2016; 67 (6)

15. Jong MC, Gaze MN, Szychot E, Rozalén V, Brain C, Dattani M, et al. Treating papillary and follicular thyroid cancer in children and young people: Single UK-center experience between 2003 and 2018 ☆ , ☆☆. 2020;(XXXX).

16. Lebbink CA, Dekker BL, Bocca G, Braat JAT, Derikx JPM, Dierselhuis MP et al. New national recommendations for the treatment of pediatric differentiated

thyroid carcinoma in the Netherlands. European Journal of Endocrinology (2020) 183, P11–P18.

17. Wada N, Sugino K, Mimura T, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in stage I: risk factor analysis for disease free survival. 2009;8:1–8.

18. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of Elastography for the Evaluation of Thyroid Nodules: A Prospective Study. THYROID. 2013: 23,6

19. Dighe M, Kim J, Luo S, Kim Y. Utility of the Ultrasound Elastographic Systolic Thyroid Stiffness Index in Reducing Fine-Needle Aspirations. J Ultrasound Med 2010: 29 (565–574)

20. Azizi G, Keller J, Mayo ML, Piper K, Puett D, Earp KM, Malchoff CD. Thyroid Nodules and Shear Wave Elastography: A New Tool in Thyroid Cancer Detection. Ultrasound in Medicine & Biology, 2015-11-01, Volumen 41, Número 11, Páginas 2855-2865

21. Anh Tuan P, Minh Duc N, An M, Van Vien M, Van Giang B. The role of shear wave elastography in the discrimination between malignant and benign thyroid nodules. Acta Inform Med. 2020, Dec 28(4): 248-253

22. Yang J-R, Song Y, Xue S-S, Ruan L-T. Suggested amendment of TI-RADS classification of thyroid nodules by shear wave elastography. Acta Radiologica, 2020 Aug;61(8):1026-1033

23. Cantisani V, Maceroni P, D'Andrea V, et al. Strain ratio ultrasound elastography increases the accuracy of color Doppler ultrasound in the evaluation of Thy-3 nodules. A bi-centre university experience. Eur Radiol 2016; 26:1441–1449.

24. Bauer, J. A. Molecular Genetics of Thyroid Cancer in Children and Adolescents. Endocrinol Metab Clin N Am. 2017; 46: 389–403

25. Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, LiVolsi V, Li Y, Xiao R. Molecular Testing for Oncogenic Gene Alterations in Pediatric Thyroid Lesions. THYROID. 2018: 1.

26. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Nikiforova MN et al. Cytomorphological and Molecular Genetic Findings in Pediatric Thyroid Fine-Needle Aspiration. Cancer Cytopathology 2012, DOI: 10.1002/cncy.21199

27. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova S, Moravcova J, Katra R et al. RET, NTRK, ALK, BRAF and MET fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas. Thyroid. DOI: 10.1089/thy.2019.0802

28. Ballester LY, Sarabia SF, Patel N, Baalwa J, Athanassaki I, Hernandez J et al. Integrating Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Children with Thyroid Lesions. Pediatr Dev Pathol. Mar-Apr 2016;19(2):94-100.

29. Callender GG, Carling T, Christison-lagay E, Udelsman R. Surgery for Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin N Am. 2014;43:443–58.

30. Xu Y, Wang Y, Zhang X, Huang R, Tian R, Liu B. Prognostic value of lymph node ratio in children and adolescents with papillary thyroid cancer. 2021;(April):1–8.

31. Jain N, Mostoufi-Moab S, Hawkes CP, Nelson ND, Surrey LF, Jones ZS. Extrathyroidal Extension is an Important Predictor of Regional Lymph Node Metastasis in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. THYROID. 2019:00

32. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html

33. Grade GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

34. Al Nofal A, Gionfriddo MR, Javed A, Haydour Q, Brito JP, Prokop LJ et al. Accuracy of thyroid nodule sonography for the detection of thyroid cancer in

children: systematic review and meta-analysis. Clinical Endocrinology (2016) 84, 423–430

35. Kim PH, Yoon HM, Hwang J, Lee JS, Jung AY, Cho YA et al. Diagnostic performance of adult-based ATA and ACR-TIRADS ultrasound risk stratification systems in pediatric thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. European Radiology 2021. https://doi.org/10.1007/s00330-021-07908-8

36. Stevens C, Lee JKP, Sadatsafavi M, Blaira GK. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. Journal of Pediatric Surgery (2009) 44, 2184–2191.

37. Cunha GB, Marino LCI, Yamaya A, Kochi C, Monte O, Longui CA, Cury AN, Fleury EFC. Elastography for the evaluation of thyroid nodules in pediatric patients. Radiol Bras. 2019 Mai/Jun;52(3):141–147.

38. Borysewicz-Sanczyk H, Dzieciol J, Sawicka B, Bossowski A. Practical Application of Elastography in the Diagnosis of Thyroid Nodules in Children and Adolescents. Horm Res Paediatr Jul 2016. DOI: 10.1159/000447490

39. Buryk, MA, Simons JP, Picarsic J, Monaco SE, Ozolek JA, ¿Joyce J et al. Can malignant thyroid nodules be distinguished from benign thyroid nodules in children and adolescents by clinical characteristics? A review of 89 pediatric patients with thyroid nodules. Thyroid.

40. Kim J, Sun Z, Adam MA, Adibe OO, Rice HE, Roman SA, Tracy ET. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. Journal of Pediatric Surgery 52 (2017) 120–123

41. Spinelli C, Tognetti F, Strambi S, Morganti R, Massimino M, Collini P. Cervical Lymph Node Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma, in the Central and Lateral Compartments, in Children and Adolescents: Predictive Factors. World J Surg (2018) 42:2444–2453

42. Propst EJ, Wasserman JD, Gorodensky J, Ngan B-Y, Wolter NE. Patterns and Predictors of Metastatic Spread to the Neck in Pediatric Thyroid Carcinoma. Laryngoscope, 00:1–8, 2020

43. Bingöl-Kologlu M, Tanyel FC, Senocak ME, Büyükpamukc N, Hicsönmez A. Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma in Children. Eur J Pediatr Surg 2000; 10: 347 – 352.