



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efectividad y seguridad de adyuvancia con yodo radioactivo y terapia de supresión con levotiroxina en cáncer diferenciado de tiroides en pacientes llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia, con clasificación AJCC UICC T1a, T1b y T2, N0M0, sin rasgos patológicos adversos: revisión rápida de la literatura

Diana Carolina Sandoval Achury

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento Salud pública
Bogotá, Colombia
2023

Efectividad y seguridad de adyuvancia con yodo radioactivo y terapia de supresión con levotiroxina en cáncer diferenciado de tiroides en pacientes llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia, con clasificación AJCC UICC T1a, T1b y T2, N0M0, sin rasgos patológicos adversos: revisión rápida de la literatura.

Diana Carolina Sandoval Achury

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Salud Pública

Director (a):

Hernando Guillermo Gaitán Duarte MD Msc.

Línea de Investigación:

Estudios Integrativos. Revisiones Sistemáticas

Grupo de Investigación:

Grupo De Evaluación De Tecnologías Y Políticas En Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento Salud pública

Bogotá, Colombia

2023

Dedicatoria

A mi familia.

Hoy, al concluir mi tesis de maestría, quiero agradecerles de todo corazón por ser mis mayores impulsores y por creer en mí cuando a veces yo misma dudaba. Esta dedicación es un humilde reconocimiento a su amor incondicional, paciencia y sacrificio para que yo alcanzara mis metas.

Cita de Albert Einstein

“La educación es lo que queda después de olvidar lo que se ha aprendido en la escuela.”

Agradecimientos

A mis amadas hijas,

Hoy quiero dirigirme a ustedes con el corazón lleno de gratitud y amor. Ustedes son mi mayor alegría y el motor que me impulsa a ser una mejor persona cada día. Agradezco infinitamente el privilegio de ser su madre y por todos los momentos compartidos a lo largo de nuestras vidas.

Gracias por cada sonrisa que iluminó mis días, por cada abrazo que curó mis heridas y por cada palabra de aliento que me motivó a seguir adelante. Su presencia en mi vida ha sido un regalo invaluable y cada paso que he dado como madre ha estado guiado por el deseo de verlas crecer felices, saludables y realizadas.

Agradezco su paciencia y comprensión en los momentos en que no pude estar tan presente como hubiera deseado debido a mis compromisos con esta tesis. Sé que no siempre ha sido fácil equilibrar mis responsabilidades académicas con el tiempo en familia, pero ustedes han sido mi mayor apoyo y comprensión.

A mis queridos padres,

No hay palabras suficientes para expresar mi gratitud por todo lo que me han dado en la vida. Su amor incondicional, apoyo y sacrificio han sido la base sólida sobre la cual he construido mis logros. Gracias por brindarme una educación, por alentarme a perseguir mis sueños y por estar siempre a mi lado en cada etapa de mi vida. Sin ustedes, nada de esto sería posible.

A mi tutor,

Quiero agradecerte sinceramente por abrir tantas puertas al conocimiento a la perfección. Tus enseñanzas, orientación y apoyo han sido fundamentales en mi crecimiento académico y profesional. Gracias por creer en mí y por estar siempre presente en cada paso de este documento. Tu guía experta y compromiso han sido invaluable y han contribuido enormemente a mi éxito.

Una vez más, les expreso mi más profundo agradecimiento por ser parte de mi vida y por su apoyo incondicional. No habría llegado hasta aquí sin ustedes. Su amor, aliento y presencia han sido los pilares que me han sostenido en este camino. Los llevo en mi corazón mientras celebro este logro y me enfrento a nuevos desafíos en el futuro.

Resumen

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo y terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado sometidos a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia, clasificados como AJCC UICC T1a T1b y T2 N0M0 sin rasgos patológicos adversos.

Metodología: Se llevo a cabo la metodología de revisiones sistemáticas rápidas adaptada a revisiones de intervenciones, se incluyeron tres estudios: dos ensayos controlados aleatorizados y una revisión sistemática de la literatura.

Resultados: Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la recurrencia a los 12 meses entre dosis altas y bajas de yodo radioactivo, ni en la ablación remanente exitosa. La terapia de yodo radioactivo no difirió significativamente en mortalidad comparada con la ausencia de tratamiento a los 3 años. La estimación de la efectividad de la suplencia hormonal es incierta debido a la baja certeza del único estudio identificado

Conclusión, esta revisión proporciona información relevante para la toma de decisiones clínicas en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. Aunque la calidad de la evidencia puede ser limitada, los hallazgos pueden influir en el manejo de la enfermedad. Se recomienda realizar más estudios para obtener resultados más concluyentes y mejorar la calidad de la evidencia disponible.

Palabras clave: Estadio T1a, T1b, T2 N0M0, supresión de hormonal estimulante de la tiroides (TSH), yodo terapia, pacientes con cáncer de tiroides en estadios iniciales, Radiyodoterapia.

Title

Effectiveness and safety of adjuvant therapy with radioactive iodine and suppression therapy with levothyroxine in differentiated thyroid cancer patients undergoing thyroidectomy without residual macroscopic or distant disease, classified as AJCC UICC T1a, T1b, and T2, N0M0, without adverse pathological features: a rapid literature review.

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of adjuvant radioactive iodine and levothyroxine suppression therapy in patients with differentiated thyroid cancer who underwent thyroidectomy without residual macroscopic disease or distant metastases, classified as AJCC UICC T1a, T1b, and T2 N0M0 without adverse pathological features.

Methodology: The rapid systematic review methodology was applied, adapted for intervention reviews, including three studies: two randomized controlled trials and one systematic literature review.

Results: The results showed no significant differences in recurrence at 12 months between high and low doses of radioactive iodine or in successful remnant ablation. Radioactive iodine therapy did not significantly differ in mortality compared to no treatment at 3 years. The estimation of the effectiveness of hormonal suppression is uncertain due to the low certainty of evidence from the single identified study.

Conclusion: This review provides relevant information for clinical decision-making in patients with differentiated thyroid cancer. Although the quality of evidence may be limited, the findings can influence disease management. Further studies are recommended to obtain more conclusive results and improve the quality of available evidence.

Keywords: Stage T1a, T1b, T2 N0M0, TSH hormonal suppression, iodine therapy, patients with early-stage thyroid cancer, Radioiodine therapy.

Contenido

Contenido	
Objetivo General	4
Objetivos Específicos	4
1. Planteamiento del Problema	5
1. Población.	5
2. Yodoterapia	7
3. Terapia de Supresión Hormonal con Levotiroxina.	8
4. Importancia de la revisión.....	9
2. Justificación.....	10
3. Marco teórico	11
1. Tiroides.	11
2. Historia del Cáncer	14
3. El Cáncer.	15
4. Cáncer Diferenciado de Tiroides.	16
5. Factores de Riesgo	19
6. Diagnóstico	20
7. Tratamiento	21
8. Intervención – Yodo Radioactivo	22
9. Comparador – terapia de Supresión Hormonal.....	25
10. Intervención	27
11. Tipos de intervenciones	28
12. Efectividad	29
13. Seguridad	29
14. Estimadores de efecto de Intervenciones	30
15. Medición del efecto	31
16. Estimadores relativos.....	32
17. Estimadores de efecto absoluto.	32
18. Ensayo controlado Aleatorizado.....	33
19. Sesgos en Investigación clínica.	34
20. Evaluación del riesgo de sesgos en los ECAs.	35
3.20.1 Cochrane Rob 2	35
3.20.2 Interpretación:	37
21. Revisión Sistemática.....	38
22. Revisión sistemática rápida de intervenciones.....	39
23. Alcance de las revisiones Sistemáticas.....	40
24. Medición de la Calidad de las Revisiones sistemáticas.....	41
25. Pregunta PICO	43
26. Búsqueda de los estudios	44
27. Criterios de selección de los estudios.	44
28. Extracción de datos.	45
29. Datos para extraer.	46
30. Resumen de la Información desde el punto de vista descriptivo.	47
31. Agrupación de la Información de manera cuantitativa.	48
32. Metaanálisis.....	49

33.	Métodos estadísticos para agrupar datos.....	49
34.	Forest plot.....	50
35.	Certeza en la evidencia.....	52
36.	GRADE.....	53
3.36.1	Niveles de evidencia.....	53
4.	Materiales y métodos.....	57
1.	Metodología.....	57
2.	Diseño General.....	57
4.2.1	Fase 1.....	58
4.2.1.1	Estrategia de Búsqueda.....	58
4.2.1.2	Criterios de Inclusión.....	60
4.2.1.3	Desenlaces.....	61
4.2.1.4	Selección de las Revisiones Sistemáticas.....	61
4.2.1.5	Extracción de Datos.....	62
4.2.1.6	Medición de la Calidad de las RS.....	64
4.2.1.7	Síntesis de la información y presentación de los datos.....	65
4.2.2	Fase 2.....	66
4.2.2.1	Estrategia de búsqueda:.....	67
4.2.2.2	Criterios de inclusión de los estudios.....	69
4.2.2.3	Selección de los estudios.....	69
4.2.2.4	Extracción de los datos.....	71
4.2.2.5	Evaluación del riesgo de sesgos con la herramienta Rob 2.....	71
4.2.2.6	Síntesis de la información y presentación de los datos.....	72
4.2.2.7	Resultados.....	72
4.2.2.8	otros aspectos.....	73
4.2.3	Qué se planteó si se encontraban tres brazos o más en un estudio.....	73
4.2.4	Manejo de los datos ausentes.....	73
4.2.5	Agrupamiento de los datos.....	73
4.2.6	Evaluación de la heterogeneidad.....	74
4.2.7	Investigación de la heterogeneidad y análisis de subgrupos.....	74
4.2.8	Evaluación del riesgo de sesgos de reporte.....	74
4.2.9	Análisis de sensibilidad.....	75
5.	Resultados.....	76
1.	Selección de estudios.....	76
5.1.1	fase 1.....	76
5.1.2	fase 2.....	78
2.	Descripción de los estudios Incluidos.....	79
5.2.1	fase 1.....	79
5.2.2	fase 2.....	79
3.	Evaluación de calidad de la Evidencia.....	79
5.3.1	Fase 1.....	79
5.3.2	Fase 2.....	82
4.	Síntesis de la evidencia.....	85
5.	Pregunta 1.....	86
5.5.1	Efectos de la intervención:.....	87
6.	Pregunta 2.....	91
5.6.1	Efectos de la intervención.....	92
7.	Pregunta 3.....	94
5.7.1	Evaluación del efecto.....	94

6. Conclusiones	96
1. Conclusiones de la Revisión.....	96
2. Conclusiones de la Revisión en el campo de la Salud Pública.	97
6.1.1. Adyuvancia con Yodo Radioactivo en Dosis Bajas vs. Dosis Altas:.....	97
6.2.1 Terapia de Yodo Radioactivo vs. No Tratamiento:.....	97
6.2.2 Suplencia Hormonal:	98
3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática planteada como proyecto de tesis.....	98
7. Bibliografía	175

Lista de figuras

	Pág.
<i>Ilustración 1. Estructura de la Glándula Tiroides. (Gonzalez, 2022)</i> _____	11
<i>Ilustración 2. Síntesis de hormonas tiroideas (González, 2022, n.d.).</i> _____	12
<i>Ilustración 3. Ejemplo de diagrama de selección de artículos. Diagrama PRISMA (Duarte et al., 2018.-b)</i> _	44

Lista de tablas

	Pág.
<i>Tabla 1. Clasificación TNM* del cáncer diferenciado de tiroides según la AJCC UICC octava edición. (Thyroid Cancer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022b)</i>	18
<i>Tabla 2. Enfoque para alcanzar un juicio general de riesgo de sesgo para un resultado específico. (Sterne et al., 2019)</i>	37
<i>Tabla 3. Datos para extraer de los estudios. (Duarte et al., n.d.-b)</i>	46
<i>Tabla 4. Niveles de certeza de GRADE (Neumann et al., 2014)</i>	55
<i>Tabla 5. Estudio Incluido mediante revisión de texto completo. (James, 2021)</i>	76
<i>Tabla 6. Estudios Excluidos. (Tabla de exclusión estudios)</i>	77
<i>Tabla 7. Resultados de la aplicación de AMSTAR al estudio incluido. (Ver Anexo 4 AMSTAR 2. JAMES)</i>	80
<i>Tabla 8. Resultados de la aplicación de AMSTAR a los estudios no incluidos.</i>	80
<i>Tabla 9 Resultados de la aplicación de RoB2.</i>	82
<i>Tabla 10 GRADE pregunta 1. (Sugitani, 2010)</i>	89
<i>Tabla 11 GRADE pregunta 2. (Leboulleux, 2022)</i>	93
<i>Tabla 12 GRADE pregunta 3. (James, 2021)</i>	95
<i>Tabla 13. AMSTAR de la presente revisión sistemática de la literatura.</i>	98

Introducción

El cáncer ocupó el segundo lugar como causa de muerte a nivel mundial (World Health Organization, 2020), y en los países de la OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) en el año 2019, después de las enfermedades del sistema circulatorio. En Colombia, para el periodo 2020 - 2021, el cáncer se ubicó como la tercera causa de mortalidad, mientras que en el año 2022 fue la quinta causa de muerte con una tasa de 9,2 por cada 100.000 habitantes (Dane, 2020).

La carga del cáncer en términos de mortalidad y morbilidad es significativa y representa un desafío para los sistemas de salud y para la sociedad en general a nivel global (de Vries et al., 2016).

El cáncer de tiroides se posiciona como la décima causa de cáncer en general a nivel mundial y la primera en el sistema endocrino. En Colombia, se encuentra como la octava causa de cáncer (Globocan 2020). En el año 2021, se registraron 33.423 casos prevalentes de cáncer en el país, con 2.351 casos nuevos, y una tasa de mortalidad a cinco años cercana al 3% (Cuenta de alto costo, 2021).

El tratamiento principal para el cáncer de tiroides es la cirugía, que consiste en extirpar la glándula tiroides y los tejidos afectados cercanos (Elizondo Cerdas, 2014). En casos de cáncer de tiroides de alto riesgo de recurrencia, puede ser necesario complementar la cirugía con terapia de yodo radiactivo o radioterapia externa (*Thyroid Cancer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022a*) También se ha descrito el uso de terapias hormonales de por vida para reemplazar las hormonas tiroideas y suprimir la producción de la hormona estimulante de la tiroides (HET) (Academia Nacional de Medicina (Venezuela et al., 2001).

En el subgrupo de población con tumor de riesgo bajo y moderado localizado, sin compromiso de ganglios regionales o metástasis a distancia, surgen incertidumbres respecto al tratamiento. Se cuestiona el beneficio de la terapia adyuvante con yodo radiactivo y de la terapia de supresión con levotiroxina en términos de supervivencia a largo plazo y calidad de vida (Ma et al., 2009). Además, se plantea la preocupación por los efectos secundarios asociados con la supresión hormonal a largo plazo, tales como problemas óseos, cardiovasculares y sexuales (Biondi et al., 1993.). Asimismo, existe preocupación acerca de la posible inducción de segundas neoplasias o problemas de salud relacionados con la radiación debido al uso de yodo radiactivo (Boucher et al., 2021)

En los últimos años ha surgido un enfoque de vigilancia activa para pacientes de bajo riesgo con cáncer de tiroides diferenciado (Boucher et al., 2021). Esta estrategia implica un seguimiento estrecho de los pacientes a través de pruebas de imagen y análisis de sangre, sin intervención terapéutica inmediata (*Thyroid Cancer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022a*) Sin embargo, existen dudas sobre la adecuada identificación de los pacientes elegibles, el riesgo de progresión del cáncer y los desenlaces a largo plazo en términos de supervivencia y calidad de vida (Ma et al., 2009)

Por tanto, es imperativo evaluar la evidencia relacionada con los diferentes enfoques de tratamiento para los pacientes mencionados, teniendo en cuenta tanto su eficacia como sus riesgos. En este contexto, la realización de una revisión sistemática rápida se presenta como una opción válida y eficaz. Las revisiones sistemáticas rápidas se emplean en situaciones en las que se requiere obtener información actualizada y basada en evidencia de manera expedita, y en las cuales llevar a cabo una revisión sistemática completa no resulta factible debido a restricciones de tiempo o recursos.

Estas revisiones rápidas proveen una visión objetiva y exhaustiva de la evidencia disponible en relación con una intervención específica. Al combinar y analizar los

resultados de diversos estudios, se busca minimizar el sesgo y reducir la incertidumbre, lo que a su vez contribuye a una toma de decisiones más informada y precisa en el ámbito de la salud.

La capacidad de evaluar críticamente la evidencia científica en el campo de la Salud Pública es esencial para la toma de decisiones informadas que mejoran la salud de las poblaciones. Las Revisiones Sistemáticas proporcionan una visión completa y actualizada de la evidencia, permitiendo a los profesionales en Salud Pública tomar decisiones fundamentadas en políticas, programas y prácticas de salud. En el contexto de una tesis en Salud Pública, realizar una Revisión Sistemática es pertinente para identificar brechas de conocimiento, fundamentar la investigación, identificar intervenciones efectivas y garantizar que las conclusiones estén respaldadas por la evidencia más actualizada.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo y de terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia, con clasificación AJCC UICC T1a T1b y T2 N0M0 sin rasgos patológicos adversos.

Objetivos Específicos

1. Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia de supresión comparada con no tratamiento
2. Evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo comparada con no tratamiento.
3. Evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo en dosis bajas comparado con dosis altas.

1. Planteamiento del Problema

1. Población.

La clasificación del cáncer de tiroides no solo se basa en los subtipos histológicos, sino también en factores adicionales como el tamaño del tumor, la invasión vascular, la invasión extratiroidea y la presencia de metástasis (Vargas-Uricoechea et al. 2015.). Un subgrupo de pacientes particularmente relevante por los desafíos terapéuticos que presenta es aquel con cáncer diferenciado de tiroides, sometidos a tiroidectomía sin evidencia de enfermedad residual macroscópica local o a distancia, y clasificados como AJCC UICC T1a, T1b y T2 N0M0 (un sistema utilizado para describir la cantidad y diseminación del cáncer en el cuerpo). La letra T describe el tamaño y diseminación del tumor al tejido circundante; la letra N describe la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos, y la letra M describe las metástasis a otras partes del cuerpo. Este subgrupo de pacientes tiene rasgos patológicos favorables o un riesgo bajo y medio según la ATA (Gonzalez, 2022; Schroeder et al., 2006a)

No existen datos precisos sobre la cantidad exacta de pacientes en este estadio específico. Sin embargo, según cifras cercanas proporcionadas por el Instituto Nacional de Cancerología de Estados Unidos (2020), aproximadamente entre un 20% y un 30% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides pueden presentar compromiso locorregional en el momento del diagnóstico. No se dispone de información detallada sobre cuántos pacientes están en la categoría de alto riesgo o bajo riesgo.

Si extrapolamos estas estadísticas a los 2.351 casos nuevos diagnosticados en Colombia de cáncer de tiroides, se estima que cerca de 700 casos podrían encontrarse en este estadio con compromiso locorregional. Es importante tener en cuenta que estos números son aproximados y podrían variar debido a diversos factores y actualizaciones de datos médicos.

El diagnóstico y estadificación de la población de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se lleva a cabo mediante una combinación de métodos, entre ellos, el rastreo ganglionar por ultrasonido, una técnica de imágenes diagnósticas que permite detectar la presencia de ganglios linfáticos comprometidos (De Medicina & Ponce Herrera, 2006). En caso de que el rastreo resulte positivo, se procede a realizar la remoción de los ganglios afectados. Por otro lado, para detectar la presencia de metástasis a distancia, se utiliza la técnica de PET SCAN, una exploración por tomografía por emisión de positrones (Pasamontes Pingarrón et al., 2006).

Esta información ha sido validada con base en las guías de prácticas médicas estándar utilizadas para el diagnóstico y estadificación del cáncer de tiroides en pacientes con características específicas, como aquellos llevados a tiroidectomía sin evidencia de enfermedad macroscópica residual o a distancia, y con clasificación AJCC UICC T1a, T1b y T2 NOM0. Los métodos mencionados son comúnmente empleados por especialistas en el campo de la oncología y la endocrinología para evaluar la extensión y el alcance de la enfermedad. (Ladenson et al., 2000)

El manejo del subgrupo de población con cáncer diferenciado de tiroides se fundamenta principalmente en la tiroidectomía, un procedimiento quirúrgico para extirpar la glándula tiroides. (Ladenson et al., 2000) Además, se han descrito tratamientos coadyuvantes que incluyen el uso de yodo radiactivo o terapia de supresión hormonal. Sin embargo, existen incertidumbres en cuanto a la efectividad y seguridad de estos tratamientos adicionales. (Luster et al., 2005)

2. Yodoterapia

Durante más de cuatro décadas, el yodo radiactivo ha sido utilizado como parte del tratamiento para el hipertiroidismo y el cáncer de tiroides, así como para realizar estudios funcionales y anatómicos de esta glándula (Cortazar Jaime, 1958). La yodoterapia radioactiva es un tratamiento médico utilizado principalmente para tratar ciertos tipos de cáncer de tiroides. Este enfoque terapéutico aprovecha el hecho de que el tejido tiroideo tiene una alta capacidad para captar yodo. La yodoterapia implica administrar yodo radiactivo, generalmente en forma de yodo-131, a los pacientes con esta indicación. (Navarro, 2004)

El empleo terapéutico más estable y menos sujeto a controversias del yodo radiactivo consiste en la eliminación del tejido tiroideo remanente tras una tiroidectomía total, así como en el tratamiento de metástasis locales y a distancia en pacientes con carcinomas papilares o foliculares de tiroides. Además, se ha corroborado su eficacia en la regulación del hipertiroidismo, especialmente en situaciones asociadas a la enfermedad de Graves-Basedow, respaldado por diversas investigaciones. En la actualidad, se considera que una dosis que oscile entre 5 y 12 mCi puede gestionar y suprimir el hipertiroidismo en al menos el 90% de los casos. (Gil León, 2004)

Entre los beneficios de la yodoterapia se encuentran su eficacia en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de tiroides, así como su capacidad para reducir la recurrencia del cáncer en algunos casos. Además, es un tratamiento relativamente sencillo y no invasivo lo que permite a los pacientes recibirlo como un tratamiento ambulatorio en muchos casos. (Cortazar Jaime, 1958)

Entre los efectos secundarios reportados a corto plazo se encuentran náuseas, vómitos, agrandamiento de las glándulas parótidas y sublinguales, así como tiroiditis por radiación, que puede empeorar los síntomas de hipertiroidismo. Además, en raras ocasiones, puede manifestarse un rash cutáneo de tipo urticario como reacción adversa al tratamiento con

yodo radiactivo. (Gil León, 2004; Ladenson et al., 2000) A lo largo de este tiempo, no se ha comprobado que los adultos o pacientes jóvenes que han recibido este tratamiento desarrollen cáncer de tiroides o de cualquier otro órgano. Además, no se ha demostrado que afecte la fertilidad; sin embargo, se recomienda con prudencia que no se administre a mujeres embarazadas ni se planee un embarazo hasta al menos 12 meses después de haber recibido una dosis de ^{131}I . (Navarro, 2004). Sin embargo, la yodoterapia radioactiva también conlleva ciertos riesgos. La radiación liberada puede dañar temporal o permanentemente las glándulas salivales y las glándulas lagrimales, lo que puede ocasionar sequedad en la boca y ojos. También puede provocar inflamación en el cuello. (Cortazar Jaime, 1958)

3. Terapia de Supresión Hormonal con Levotiroxina.

La TSH (Terapia de Supresión hormonal) con levotiroxina busca reducir los niveles de hormona estimulante de la tiroides, ya que se ha argumentado que la TSH se comporta como un factor de crecimiento en las células tumorales. (Biondi et al., 1993.) La levotiroxina es un medicamento sintético que se utiliza para reemplazar o suplementar la hormona tiroidea en personas con hipotiroidismo, una condición en la cual la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea de forma natural. (Miguel & Rojas, 2016.) La levotiroxina se presenta en tabletas y se administra por vía oral. Esta hormona es esencial para regular el metabolismo, mantener el equilibrio energético y apoyar diversas funciones en el organismo. (Miguel & Rojas, 2016.)

El mecanismo de acción de la terapia en la neoplasia maligna de tiroides se centra en la supresión del efecto de la Hormona Estimulante del Tiroides, como factor de crecimiento para las células cancerosas residuales que puedan quedar después de la cirugía. (Bandeira-Echtler et al., 2014) De esta manera se cree que la dosis de levotiroxina para supresión reduce la estimulación de células tiroideas anormales y previene la recurrencia del cáncer. En estos casos, se administran dosis más altas de levotiroxina que las utilizadas para tratar el hipotiroidismo. (Miguel & Rojas, 2016.)

Los beneficios de la levotiroxina incluyen una mejora en los síntomas y la calidad de vida de las personas con hipotiroidismo. Además, para los pacientes con cáncer de tiroides, la supresión de la hormona tiroidea mediante la levotiroxina puede ayudar a controlar la progresión del cáncer y reducir el riesgo de recurrencia. (Lam de Calvo & Castellero de Santos, 2021) Aunque la levotiroxina es generalmente bien tolerada, existen riesgos asociados con su uso. Si no se ajusta adecuadamente la dosis, puede haber efectos secundarios como palpitaciones, nerviosismo, insomnio, sudoración excesiva, entre otros síntomas de hipertiroidismo. (Biondi et al., 1993.)

Además, un exceso de dosis puede aumentar el riesgo de problemas cardíacos y óseos a largo plazo. Por otro lado, si la dosis es insuficiente, los síntomas de hipotiroidismo pueden persistir, afectando la calidad de vida del paciente. Por esta razón, es importante que la dosis de levotiroxina sea cuidadosamente ajustada y monitoreada por un médico para asegurar un tratamiento seguro y efectivo. (Biondi et al., 1993.)

4. Importancia de la revisión

La evidencia que respalda las recomendaciones sobre el uso del yodo radioactivo y la terapia de supresión hormonal con levotiroxina en las guías disponibles (como las Guías de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Tiroides [ATA] para el Cáncer de Tiroides 2015, las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica [ASCO] para el Cáncer de Tiroides 2017 y las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Medicina Nuclear [ASNM] para el Cáncer de Tiroides 2017) no es clara, lo que hace fundamental obtener un conocimiento sólido sobre el cuerpo de evidencia que respalda los beneficios y riesgos reales que estos dos tratamientos podrían tener para los pacientes, y así utilizar esta información para la formulación de recomendaciones en las guías médicas en Colombia.

2. Justificación

El objetivo de esta revisión sistemática rápida es analizar de manera conjunta la información disponible para determinar la efectividad de los tratamientos adyuvantes en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. En esta revisión, se incluirán revisiones sistemáticas, metaanálisis de intervenciones o ensayos controlados aleatorizados, y estudios observacionales para obtener una sólida base de evidencia sobre la efectividad y seguridad de dichos tratamientos.

El propósito principal es identificar los resultados relacionados con la recurrencia de la enfermedad, la supervivencia global, la calidad de vida y los eventos adversos asociados a los tratamientos. Estos resultados respaldarán decisiones clínicas y mejorarán el manejo de esta enfermedad.

La revisión desplegará una evaluación analítica exhaustiva para abordar el riesgo de sesgos y la calidad metodológica de los estudios, permitiendo determinar el nivel de certeza de la evidencia disponible en relación con los resultados reportados. Esto fortalecerá la validez y confiabilidad de los resultados, brindando una base sólida para tomar decisiones informadas en el manejo del cáncer de tiroides diferenciado. La revisión será esencial para orientar las decisiones clínicas relacionadas con el uso de yodo radioactivo y terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, actualizando las guías de práctica clínica y mejorando la atención.

La realización de la revisión es crucial, ya que evitará que los pacientes continúen recibiendo tratamientos con consecuencias importantes. La omisión de tratamientos beneficiosos podría significar perder la oportunidad de mejorar su salud. Por otro lado, tratamientos no efectivos, pero con eventos adversos podrían afectar la salud de este subgrupo de población. Por tanto, la consolidación de la evidencia científica es primordial para tomar decisiones clínicas informadas en ambos casos.

3. Marco teórico

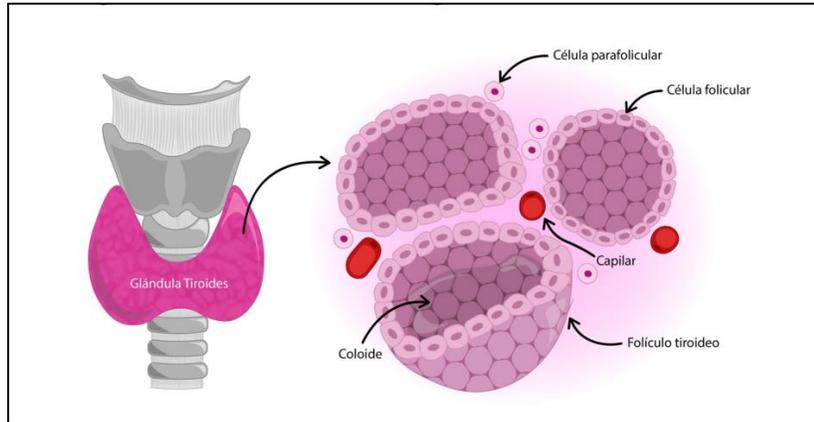
1. Tiroides.

La glándula tiroides está situada delante de la tráquea. Los dos lóbulos están unidos por un puente, el istmo, el cual en ocasiones tiene el lóbulo piramidal. La glándula está conformada por numerosos folículos. Cada folículo tiene una cavidad central rellena de una sustancia coloide y está rodeada por una monocapa de células epiteliales cuboides llamadas tirocitos. (Lam de Calvo & Castillero de Santos, 2021)

La glándula tiroides es responsable de la producción de las hormonas tiroideas, como la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Estas hormonas son únicas en su necesidad de yodo para su síntesis. La secreción de estas hormonas está controlada por la hormona tirotrópica, que es producida por la glándula pituitaria anterior. Las hormonas tiroideas tienen efectos en diversos tejidos y son vitales para el desarrollo normal, el crecimiento y el metabolismo. La falta o el exceso de estas hormonas pueden tener un impacto significativo en el metabolismo y la función del cuerpo. (Lam de Calvo & Castillero de Santos, 2021)

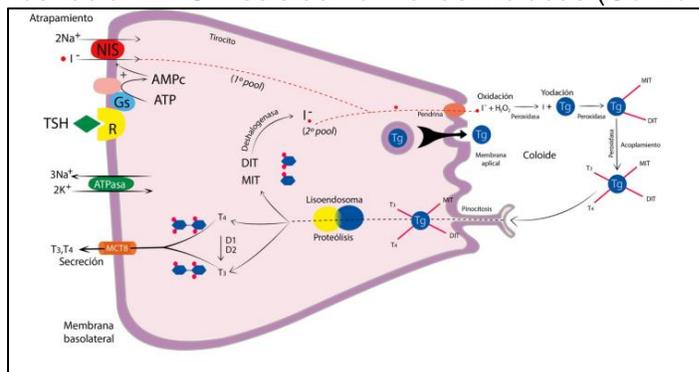
Está formada por una agrupación de folículos, siendo estos la unidad funcional de la misma. (*Figura 1*) Cada folículo tiene una apariencia más o menos esférica con una cavidad rellena de una sustancia coloide y se encuentra rodeada por una capa de células epiteliales cuboides llamadas tirocitos o células foliculares. El primer paso en la síntesis de hormonas tiroideas es el atrapamiento del yoduro por la célula folicular gracias a la acción del cotransportador sodio/yoduro (NIS). El yoduro entra posteriormente al lumen folicular, a través de un transportador de aniones llamado Pendrina. (Lam de Calvo & Castillero de Santos, 2021)

Ilustración 1. Estructura de la Glándula Tiroides. (Gonzalez, 2022)



En el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas, el siguiente paso implica la producción y empaquetamiento de una glucoproteína llamada tiroglobulina, que contiene cien radicales tirosilos. Las vesículas que contienen tiroglobulina se fusionan con la membrana apical y liberan su contenido en el coloide. Estas vesículas también transportan la enzima yoduro peroxidasa tiroidea (TPO) en su superficie interna. Cuando la vesícula se fusiona con la membrana apical, la enzima TPO permanece en la membrana y desempeña un papel clave en la oxidación del yoduro (I^-) a yodo (I^0) o yodonio (I^+). Además de la enzima, se requiere un sistema generador de H_2O_2 para elevar el yoduro al estado de oxidación necesario. Este sistema generador de H_2O_2 está compuesto por dos enzimas conocidas como dual oxidasas 1 y 2 (DUOX 1 y 2), también llamadas oxidasas tiroideas (ThOX 1 y 2), las cuales dependen de la presencia de calcio (Ca^{++}) y NADPH. Este proceso representa el tercer paso en la síntesis de las hormonas tiroideas. (Lam de Calvo & Castellero de Santos, 2021)

Ilustración 2. Síntesis de hormonas tiroideas (González, 2022, n.d.).



En el siguiente paso, conocido como yodación de la tiroglobulina, el yodo oxidado se une a la tiroglobulina bajo la acción de la enzima yodasa. Los radicales tirosilos con un solo yodo se denominan mono yodo tirosina (MIT), mientras que aquellos con dos yodos se llaman di yodo tirosina (DIT). Solo alrededor del 20% de los radicales tirosilos de cada molécula de tiroglobulina experimentan la yodación. (Gonzalez, 2022, n.d.; Lam de Calvo & Castellero de Santos, 2021)

En el quinto paso, ocurre la reacción de acoplamiento, donde dos residuos de DIT se unen para formar la hormona tiroxina (T4). También puede ocurrir el acoplamiento entre un residuo de MIT y otro de DIT para formar la hormona triyodotironina (T3). Esta reacción de acoplamiento es catalizada por la enzima TPO mencionada anteriormente y requiere la presencia del sistema generador de H₂O₂. (Gonzalez, 2022, n.d.)

Es importante destacar que aproximadamente el 75% de las tirosinas yodadas no se acoplan y permanecen como MIT y DIT. Para la secreción de las hormonas T4 y T3, el tirocito realiza la incorporación de pequeñas gotas de coloide mediante pinocitosis. Los lisosomas se fusionan con las vesículas de pinocitosis, y las proteasas descomponen las moléculas de tiroglobulina, liberando así las hormonas T4 y T3. Estas hormonas se secretan en la circulación a través de difusión o mediante la acción de los transportadores de membrana de monocarboxilato (MCT8). (Lam de Calvo & Castellero de Santos, 2021; *Thyroid Cancer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022b*)

Cada molécula de tiroglobulina produce siete moléculas de MIT, cinco de DIT y dos de T4. Por cada tres moléculas de tiroglobulina, se origina una molécula de T3. Sin embargo, los MIT y DIT no se liberan a la circulación y pierden el yodo a través de la acción de la enzima desyodasa de yodotirosina microsómica, también conocida como yodo tirosina deshalogenasa (DEHAL-1). Este yodo liberado se reutiliza en el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas, lo cual se conoce como el reciclaje del yodo. (Lam de Calvo & Castellero de Santos, 2021)

2. Historia del Cáncer

El cáncer ha sido una enfermedad presente desde tiempos remotos en la Tierra, como evidencian hallazgos de tumores en huesos de dinosaurios con más de cien millones de años. Documentos antiguos, como el Código de Hammurabi y los escritos egipcios sobre momias fosilizadas, también registran la presencia de tumores. En el siglo V a.C., Hipócrates acuñó el término "cáncer", relacionándolo con el cangrejo, y en el siglo II d.C., Galeno utilizó la palabra "oncos" para referirse a los tumores. (Alvarado, 2023.)

A lo largo de la historia, diversas teorías han intentado explicar el origen del cáncer, desde explicaciones sobrenaturales hasta teorías basadas en desequilibrios corporales. A mediados del siglo XIX, Rudolf Virchow propuso que el cáncer era causado por una inflamación crónica, mientras que, hacia finales del siglo, se comenzó a considerar un posible origen infeccioso. Johannes Andreas Grib Fibiger recibió el Premio Nobel en 1926 por descubrir que un gusano nemátodo podía causar cáncer gástrico en ratas, lo que impulsó la investigación sobre el origen infeccioso de las neoplasias. (Javier & Butel, 2008) En la historia de la medicina, Virchow ha dejado numerosas contribuciones, como la introducción de términos y descripciones de diversas condiciones y enfermedades. Su trabajo sentó las bases para el estudio patológico y la identificación de características específicas en diferentes tipos de tumores. (History of cancer, 2011; Javier & Butel, 2008)

A lo largo del siglo XX, se produjeron avances significativos en la comprensión y el tratamiento del cáncer. Desde la conexión entre los síntomas y la ubicación de los tumores realizada por Johannes Müller hasta los avances en radioterapia, quimioterapia y tecnologías de diagnóstico por imágenes, como los rayos X y la tomografía computarizada, se intensificó la lucha contra el cáncer. (History of cancer, 2011)

En las últimas décadas, la investigación ha avanzado aún más, con el descubrimiento de genes relacionados con el cáncer a través del Proyecto del Genoma Humano y el desarrollo de terapias dirigidas y vacunas específicas para ciertos tipos de cáncer. El objetivo actual es mejorar la detección temprana, el diagnóstico preciso y las opciones

terapéuticas para combatir esta enfermedad devastadora.(History of cancer, 2011; Javier & Butel, 2008)

A lo largo de la historia, la comprensión del cáncer ha evolucionado enormemente, impulsada por la investigación y los avances científicos. Aunque aún queda mucho por descubrir, los esfuerzos continuos en la lucha contra el cáncer buscan mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento para brindar esperanza a quienes se ven afectados por esta enfermedad. (History of cancer, 2011)

3. El Cáncer.

El cáncer es una enfermedad en la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo. Es posible que el cáncer comience en cualquier parte del cuerpo humano, formado por billones de células (Instituto Nacional de Cáncer, 2021). En condiciones normales, las células humanas se forman y se multiplican para formar células nuevas a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y las células nuevas las reemplazan. Sin embargo, a veces este proceso no sigue este orden y las células anormales o dañadas se forman y se multiplican cuando no deberían. Estas células pueden formar tumores, que son bultos de tejido. Los tumores pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Los tumores cancerosos se diseminan a los tejidos cercanos y también pueden viajar más lejos a otras partes del cuerpo y formar tumores, un proceso que se llama metástasis. (Instituto Nacional de Cáncer, 2021).

Hay muchos tipos de cáncer que forman tumores sólidos, pero los cánceres de la sangre, como la leucemia, en general no forman tumores sólidos. Los tumores benignos no se diseminan a los tejidos cercanos y cuando se extirpan no suelen volver, mientras que los tumores cancerosos a veces vuelven. (Instituto Nacional de Cáncer, 2021)

El cáncer es una enfermedad compleja y hay muchas causas diferentes, incluyendo factores genéticos y ambientales. Algunos factores de riesgo comunes incluyen el consumo de tabaco, una dieta poco saludable, la falta de actividad física y la exposición a ciertos carcinógenos químicos y físicos. (*About Thyroid Cancer What Is Thyroid Cancer?*, n.d.)

4. Cáncer Diferenciado de Tiroides.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es un tipo de cáncer de tiroides (CT) que se origina a partir de algunas células tiroideas y muestra cierto grado de diferenciación celular. Se llama "diferenciado" porque las células patológicas cancerosas se parecen en gran medida a las células normales de la tiroides. (Granados-García et al., 2019) Los tipos de células involucradas en el CDT son las células foliculares que patológicamente son el carcinoma folicular (CF), células papilares, que se transforman en carcinoma papilar (CP) el carcinoma poco diferenciado y el carcinoma anaplásico derivan de las células foliculares, mientras que de las células parafoliculares o células C surge el carcinoma medular, aunque en la glándula tiroides también se originan linfomas primarios y ocasionalmente aloja enfermedad metastásica. El cáncer diferenciado de tiroides que incluye al CP y CF y representa el 90% de las neoplasias malignas del tiroides. Suele comportarse como una enfermedad indolente y ello propicia controversias en su tratamiento. (Granados-García et al., 2019)

El carcinoma papilar de tiroides es el más frecuente. Se encuentra estadísticamente entre el 70-80% de los casos. A su vez, es el menos agresivo, porque tiende a crecer y metastatizar de forma lenta. Está compuesto por elementos papilares y foliculares donde se asienta el adenocarcinoma. (Cabanillas et al., 2016) El cáncer folicular de tiroides representa el 14% de los casos. Es más agresivo que el tipo papilar y está asociado a baja ingesta de yodo. Tiene una variante que es el carcinoma de célula de Hurthle. (Fernando & Sierra, 2023a)

La gran mayoría de las vías que conducen al desarrollo del cáncer de tiroides están relacionadas con la familia de las MAP quinasas (mitogen-activated protein kinases o MAPKs), que son enzimas encargadas de transmitir señales de crecimiento celular desde la membrana celular hasta el núcleo. Cuando estas enzimas sufren mutaciones, se produce la oncogénesis, lo que altera los procesos de diferenciación, crecimiento, proliferación celular y angiogénesis. La mutación más común es la BRAFT1799A, que resulta en la producción de la proteína quinasa mutada BRAFV600E. (Gonzalez, 2022.) Esta mutación es exclusiva del carcinoma papilar de tiroides y del cáncer anaplásico de tiroides derivado del carcinoma papilar. Otra fuente de mutaciones proviene de la vía de los oncogenes RAS, cuyas mutaciones están relacionadas con el desarrollo del carcinoma folicular del tiroides y la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides. Además, otras vías de desarrollo del cáncer de tiroides involucran mutaciones de translocación en los genes PPAR, RET, BRAF, NTRK, ALK y THADA. La mutación en el oncogén RET es la más frecuente en el carcinoma medular de tiroides y se cree que es la causa en la mayoría de los casos (Gonzalez, 2022.)

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer de tiroides es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que se basa en tres piezas clave de información:

- La extensión (tamaño) del tumor (T): ¿De qué tamaño es el cáncer? ¿Ha crecido el cáncer en estructuras cercanas?
- La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N): ¿Se ha propagado el cáncer a los ganglios linfáticos adyacentes?
- La propagación (metástasis) a sitios distantes (M): ¿Se ha propagado el cáncer a órganos distantes tal como a los pulmones o al hígado? (*Thyroid Cancer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022a*)

Tabla 1. Clasificación TNM* del cáncer diferenciado de tiroides según la AJCC UICC octava edición. (*Thyroid Cancer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022b*)

Tumor primario (T)	
Papilar, folicular, pobremente diferenciado, carcinoma de células de Hurthle y anaplásico	
Categoría T	Criterios T
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T1b	Tumor > 1 cm y < 2 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T2	Tumor ≥ 2 cm y ≤ 4 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T3	Tumor > 4 cm limitado al tiroides o invasión de los músculos pretiroideos
T3a	Tumor > 4 cm limitado al tiroides
T3b	Invasión tumoral extratiroidea que se limita a los músculos pretiroideos
T4	invasión tumoral extratiroidea que se extiende más allá de los músculos pretiroideos
T4a	Invasión tumoral extratiroidea que se extiende a los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente a partir de un tumor de cualquier tamaño
T4b	Invasión tumoral extratiroidea que involucra la fascia prevertebral o envuelve los vasos carotídeos o mediastinales superiores a partir de un tumor de cualquier tamaño*]
Nota: todas las categorías se subdividen en (s): tumor solitario, (m): tumor multifocal siendo el tumor más grande quien determina la clasificación	
Ganglios regionales (N)	
Nx	No se puede establecer el compromiso ganglionar regional
N0	Sin evidencia de compromiso ganglionar locoregional
N0a	Uno o más ganglios benignos confirmados por citología o histología
N0b	No evidencia clínica ni radiológica de compromiso ganglionar regional
N1	Metástasis a ganglios regionales

N1a	Compromiso ganglionar cervical central unilateral, contralateral o bilateral (niveles VI y VII)
N1b	Compromiso ganglionar cervical lateral unilateral, contralateral o bilateral (niveles I a V) o ganglios retrofaríngeos
Metástasis (M)	
M0	No evidencia de metástasis a órganos distales
M1	Compromiso metastásico a distancia
T(tumor), N (ganglio en inglés), M (metástasis)	
Fuente: adaptado de UptoDate (RM Tuttle, 2022)	

Según las cifras de GLOBOCAN 2020, la estimación de los casos nuevos para el año 2020 del cáncer de tiroides a nivel mundial la encabeza el continente de Asia con 349,897 casos y el 59,7% del total; para el segundo lugar está el continente americano con 125,624 casos, repartidos en 62,256 casos para Norteamérica y 63,256 casos en Suramérica llevándose un 21,4%; le sigue Europa con 87,162 casos con un 14,9%; África con 18,457 casos y un 3,1% y Oceanía con 5,062 casos para un 0,86%. Colombia ocupa el segundo puesto por debajo de Brasil en el continente sur americano con 5304 casos nuevos con una tasa bruta de 10.4 casos; una mortalidad de 489 casos con una tasa bruta de 0.96 y una prevalencia en los últimos 5 años de 17523 casos (GLOBOCAN 2020)

5. Factores de Riesgo

Al igual que a nivel mundial, en Colombia y en Suramérica se ha atribuido el aumento en la incidencia del cáncer de tiroides a varios factores. Uno de ellos es el incremento en la detección de lesiones asintomáticas mediante imágenes diagnósticas. Además, se ha planteado la posibilidad de un aumento en la exposición a radiación ionizante y una ingesta baja de yodo. (Fernando & Sierra, 2023b)

La exposición accidental o terapéutica a dosis bajas de radiación ionizante es considerada el factor de riesgo más conocido para el cáncer diferenciado, aunque solo un pequeño

porcentaje de las personas expuestas desarrolla la enfermedad. Otros factores de riesgo incluyen una dieta baja en yodo en personas con bocio preexistente, la obesidad y la predisposición genética asociada a ciertas enfermedades como el síndrome de Cowden, el síndrome de Gardner y el síndrome de Peutz-Jehgers, aunque la información al respecto es limitada. Además, se ha planteado la existencia de un posible síndrome de cáncer familiar en la tiroides, no relacionado con el cáncer medular, que explicaría menos del 5% de los casos y se caracteriza por ser más agresivo. (Cooper et al., 2009.)

Tener antecedentes familiares de cáncer de tiroides en un pariente de primer grado aumenta significativamente el riesgo de desarrollar un tipo de cáncer no medular. Las mujeres tienen un mayor riesgo en comparación con los hombres, aunque no se ha encontrado una asociación con los factores hormonales. Además, se ha observado una relación entre el bocio y el hipertiroidismo con el desarrollo de cáncer de tiroides. Otros factores mencionados incluyen el tabaquismo y la exposición a retardantes de fuego, ya que estos últimos se han utilizado más ampliamente debido a las medidas contra incendios en diversas instalaciones. (Fernando & Sierra, 2023b; Gonzalez, 2022, n.d.)

6. Diagnóstico

El primer paso para el diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides consiste en realizar una adecuada anamnesis indagando sobre síntomas, tiempo de evolución, procedencia (áreas con pobre suplencia de yodo), adicionalmente historia familiar de cáncer de tiroides en primer grado y sobre síndromes familiares relacionados con predisposición a desarrollar algún tipo de cáncer tiroideo: Síndrome de Cowden, Poliposis adenomatosa familiar, Complejo Carney, síndrome de Werner, Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2), este último asociado a carcinoma medular. (Gonzalez, 2022, n.d.) Después de realizar una evaluación clínica adecuada, se recomienda realizar el estudio inicial de un nódulo tiroideo mayor a 1 cm mediante la medición de la hormona tiro estimulante. Si se encuentra un valor anormal, ya sea bajo o alto, se sugiere realizar un estudio de medicina nuclear o una gammagrafía con yodo. La ultrasonografía de tiroides debe llevarse a cabo en todos los nódulos detectados incidentalmente en otros estudios radiológicos, así como en nódulos palpables, pacientes con bocio y nódulos hipercaptantes en una exploración PET-Scan.

En casos seleccionados, el PET-Scan permite evaluar si una lesión capta una cantidad anormalmente alta de radio trazador, lo cual sugiere una mayor probabilidad de cáncer de tiroides. En caso de confirmarse esta probabilidad, se recomienda realizar una aspiración con aguja fina para obtener una muestra citológica para su estudio. (Gonzalez, 2022, n.d.; Medina-Ornelas et al., 2018)

Cuando se detecta un nódulo sospechoso en la ecografía, se lleva a cabo un procedimiento llamado aspirado guiado por ecografía, que implica la inserción de una aguja en el nódulo para extraer su contenido. Es importante realizar este procedimiento especialmente en nódulos quísticos, sólido-quísticos o ubicados en la parte posterior, ya que estos hallazgos se relacionan con una mayor probabilidad de obtener resultados falsos negativos debido a la insuficiencia de material o la obtención de muestras de áreas no representativas de la lesión. (Gonzalez, 2022.) En la actualidad, hay una gran cantidad de estudios que demuestran que la tomografía por emisión de positrones (PET) tiene una mayor sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica en comparación con los métodos de imagen convencionales, como la tomografía computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), para detectar la recurrencia tumoral en tumores de cabeza y cuello. (Pasamontes Pingarrón et al., 2006)

En cuanto al grupo de población de interés, es decir, los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides sometidos a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia (T1a - T1b y T2 N0M0) sin características patológicas adversas, no fue posible encontrar información sobre el número de sujetos diagnosticados en esta etapa de la enfermedad ya fuera a nivel de otros países o específicamente en Colombia.

7. Tratamiento

La tiroidectomía total tiene indicaciones tanto en patología benigna como maligna y es el pilar del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) (Haugen et al., 2017). A su

vez, el yodo 131 es el tratamiento adyuvante del CDT, el cual se realiza con la intención de detectar recurrencia y mejorar el periodo libre de enfermedad destruyendo el tejido tiroideo residual persistente benigno o maligno. (Nguyen et al., 2015) La tiroidectomía total se indica en tumores mayores de 4 cm sin evidencia de extensión fuera de la glándula tiroidea y/o compromiso ganglionar metastásico. En casos de carcinoma papilar con evidencia de extensión extra tiroidea o metástasis a distancia, se recomienda la tiroidectomía total con vaciamiento. (Gonzalez, 2022.)

La linfadenectomía cervical debe realizarse cuando exista evidencia clínica o radiológica de adenopatías sugestivas de compromiso metastásico. El vaciamiento central implica la disección de los grupos ganglionares paratraqueales, prelaríngeos, mediastinales y paratraqueales ipsilaterales, y puede realizarse de manera profiláctica junto con la tiroidectomía. (Gonzalez, 2022, n.d.) Por lo general, se sugiere el uso de terapia sistémica en pacientes que presentan cáncer recurrente o metástasis a distancia, especialmente aquellos que exhiben signos de enfermedad en progresión, una lesión tumoral extensa que no puede ser eliminada mediante cirugía, o compromiso de estructuras vitales. (Nguyen et al., 2015)

El tratamiento para el grupo de pacientes de interés en esta intervención se centra en la tiroidectomía total. Muchas guías recomiendan el uso adicional de terapia de yodo radiactivo, y algunas también sugieren la terapia de suplencia hormonal con levotiroxina. Sin embargo, hay otras guías que no incluyen estas recomendaciones adicionales.

8. Intervención – Yodo Radioactivo

La ablación con radio yodo es un procedimiento complementario utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides después de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea. Su objetivo es destruir el tejido residual y reducir el riesgo de recurrencia, al tiempo que mejora la sensibilidad de la tiroglobulina (Tg) y facilita el seguimiento posterior mediante rastreos con radio yodo. (Perros et al., 2014) El mecanismo de acción se basa en la capacidad de la glándula tiroidea para captar y concentrar el yodo, tanto en su forma

estable (no radiactivo) como en la forma radiactiva. El yodo radiactivo emite radiación en forma de partículas beta y gamma. Al administrarse por vía oral o intravenosa, el yodo radiactivo es absorbido por la glándula tiroides y es selectivamente captado por las células tiroideas. La radiación emitida por el yodo radiactivo destruye tanto las células cancerosas como las células normales de la glándula tiroides, ya que tiene la capacidad de dañar el ADN y otras estructuras celulares. (González Rivero et al., 2012)

El tratamiento con radio yodo se administra en habitaciones especiales de terapia metabólica, siguiendo las autorizaciones correspondientes. La dosis utilizada para la ablación varía según los protocolos de tratamiento de cada centro, los cuales se basan en las guías clínicas y en la condición clínica del paciente. Las dosis administradas pueden oscilar entre dosis altas (100 mCi/3.700 MBq) y dosis bajas (30 mCi/1.110 MBq), aunque cada vez es más común el uso de dosis más bajas. La utilización de dosis más bajas tiene como objetivo reducir los posibles efectos adversos asociados a la radiación, incluyendo la incidencia y gravedad de los efectos secundarios, la exposición de los profesionales y familiares a la radiación, así como la duración de la hospitalización y los costos totales del tratamiento. (Perros et al., 2014; Vallejo & Muros, 2017)

El tratamiento complementario tiene como finalidad tratar cualquier tejido remanente a nivel macroscópico o enfermedad residual a nivel microscópico. En el caso del cáncer diferenciado de tiroides, el uso de yodo radiactivo es una opción ampliamente aceptada, ya que tiene la capacidad de tratar tanto los sitios locales como los distantes. (Maritza et al., 2020) Desde 1946, el I131 ha desempeñado un papel significativo en el tratamiento y manejo del cáncer de tiroides. Se utiliza en conjunto con la tiroidectomía para asegurar la extirpación completa de la glándula tiroides y eliminar cualquier cáncer residual después de la cirugía. Este compuesto funciona ingresando a las células tiroideas a través de los transportadores de yoduro de sodio y emitiendo rayos beta de corta longitud de onda, lo cual induce la muerte celular de manera rápida. La primera administración después de la cirugía se conoce como ablación, mientras que las administraciones posteriores para tratar la enfermedad residual se denominan tratamiento. (Felipe et al., 2023)

Para lograr una efectiva ablación con radio yodo (^{131}I), es necesario estimular previamente la captación de este compuesto. Esto se logra elevando los niveles de HET en el paciente. Para alcanzar este objetivo, se pueden utilizar dos métodos: el primero consiste en suspender temporalmente la terapia de levotiroxina (T4) durante varias semanas, lo que genera un estado de hipotiroidismo temporal y estimula la producción endógena de HET. El segundo método implica la administración de hormona estimulante de la tiroides recombinante, que se obtiene mediante técnicas de ingeniería genética, mientras se mantiene al paciente en un estado de función tiroidea normal (eutiroideo). (Schroeder et al., 2006)

La interrupción de la terapia hormonal conlleva la aparición de síntomas de hipotiroidismo en el paciente, como depresión, fatiga y deterioro de la actividad laboral, entre otros. Estos síntomas tienen un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. (Schroeder et al., 2006)

El ^{131}I presenta toxicidad en diversas estructuras del cuerpo y existe la posibilidad de inducir la aparición de segundos cánceres. Según los datos de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, la incidencia de segundos cánceres debido a la exposición al radio yodo es de 4,66 casos por cada 10.000 habitantes al año, incluso en pacientes con carcinoma de tiroides de bajo riesgo. Según las pautas de la ATA 2015, se recomienda el tratamiento con ^{131}I en pacientes con metástasis conocidas, extensión extra tiroidea, tumores de tamaño mayor a 4 cm o tumores más pequeños, pero con características histológicas de alto riesgo, como invasión vascular e histologías agresivas. Sin embargo, no se recomienda su uso en tumores menores de 1 cm que no presenten características de alto riesgo. (González Rivero et al., 2012; López-Tinoco et al., 2012)

Tanto si hay tejido tiroideo residual como si no, se han descrito efectos secundarios asociados a la terapia con yodo, que incluyen disfunción de las glándulas salivales (40%), ojo seco (25%), reducción temporal de la fertilidad (20%), leucopenia transitoria y

trombocitopenia. Las contraindicaciones absolutas para la administración del ¹³¹I son el embarazo y la lactancia materna. (Nguyen et al., 2015)

9. Comparador – terapia de Supresión Hormonal

El enfoque convencional para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) consiste en la realización de una tiroidectomía total, seguida de ablación con yodo-131 y supresión a largo plazo de la HET mediante levotiroxina (L-T4). (Cooper et al., 2009.). La razón detrás de la supresión de la HET, también conocida como TSH, en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se fundamenta en estudios experimentales y clínicos que demuestran que la HET promueve la proliferación celular de la glándula tiroides, la absorción de yodo radiactivo y la producción de tiroglobulina (Tg). (Bandeira-Echtler et al., 2014; Cooper et al., 2009.)

El uso de levotiroxina en el tratamiento reduce los niveles de HET en la sangre, lo que a su vez inhibe el crecimiento del tejido neoplásico residual. (Schroeder et al., 2006c) La supresión de hormona estimulante del tiroides con levotiroxina (L-T4) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) puede provocar la regresión de las recurrencias tumorales. (Bandeira-Echtler et al., 2014) En ocasiones, tanto los aumentos naturales como los inducidos externamente de HET pueden provocar la progresión clínica del cáncer de tiroides. (Cooper et al., 2009.) Sin embargo, se ha observado que dosis de levotiroxina (L-T4) que disminuyen los niveles de HET a 0.4 mU/L pueden lograr la supresión máxima de tiroglobulina sérica (Tg). Esto sugiere que aumentar aún más la supresión de HET puede no tener un efecto adicional. (Schroeder et al., 2006b)

La levotiroxina es un medicamento sintético que imita la función de la hormona tiroidea tiroxina (T4). Actúa al reemplazar o complementar la función de la hormona tiroidea natural en el cuerpo. (Cooper et al., 2009.; González Rivero et al., 2012) Una vez que se ingiere por vía oral, la levotiroxina se absorbe en el intestino delgado y se distribuye a través del flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo. Dentro de los tejidos, la levotiroxina se convierte

en su forma activa, conocida como triyodotironina (T3), que es la hormona tiroidea biológicamente activa principal. (Biondi et al., 1993.) El efecto general de la levotiroxina es elevar los niveles de hormonas tiroideas en el organismo, lo cual contribuye a regularizar el metabolismo, el funcionamiento adecuado del sistema nervioso, así como el crecimiento y desarrollo normal. Además, la levotiroxina también puede disminuir la producción de la HET por parte de la glándula pituitaria, debido a la retroalimentación negativa que ejerce sobre la producción de HET. (Biondi et al., 1993.; Botella-Carretero et al., n.d.)

Los pacientes que padecen CDT y son tratados con dosis de L-T4 que resultan en niveles no detectables de HET en sangre pueden experimentar síntomas y signos de exceso de hormonas tiroideas, lo cual puede afectar su adherencia al tratamiento con L-T4 (Schroeder et al., 2006b). Las dosis supresoras de HET mediante L-T4 pueden tener un impacto en la calidad de vida en términos de aspectos psicológicos, sociales y físicos, especialmente cuando los niveles de TSH en sangre son indetectables. (Botella-Carretero et al., n.d.) En individuos jóvenes y de mediana edad que reciben una supresión prolongada de TSH con L-T4, pueden surgir factores de riesgo cardiovascular significativos, como aumento de la frecuencia cardíaca, incremento de la masa ventricular izquierda, aumento de la presión arterial media y disfunción diastólica. (Biondi et al., 1993; Cooper et al., 2009.) Estas alteraciones pueden ser clínicamente relevantes, ya que los mismos factores de riesgo cardiovascular asociados con la supresión prolongada de HET pueden predecir un mayor riesgo de mortalidad cardíaca y eventos cardiovasculares futuros en la población en general. (Biondi et al., 1993.)

A pesar de que la efectividad y seguridad de este enfoque han sido comprobadas durante muchos años, los pacientes a menudo experimentan síntomas de hipotiroidismo severo como resultado de suspender la levotiroxina. La reciente disponibilidad de la hormona estimulante de la tiroides humana recombinante (rhTSH) administrada por vía intramuscular se ha demostrado como un método útil para estimular la captación de yodo radiactivo por los tejidos tiroideos residuales. (Haugen et al., 2017) esta situación ha impulsado la investigación sobre los efectos negativos en el bienestar psicológico y la disminución de la calidad de vida en pacientes con CDT durante la interrupción de la levotiroxina. (Biondi et al., 1993.)

10. Intervención

Una intervención es una acción que se toma para prevenir o tratar un problema. En general, una intervención puede ser una medida individual o poblacional que se toma para mejorar la salud, la educación o el bienestar de una población.(Alarcón Palacios et al., 2015; Duarte et al., 2018.)

Hay muchos tipos diferentes de intervenciones. Algunas intervenciones se dirigen a personas específicas, mientras que otras se dirigen a toda la población. Algunas intervenciones son preventivas, mientras que otras son terapéuticas.(Duarte et al., 2018.)

Algunos ejemplos de intervenciones para la prevención incluyen:

- Educación sobre la salud
- Vacunas
- Programas de detección temprana

Algunos ejemplos de intervenciones para el tratamiento incluyen:

- Medicamentos.
- Cirugía.
- Terapia física.
- Terapia del habla.

Las intervenciones individuales y poblacionales pueden trabajar juntas para mejorar la salud de una población. Por ejemplo, una persona puede mejorar su salud no fumando, comiendo una dieta saludable y haciendo ejercicio regularmente. Un gobierno puede mejorar la salud de su población regulando los alimentos y los medicamentos, proporcionando atención médica asequible y facilitando el acceso a la actividad física. (Alarcón Palacios et al., 2015; Thomas et al., 2019)

11. Tipos de intervenciones

Existen dos tipos principales de intervenciones en el ámbito de la salud: intervenciones individuales e intervenciones poblacionales. Estas intervenciones tienen enfoques diferentes y se aplican en distintos niveles para abordar problemas de salud y promover el bienestar. (Duarte et al., 2018.) A continuación, se mencionan algunos tipos de intervenciones:

- **Intervenciones individuales:** Estas intervenciones se centran en el nivel individual y se dirigen a personas específicas. El objetivo es influir en el comportamiento y la salud de un individuo. Algunos ejemplos de intervenciones individuales incluyen:
 - **Tratamiento médico y farmacológico:** Proporcionar terapias médicas, medicamentos y tratamientos específicos para tratar enfermedades y afecciones individuales.
 - **Terapia conductual:** Utilizar técnicas terapéuticas para abordar trastornos mentales, adicciones u otros problemas de salud mental. (3.1. *Intervenciones Colectivas*, n.d.; Beatriz et al., n.d.)
- **Intervenciones poblacionales:** Estas intervenciones se implementan a nivel de una comunidad o población en general, con el objetivo de mejorar la salud de un grupo más amplio de personas. (Salud, n.d.) Algunos ejemplos de intervenciones poblacionales incluyen:
 - **Programas de prevención:** Implementar programas de prevención en la comunidad, como campañas de vacunación, promoción del uso de preservativos para prevenir enfermedades de transmisión sexual o programas de detección temprana de enfermedades.
 - **Políticas de salud pública:** Establecer políticas y regulaciones relacionadas con la salud, como leyes antitabaco, etiquetado de alimentos, restricciones de publicidad de productos poco saludables, entre otras medidas.
 - **Intervenciones ambientales:** Modificar el entorno físico y social para promover comportamientos saludables, como la construcción de parques y espacios públicos para fomentar la actividad física o la implementación de programas de alimentación saludable en escuelas y lugares de trabajo.

- **Programas de promoción de la salud:** Desarrollar iniciativas que promuevan la adopción de estilos de vida saludables en la comunidad, como programas de educación nutricional, promoción de la actividad física o campañas de concienciación sobre la importancia de la salud mental. (3.1. *Intervenciones Colectivas*, n.d.; Beatriz et al., n.d.)

12. Efectividad

La efectividad se refiere a la capacidad de una intervención o medida para lograr los resultados o efectos deseados en una población específica o en un contexto determinado. En otras palabras, se evalúa qué tan bien una intervención cumple con su objetivo y produce los resultados esperados. (De, 2017)

13. Seguridad

La seguridad se refiere a la capacidad de una intervención o medida para evitar o minimizar los riesgos y efectos secundarios no deseados. Cuando se evalúa la seguridad de una intervención, se analizan los posibles efectos adversos y se toman medidas para prevenir o reducir su aparición. (Rosa et al., 2008.)

En el contexto médico, la seguridad de un medicamento o procedimiento se evalúa mediante estudios que identifican los efectos secundarios potenciales y los riesgos asociados con su uso. Un medicamento se considera seguro cuando los beneficios superan los riesgos y los efectos adversos son manejables o poco frecuentes. (Rosa et al., 2008.)

En resumen, la efectividad se refiere a qué tan bien una intervención alcanza sus resultados esperados, mientras que la seguridad se enfoca en minimizar los riesgos y

efectos secundarios no deseados asociados con dicha intervención. Ambos conceptos son fundamentales para tomar decisiones informadas y garantizar la calidad y el impacto positivo de las acciones y medidas implementadas.(Rosa et al., 2008.)

14. Estimadores de efecto de Intervenciones

Uno de los principales desafíos que surgen al realizar evaluaciones de tecnologías es determinar si la aplicación de una tecnología con objetivos preventivos o terapéuticos proporciona beneficios en términos de los resultados esperados, en comparación con la inacción o con otras alternativas disponibles. En otras palabras, se busca estimar el impacto de la intervención.(Duarte et al., 2018.)

Por ejemplo, al aplicar una intervención preventiva, el objetivo es reducir el número de individuos que presentan resultados negativos (por ejemplo, la vacuna del Virus del Papiloma Humano se aplica con la intención de reducir la frecuencia de condilomas genitales en un período de tiempo determinado). Del mismo modo, en el caso de una intervención terapéutica, también se espera reducir el número de individuos con resultados negativos derivados de la enfermedad o condición a tratar (por ejemplo, al aplicar un dispositivo endovascular para ocluir aneurismas cerebrales que han causado hemorragia subaracnoidea o sin sangrado, se espera reducir la mortalidad perioperatoria, las secuelas neurológicas mayores o aumentar el número de individuos con resultados deseados, como una buena recuperación y una discapacidad moderada). Sin embargo, como resultado de la intervención, también es posible que se produzca un mayor número de eventos no deseados o daño (en el ejemplo anterior, ruptura intraoperatoria del aneurisma, vasoespasma, infarto cerebral o secuelas neurológicas mayores).(Duarte et al., 2018.; Thomas et al., 2019)

Para medir el efecto de la intervención, es necesario comparar el número de individuos con el resultado de interés (por ejemplo, infección por VPH) entre aquellos expuestos a la

intervención (vacunados) con el número de individuos con el mismo resultado entre aquellos no expuestos a la intervención (no vacunados).(Duarte et al., 2018.)

15. Medición del efecto

Para evaluar el efecto de una intervención, se determina el número de sujetos con nuevos eventos deseados o no deseados en relación con el total de sujetos expuestos a la intervención. Esto nos permite establecer la incidencia acumulada o riesgo absoluto de presentar el evento dado que están expuestos a la intervención, a lo que llamamos el grupo de riesgo con la intervención (Rx I (+) (Duarte et al., 2018.)

Para estimar el efecto en los sujetos que no reciben la intervención o grupo control, que puede representar no hacer nada o estar expuesto a un placebo o a otras alternativas disponibles, también se mide el número de sujetos con nuevos eventos en el grupo control. Esto nos da el riesgo absoluto de presentar el evento dado que no están expuestos a la intervención, y lo llamaremos riesgo sin la intervención (Rx I (-)).(Duarte et al., 2018.)

Para medir la incidencia, podemos tomar en cuenta el número de sujetos con nuevos eventos en relación con el tiempo que cada persona estuvo expuesta. Esto se conoce como la tasa de incidencia de los expuestos y nos indica la velocidad en la que se presentan los eventos. También se puede medir entre los no expuestos, es decir, el número de sujetos con nuevos eventos en relación con el tiempo que cada persona no expuesta participó en el estudio.(Duarte et al., 2018.). La comparación entre los dos grupos se puede hacer mediante una razón (el numerador no está incluido en el denominador) o mediante una diferencia.(Duarte et al., 2018.)

Es importante mencionar que para determinar el efecto de una intervención, se requiere evaluar a los sujetos expuestos y no expuestos al menos en dos momentos en el tiempo: al inicio de la intervención y al menos en un segundo momento después de un seguimiento.

Este seguimiento se realiza mediante ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), cuasi experimentos y estudios de cohorte.(Duarte et al., 2018.)

16. Estimadores relativos

Indican cuántas veces más se asocia un resultado con la exposición en comparación con la no exposición, lo que refleja la magnitud de la asociación. Sin embargo, no determinan el efecto real de la intervención en la frecuencia de resultados deseados o no deseados.(Duarte et al., 2018.; Thomas et al., 2019)

Existen tres estimadores de efecto relativo: a) la razón de riesgos, b) la razón de oportunidades (odds en inglés) y c) la razón de tasas. El primero se conoce como razón de riesgos o riesgo relativo (RR), que se calcula dividiendo el riesgo del grupo basal entre el riesgo del grupo con la intervención ($Rx. I (-) / Rx. I (+)$). (Duarte et al., 2018.)

17. Estimadores de efecto absoluto.

Se estima mediante la diferencia de riesgos, que se calcula restando el riesgo basal ($Rx. I(-)$) del riesgo con la intervención ($Rx. I(+)$). Esta diferencia se conoce como riesgo atribuible (RA), también llamada reducción absoluta del riesgo cuando mide la disminución en el riesgo de presentar un evento no deseado al aplicar la intervención, o incremento absoluto del riesgo cuando aumenta el riesgo de tener un resultado no deseado (daño) al aplicar la intervención.(Duarte et al., 2018.; Thomas et al., 2019)

Estos estimadores de impacto indican el cambio absoluto del riesgo de presentar los resultados al estar expuesto en comparación con no estar expuesto, y permiten detectar los efectos de un tratamiento, diferenciando entre efectos grandes y pequeños. Es importante considerar el horizonte de tiempo en el que se miden los resultados.(Duarte et al., 2018.)

Otra forma de presentar la información sobre el efecto absoluto de la intervención es mediante el número necesario para tratar (NNT), que indica cuántos sujetos deben tratarse para evitar un mal resultado o obtener un buen resultado. Se obtiene a partir del inverso de la reducción absoluta del riesgo: $NNT = 1/RA$. (Duarte et al., 2018.)

En cuanto a los efectos no deseados de la intervención, se estima el número necesario para dañar (NND) a partir del inverso del incremento absoluto del riesgo: $1/IAE$. (Duarte et al., 2018.)

Los estudios epidemiológicos que evalúan las intervenciones pueden ser Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) y Revisiones Sistemáticas (RS). Estos dos tipos de estudios son considerados diseños de investigación con alto nivel de evidencia científica y se utilizan para evaluar los efectos de las intervenciones en la salud de la población. (Zurita-Cruz et al., 2018)

18. Ensayo controlado Aleatorizado

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) son la evidencia científica más sólida para guiar las decisiones clínicas. El avance científico, reflejado en el crecimiento de la producción de artículos originales en diversas revistas, obliga a examinar cuidadosamente las publicaciones para identificar las mejores pruebas disponibles. Por lo tanto, es de gran importancia llevar a cabo una evaluación de la validez interna de cada artículo. (Arias & Molina, 2016.-b)

19. Sesgos en Investigación clínica.

La toma de decisiones en el ámbito de la salud se sustenta en conocimientos técnicos y pruebas respaldadas sobre las distintas opciones a considerar en un contexto específico y una población determinada. El éxito de una o varias intervenciones se basa en obtener información de alta calidad acerca del problema que se desea abordar. Esta información generalmente proviene de experiencias y estudios previos realizados en escenarios y poblaciones similares, que podrían haber sido afectados en mayor o menor medida por posibles errores. se pretende abordar; la que se obtiene habitualmente a partir de experiencias y estudios previos, realizados en escenarios y poblaciones más o menos similares, susceptibles de haber sido influenciados en mayor o menor medida por eventuales errores (Manterola & Otzen, 2015a)

Estos errores pueden surgir de manera aleatoria, debido al azar, lo que puede resultar en una menor precisión en los resultados posteriores (errores aleatorios). También pueden presentarse de manera sistemática, afectando la exactitud o la veracidad del fenómeno bajo estudio. A estos últimos se les conoce como sesgos, y su importancia radica en que pueden comprometer la validez interna de un estudio, invalidando de alguna manera los resultados obtenidos en la investigación. En esencia, los sesgos representan la discrepancia entre lo que se está evaluando y lo que se cree que se está evaluando. (Manterola & Otzen, 2015a)

Para entender fácilmente las diferentes formas en que pueden surgir sesgos durante una investigación, es útil considerar los tres aspectos principales que influyen en ella: primero, la variable que se va a observar o medir, es decir, el objeto de estudio; segundo, el observador que llevará a cabo la observación o medición; y tercero, el instrumento de medición que se utilizará para realizar dicha observación o medición. (Duarte et al., 2018.- b)

Estos tres ejes son fundamentales para identificar posibles fuentes de sesgo en el proceso de investigación. (Beaglehole et 2007.) A continuación, se muestran los diferentes tipos de sesgos que se pueden encontrar:

Sesgo de selección: Ocurre cuando la selección de los participantes no es aleatoria, lo que puede llevar a una distorsión en la representatividad de la muestra. (Duarte et al.2018)

Sesgo de información: Surge cuando la medición o recopilación de datos se realiza de manera incorrecta, incompleta o sesgada, afectando la validez de los resultados.(Duarte et al., 2018.-b)

Sesgo de confusión: Se produce cuando una variable no medida o mal medida está asociada tanto con el factor de exposición como con el resultado, generando una interpretación incorrecta de la asociación causal. (Manterola & Otzen, 2015b)

Sesgo de publicación: Se presenta cuando solo se publican o se informan resultados específicos, lo que puede sesgar la interpretación general de la evidencia disponible.(Duarte et al., 2018)

20. Evaluación del riesgo de sesgos en los ECAs.

3.20.1 Cochrane Rob 2

La evaluación del riesgo de sesgo se considera un componente esencial de una revisión sistemática sobre los efectos de una intervención. La herramienta más utilizada para los ensayos aleatorizados es la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane Rob 2. Una evaluación del riesgo de sesgo en cada estudio incluido en una revisión sistemática documenta posibles deficiencias en la evidencia resumida y contribuye a la certeza en la evidencia general. La herramienta de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados (herramienta RoB) se ha utilizado ampliamente tanto en revisiones sistemáticas de Cochrane como en otras, con más de 40,000 citas en Google Scholar. (Sterne et al., 2019)

Las preguntas de señalización tienen el propósito de obtener información relevante para evaluar el riesgo de sesgo. Estas preguntas se formulan de manera factual y buscan ser lo más claras y simples posible. Las opciones de respuesta incluyen "sí", "probablemente sí", "probablemente no", "no" y "sin información". Dependiendo de la pregunta, una respuesta afirmativa puede indicar tanto un riesgo de sesgo más bajo como más alto, de acuerdo con la formulación más natural de la pregunta. En el apéndice web se encuentra disponible material adicional que ofrece orientación sobre cómo responder cada pregunta. (Sterne et al., 2019)

Es importante destacar que las respuestas de "sí" y "probablemente sí" tienen el mismo significado en términos de riesgo de sesgo, al igual que las respuestas de "no" y "probablemente no". Por lo general, se interpreta que "sí" y "no" representan indicadores opuestos de riesgo de sesgo. (Sterne et al., 2019)

Los dominios de RoB 2 (Risk of Bias 2) son los siguientes:

- **Sesgo de selección:** se refiere a la asignación inapropiada de los participantes a los grupos de tratamiento y control, lo cual no se realiza de manera adecuada.
- **Sesgo de desempeño:** se refiere a las diferencias en la atención brindada a los participantes en los grupos de tratamiento y control, lo cual puede influir en los resultados.
- **Sesgo de detección:** se refiere a las diferencias en la forma en que se miden los resultados entre los grupos de tratamiento y control, lo cual puede introducir distorsiones en los hallazgos.
- **Sesgo de deserción:** se refiere a las diferencias en la cantidad y las razones por las que los participantes abandonan el estudio entre los grupos de tratamiento y control, lo cual puede afectar la validez de los resultados.
- **Sesgo de informe:** se refiere a las diferencias en la forma en que se informan los resultados entre los grupos de tratamiento y control, lo cual puede sesgar la interpretación de los hallazgos.

- **Sesgo de otros:** se refiere a cualquier otro sesgo que no esté abordado por los dominios anteriores, abarcando posibles factores adicionales que puedan influir en la validez de los resultados. (Higgins, J. P., Savović, J., & Page, M. J. (2019))

3.20.2 Interpretación:

Se considerará si el ECA tiene alto riesgo de sesgos, bajo riesgo de sesgos o algunas preocupaciones en cada uno de los dominios y globalmente. Las opciones de respuesta para un juicio global de riesgo de sesgo son las mismas que para los dominios individuales. El riesgo global de sesgo generalmente corresponde al peor riesgo de sesgo en cualquiera de los dominios. Sin embargo, si se considera que un estudio tiene "algunas preocupaciones" sobre el riesgo de sesgo en varios dominios, podría considerarse que tiene un alto riesgo de sesgo en general. (Sterne et al., 2019)

Tabla 2. Enfoque para alcanzar un juicio general de riesgo de sesgo para un resultado específico. (Sterne et al., 2019)

Juicio general de riesgo de sesgo	Criterios
Bajo riesgo de sesgo	Se considera que el estudio tiene bajo riesgo de sesgo para todos los dominios para este resultado.
Algunas preocupaciones	Se considera que el estudio plantea algunas preocupaciones en al menos un dominio para este resultado, pero no tiene un alto riesgo de sesgo para ningún dominio.
Alto riesgo de sesgo	Se considera que el estudio tiene alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado, o se considera que el estudio tiene algunas preocupaciones para múltiples dominios en una forma que reduce sustancialmente la confianza en el resultado.

21. Revisión Sistemática

Las revisiones sistemáticas son análisis organizados y estructurados de la información disponible que se enfocan en responder preguntas específicas relacionadas con temas clínicos. Al estar compuestas por múltiples artículos y fuentes de información, estas revisiones representan el nivel más alto de evidencia en la jerarquía. (Moreno et al., 2018) Es un tipo de investigación científica que tiene como objetivo sintetizar y analizar de manera rigurosa y sistemática todas las evidencias disponibles sobre un tema específico en la literatura científica. Esta metodología es ampliamente utilizada en la investigación académica y tiene como objetivo responder a preguntas específicas mediante la recopilación, evaluación y síntesis de estudios relevantes y pertinentes. (*Revisión Sistemática versus Revisión Narrativa.*, n.d.)

Los pasos clave involucrados en una revisión sistemática incluyen:

- **Definición de la pregunta de investigación:** Se formula una pregunta clara y específica que guiará el proceso de revisión.
- **Búsqueda exhaustiva de la literatura:** Se realiza una búsqueda sistemática y detallada en diversas bases de datos científicas para identificar todos los estudios relevantes que aborden la pregunta de investigación.
- **Selección de estudios:** Se aplican criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios más relevantes y adecuados para la revisión.
- **Evaluación de la calidad metodológica:** Se evalúa la calidad de los estudios seleccionados para asegurar que sean confiables y válidos.
- **Extracción de datos:** Se extraen y resumen los datos relevantes de cada estudio seleccionado.
- **Análisis y síntesis de datos:** Se realizan análisis estadísticos o cualitativos para integrar y resumir los resultados de los estudios incluidos.
- **Conclusiones:** Se elaboran conclusiones basadas en la síntesis de los datos disponibles y se responden a la pregunta de investigación.

La revisión sistemática tiene como objetivo proporcionar una visión general imparcial y completa del estado actual del conocimiento sobre un tema en particular, permitiendo identificar patrones, contradicciones o lagunas en la evidencia existente. Al ser un enfoque estructurado y transparente, las revisiones sistemáticas son consideradas una fuente de evidencia confiable y útil para informar decisiones en áreas de la investigación, la política y la práctica clínica. (Moreno et al., 2018; Revisión Sistemática versus Revisión Narrativa., 2006.)

22. Revisión sistemática rápida de intervenciones

Una revisión sistemática rápida de la literatura, también conocida como revisión rápida o revisión acelerada, es una versión más ágil y limitada de una revisión sistemática convencional. Su principal objetivo es proporcionar una visión general preliminar y rápida de la literatura científica disponible sobre un tema específico, pero sin seguir todos los pasos exhaustivos de una revisión sistemática completa. (Guirao Goris, 2015)

A diferencia de una revisión sistemática completa, que puede llevar meses o incluso años para completarse debido a su naturaleza exhaustiva y rigurosa, una revisión sistemática rápida se lleva a cabo en un plazo de tiempo más corto y utiliza métodos más simplificados. Aunque es menos rigurosa que una revisión completa, puede ser útil para obtener una visión general preliminar de la evidencia disponible antes de realizar investigaciones más extensas o para abordar preguntas más urgentes en el campo científico. (Guirao Goris, 2015; Moreno et al., 2018)

Una revisión sistemática rápida puede presentar algunas limitaciones, como la posibilidad de omitir estudios relevantes o no evaluar completamente la calidad metodológica de los mismos. Por lo tanto, la literatura recomienda que los resultados de una revisión rápida sean interpretados con cautela y, si es necesario, complementados con una revisión sistemática completa en el futuro. (Crisol-Moya et al., 2020)

23. Alcance de las revisiones Sistemáticas

El alcance de una revisión sistemática depende de la pregunta de investigación que se desea responder y de los objetivos establecidos al inicio del proceso. En general, una revisión sistemática tiene como objetivo recopilar, sintetizar y analizar toda la evidencia relevante y disponible sobre un tema específico para responder a una pregunta clínica o de investigación.(Aguilera Eguía, 2014)

El alcance de una revisión sistemática puede variar en términos de:

- **Tema de investigación:** La revisión puede abarcar una amplia variedad de temas, desde cuestiones médicas y de salud hasta aspectos sociales, económicos o ambientales, dependiendo de la naturaleza de la pregunta de investigación.(Aguilera Eguía, 2014; Moreno et al., 2018)
- **Población:** La revisión puede enfocarse en una población específica, como pacientes con una enfermedad particular, personas de cierta edad o grupo demográfico, etc.
- **Intervenciones o exposiciones:** Se puede considerar una o varias intervenciones, tratamientos o exposiciones para comparar su eficacia o efectividad.(Guirao Goris, 2015)
- **Tipo de estudios incluidos:** La revisión puede abarcar estudios de diferentes diseños, como ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, estudios cualitativos, etc.(Moreno et al., 2018)
- **Rango temporal:** El período de tiempo durante el cual se buscan y seleccionan los estudios puede variar según la disponibilidad de la evidencia. (Guirao Goris, 2015)
- **Idiomas y fuentes de búsqueda:** El alcance puede incluir estudios en uno o varios idiomas, y las fuentes de búsqueda pueden abarcar bases de datos específicas, literatura gris, publicaciones no indexadas, etc. (Aguilera Eguía, 2014)

24. Medición de la Calidad de las Revisiones sistemáticas

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se realiza utilizando herramientas específicas diseñadas para este propósito. Una de las herramientas más comúnmente utilizadas es AMSTAR (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews),

El AMSTAR es una herramienta específicamente diseñada para la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas. Su objetivo es analizar la calidad de las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados, utilizando 16 criterios que abarcan aspectos como la selección de estudios, la calidad de los estudios incluidos y la síntesis de los resultados. Esta herramienta proporciona una estructura y un marco para evaluar de manera sistemática la calidad de las revisiones sistemáticas y asegurar la fiabilidad y validez de los resultados obtenidos. (Shea et al., 2007, 2017)

Cada paso en la realización de una revisión sistemática y metaanálisis es crucial, pero se han identificado siete dominios que pueden tener un impacto crítico en la validez de la revisión y sus conclusiones. Dos de estos dominios se centran en el riesgo de sesgo, es decir, si se ha evaluado adecuadamente y cómo puede influir en los resultados de la revisión. A continuación, se mencionan los dominios críticos:(Shea et al., 2007, 2017)

- Registro del protocolo antes del inicio de la revisión (ítem 2)
- Suficiencia de la búsqueda bibliográfica (ítem 4)
- Justificación para excluir estudios individuales (ítem 7)
- Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión (ítem 9)
- Adecuación de los métodos de metaanálisis (ítem 11)
- Consideración del riesgo de sesgo al interpretar los resultados de la revisión (ítem 13)
- Evaluación de la presencia y el impacto probable de sesgo de publicación (ítem 15)

Los resultados de AMSTAR 2 se interpretan de la siguiente manera:

- **Alto:** Sin debilidades o una debilidad no crítica: la revisión sistemática proporcionó un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios disponibles que abordan la pregunta de interés.
- **Moderado:** Más de una debilidad no crítica*: la revisión sistemática tuvo más de una debilidad, pero no presentó fallas críticas. Pudo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles que se incluyeron en la revisión.
- **Bajo:** Una falla crítica con o sin debilidades no críticas: la revisión tuvo una falla crítica y es posible que no proporcionara un resumen preciso y completo de los estudios disponibles que abordan la pregunta de interés.
- **Críticamente bajo:** Más de una falla crítica con o sin debilidades no críticas: la revisión tuvo más de una falla crítica y no se debió confiar en ella para proporcionar un resumen preciso y completo de los estudios disponibles. (Shea et al., 2017)

*Múltiples debilidades no críticas pueden disminuir la confianza en la revisión y puede ser apropiado reducir la confianza general de la evaluación de moderada a baja. (Shea et al., 2007)

Algunas acciones que se consideraron si un estudio tuvo como calificación críticamente bajo fueron:

- Verificación de la calidad de los estudios primarios: Si la revisión sistemática incluyó estudios primarios, se evaluó la calidad de esos estudios de manera individual. Si los estudios primarios también presentaron deficiencias importantes en su metodología, los resultados de la revisión podrían haber sido menos confiables.
- Realización de una búsqueda adicional: Si la revisión sistemática de baja calidad no proporcionó una base sólida de evidencia, se llevó a cabo una búsqueda adicional de revisiones sistemáticas de mayor calidad o estudios primarios

relevantes. Esto permitió obtener una visión más completa y confiable del tema en cuestión.

- Consulta con expertos en el campo: Se recomendó buscar la opinión de expertos en el área temática de la revisión para obtener una perspectiva más informada sobre la validez y relevancia de los resultados presentados.
- Consideración de realizar una nueva revisión sistemática: Si la calidad de la revisión sistemática fue críticamente baja y no se encontraron revisiones de mayor calidad disponibles, se consideró necesario realizar una nueva revisión sistemática utilizando métodos rigurosos y transparentes. (Shea et al., 2007)

25. Pregunta PICO

La pregunta PICO es un acrónimo que se utiliza para estructurar y formular preguntas de investigación clínicas o en el ámbito de la salud. Esta técnica es ampliamente utilizada en la medicina basada en la evidencia y en las revisiones sistemáticas. (José María Carrión-Pérez et al., n.d.)PICO representa los siguientes elementos:

- **P: Paciente o problema:** Se refiere a la descripción específica del paciente o población en estudio, incluyendo características relevantes como edad, sexo, condición médica, etc. También puede ser una descripción del problema de salud que se quiere abordar. (Moreno et al., 2018)
- **I: Intervención o exposición:** Indica la intervención o tratamiento que se está considerando para el paciente o población en estudio. También puede referirse a la exposición o factor de interés en el contexto de la investigación. (Mamédio et al., n.d.; Moreno et al., 2018)
- **C: Comparación:** En algunas preguntas, puede ser relevante incluir una comparación entre diferentes intervenciones o tratamientos. En otros casos, no se requiere una comparación explícita. (Moreno et al., 2018)
- **O: Resultado:** Especifica el resultado o resultado de interés que se desea evaluar. Puede ser un desenlace clínico, una mejora en la calidad de vida, una reducción en la mortalidad, entre otros. (Moreno et al., 2018)

26. Búsqueda de los estudios

La búsqueda en bases de datos debe basarse en los criterios de elegibilidad definidos mediante el enfoque PICO y el tipo de estudios a incluir. Se debe planificar y explicitar la estrategia de búsqueda con el fin de encontrar artículos relevantes para la pregunta clínica. Se recomienda el uso de términos múltiples para abordar el mismo tema y aprovechar herramientas como los términos MeSH o Emtree en bases de datos como MEDLINE o EMBASE. La búsqueda debe realizarse por al menos dos participantes independientes para asegurar objetividad y minimizar sesgos. Los resultados deben presentarse claramente y se debe buscar información en diversas fuentes, como literatura gris y consultando expertos en el área. (Moreno et al., 2018)

27. Criterios de selección de los estudios.

La selección de los artículos se inicia con la revisión de resúmenes y títulos para identificar aquellos potencialmente relevantes. Cualquier discrepancia entre los participantes se debe resolver mediante consenso o con la ayuda de otro revisor. Luego, los artículos seleccionados se analizan en su totalidad y se aplican criterios de inclusión para obtener aquellos que respondan adecuadamente a la pregunta clínica. Es útil utilizar diagramas de flujo para mostrar el proceso de selección, desde el número inicial de artículos potencialmente elegibles hasta los finalmente incluidos, indicando las razones de exclusión de los trabajos no considerados. (Moreno et al., 2018)

Ilustración 3. Ejemplo de diagrama de selección de artículos. (Duarte et al., 2018.-b)



28. Extracción de datos.

Después de completar la selección de los artículos, es esencial recopilar toda la información pertinente para abordar la pregunta de investigación. Esto implica obtener detalles sobre el diseño del estudio, la cantidad y características de los participantes, la intervención aplicada, los resultados medidos y las fuentes de financiamiento, entre otros aspectos cruciales. La recopilación de estos datos se lleva a cabo mediante un formulario de recolección de datos. Además, se realiza una evaluación del riesgo de sesgo en los artículos seleccionados, ya que la validez de las conclusiones de la revisión sistemática dependerá directamente de la solidez de los estudios primarios que la integran. (Duarte et al., 2018.-b)

29. Datos para extraer.

Después de completar la selección de los estudios incluidos en una revisión sistemática de la literatura, es necesario extraer una serie de datos clave de cada estudio seleccionado. Estos datos son fundamentales para analizar y sintetizar la evidencia de manera adecuada. (Moreno et al., 2018) Los datos que se deben extraer generalmente incluyen:

Tabla 3. Datos para extraer de los estudios. (Duarte et al., n.d.-b)

1. Características del estudio:
Título del estudio.
Autores y afiliaciones.
Año de publicación.
Tipo de estudio (por ejemplo, ensayo clínico aleatorizado, estudio observacional, revisión sistemática, etc.).
2. Población del estudio:
Tamaño de la muestra.
Características demográficas de los participantes (edad, sexo, etc.).
Criterios de inclusión y exclusión.
3. Intervención y comparación (si corresponde):
Descripción detallada de la intervención o tratamiento.
Descripción de la intervención o tratamiento de comparación (si existe).
Dosis, duración y frecuencia de la intervención.
4. Desenlaces (Outcomes):
Descripción de los resultados medidos en el estudio.
Datos numéricos (por ejemplo, tasas de éxito, tasas de complicaciones, puntuaciones de escalas, etc.) para cada resultado.
5. Resultados y conclusiones del estudio:
Hallazgos principales del estudio.
Conclusiones de los autores o investigadores.
6. Métodos y diseño del estudio:
Detalles sobre el diseño del estudio (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, etc.).

Métodos de recopilación de datos.
Métodos de análisis estadístico.
7. Financiamiento y conflictos de interés:
Fuente de financiamiento del estudio.
Declaraciones de conflictos de interés por parte de los autores.

Es importante asegurarse de que la extracción de datos sea realizada por al menos dos revisores independientes para garantizar la precisión y evitar sesgos. También se debe utilizar un formulario de recolección de datos estandarizado y detallado para facilitar el proceso y asegurar la coherencia en la extracción de información de todos los estudios incluidos en la revisión sistemática.(Moreno et al., 2018)

30. Resumen de la Información desde el punto de vista descriptivo.

Desde el punto de vista descriptivo, la información se resume de manera narrativa y cualitativa, lo que implica describir y resaltar los hallazgos clave de cada estudio incluido en la revisión sistemática. Esto puede involucrar la síntesis de los resultados, conclusiones y características importantes de los estudios de manera clara y concisa. En general, se busca presentar una visión general de los diferentes estudios, destacando sus similitudes y diferencias en términos de población, intervenciones, comparaciones, resultados y conclusiones.(Arias & Molina, 2016.-a)

La descripción descriptiva de los estudios implica presentar un resumen detallado de sus características mediante el uso de tablas o diagramas. Estos elementos permiten mostrar aspectos importantes como el diseño del estudio, el tamaño de la muestra y las características de la población estudiada. Además, se destaca un resumen de los resultados clave, enfatizando los hallazgos más relevantes y significativos relacionados

con la pregunta de investigación. Para ello, se utilizan frases o párrafos breves que brinden una comprensión clara de los resultados. Asimismo, se realiza una evaluación de la calidad metodológica, señalando tanto las fortalezas como las limitaciones en el diseño y ejecución de los estudios incluidos en la revisión. Esta evaluación resumida contribuye a una comprensión más sólida de la validez y fiabilidad de la evidencia obtenida. (Aguilera Eguía, 2014)

31. Agrupación de la Información de manera cuantitativa.

Desde el punto de vista cuantitativo, la información se agrupa y analiza utilizando métodos estadísticos para obtener un resumen numérico de los resultados de los estudios incluidos. Esto implica realizar un metaanálisis cuando es apropiado, que es una técnica estadística que combina los resultados de múltiples estudios para estimar un efecto general o una medida de resumen. (Guirao Goris, 2015)

En el metaanálisis, los datos cuantitativos de cada estudio se combinan para obtener una medida global del efecto. Por ejemplo, si los estudios miden la eficacia de un tratamiento, el metaanálisis proporcionará una estimación del efecto promedio del tratamiento en la población estudiada. (Aguilera Eguía, 2014; Guirao Goris, 2015)

En resumen, el enfoque descriptivo se centra en narrar y resumir los hallazgos de los estudios, mientras que el enfoque cuantitativo se basa en el análisis estadístico para obtener medidas numéricas de resumen y estimar efectos generales. Ambos enfoques son complementarios y contribuyen a una revisión sistemática completa y significativa. (Aguilera Eguía, 2014)

32. Metaanálisis.

Los resultados de cada estudio analizado pueden ser comparados y resumidos mediante el uso de análisis estadísticos. En las revisiones sistemáticas, el método más comúnmente utilizado es el metaanálisis, el cual implica realizar un análisis estadístico de los resultados de estudios independientes con el propósito de obtener un estimador único del efecto de la intervención estudiada. Sin embargo, la decisión de llevar a cabo un metaanálisis debe ser evaluada en cada caso, considerando la calidad y tipo de datos recopilados durante la revisión, ya que no siempre es apropiado o conveniente realizarlo. El objetivo principal de la revisión sistemática es proporcionar una herramienta práctica para la toma de decisiones clínicas, por lo que la presentación de los resultados es de vital importancia para su utilidad. Los resultados del metaanálisis son representados en un forest plot (o diagrama de bosque), donde se pueden observar de manera típica. (Moreno et al., 2018)

33. Métodos estadísticos para agrupar datos.

Existen varios métodos estadísticos que se utilizan para agrupar los datos en un metaanálisis, dependiendo de la naturaleza de los datos y los objetivos de la revisión sistemática. (Introducción al Meta-Análisis Tradicional, 2014) Algunos de los métodos más comunes son:

- **Metaanálisis de efectos fijos:** En este enfoque, se asume que los estudios incluidos en el metaanálisis miden el mismo efecto verdadero y que las diferencias observadas entre los estudios se deben solo a variabilidad aleatoria. Se utiliza el método ponderado de los mínimos cuadrados para combinar los resultados de los estudios y se da mayor peso a los estudios con mayor tamaño de muestra. (Introducción al Meta-Análisis Tradicional, 2014)
- **Metaanálisis de efectos aleatorios:** En este enfoque, se asume que los estudios incluidos en el metaanálisis miden diferentes efectos verdaderos debido a variabilidad tanto aleatoria como sistemática. Se utiliza el método ponderado de los mínimos cuadrados, pero se incorpora una componente adicional de variabilidad para tener en cuenta las diferencias entre los estudios. (Introducción al Meta-Análisis Tradicional, 2014)

- **Modelo de efectos mixtos:** Este método combina los enfoques de efectos fijos y efectos aleatorios, permitiendo que algunos estudios compartan un efecto común (efecto fijo) mientras que otros tienen efectos únicos (efectos aleatorios). Esto es útil cuando hay heterogeneidad entre los estudios, pero también se considera que algunos estudios miden el mismo efecto. (Introducción al Meta-Análisis Tradicional, 2014)
- **Metaanálisis de datos individuales:** En lugar de resumir los resultados reportados en los estudios, el metaanálisis de datos individuales utiliza los datos de cada participante de los estudios incluidos para realizar el análisis estadístico. Esto permite un mayor control de la variabilidad y una mayor precisión en las estimaciones de efecto. (Revisión Sistemática y Metaanálisis., 2009.)
- **Análisis de subgrupos:** En ocasiones, se puede realizar un análisis de subgrupos para examinar si los efectos de la intervención varían según características específicas de los participantes o el diseño del estudio. Esto puede ayudar a identificar factores que influyen en los resultados y a comprender mejor la heterogeneidad entre los estudios. (Introducción al Meta-Análisis Tradicional, 2014)

Es importante seleccionar el método estadístico adecuado según la naturaleza de los datos y las características de los estudios incluidos en el metaanálisis. Además, es fundamental considerar la heterogeneidad entre los estudios y realizar pruebas de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados. Un análisis adecuado y riguroso garantiza la validez y la utilidad de los resultados obtenidos en la revisión sistemática y el metaanálisis. (Introducción al Meta-Análisis Tradicional, 2014; Revisión sistemática y Metaanálisis., 2009.)

34. Forest plot.

De acuerdo con la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), es necesario proporcionar un resumen de los resultados de cada estudio individual, incluyendo los datos de cada grupo de intervención analizado, así como los estimadores calculados y sus intervalos de confianza. Estos datos son fundamentales para realizar la síntesis de todos los estudios en el metaanálisis, así como para determinar la homogeneidad de los resultados. (Arias & Molina, 2016.-a)

Usualmente, esto se representa gráficamente mediante un diagrama llamado Forest Plot (Diagrama de Bosque de Efectos). Este diagrama se asemeja a un bosque donde cada árbol representa un estudio primario del metaanálisis y resume los resultados relevantes de la síntesis cuantitativa. Cada estudio se muestra como un cuadro cuyo tamaño refleja su contribución al resultado global. Además, el cuadro se encuentra dentro de un segmento que muestra los límites de su intervalo de confianza. Si estos límites no cruzan el valor cero (o valor nulo) en la escala de resultados, entonces el resultado se considera estadísticamente significativo. (Arias & Molina, 2016.-a)

La Cochrane collaboration sugiere estructurar el Forest plot en cinco columnas. En la columna 1 se listan los estudios primarios o los grupos o subgrupos de pacientes incluidos en el metaanálisis. Habitualmente se representa por un identificador compuesto por el nombre del primer autor y la fecha de publicación. En la columna 2, se presentan los resultados de las medidas de efecto de cada estudio tal como los han informado sus respectivos autores. (Arias & Molina, 2016.-a)

La columna 3 muestra el forest plot, que es la representación gráfica. En este gráfico, se representan las medidas de efecto de cada estudio a ambos lados de la línea de efecto nulo, que es el valor cero para diferencias de medias o proporciones, y el valor uno para odds ratio, riesgos relativos, hazard ratio, entre otros. (Arias & Molina, 2016.-a)

Los intervalos de confianza que se muestran en el forest plot indican la precisión de los estudios y señalan cuáles son estadísticamente significativos. Aquellos cuyos intervalos no cruzan la línea de efecto nulo son considerados estadísticamente significativos. No obstante, es importante tener en cuenta que incluso si cruzan la línea de efecto nulo y no son estadísticamente significativos, los límites del intervalo pueden ofrecer información relevante sobre la importancia clínica de los resultados de cada estudio. (Arias & Molina, 2016.-a)

35. Certeza en la evidencia.

El enfoque GRADE considera que los ensayos clínicos aleatorios son la fuente de evidencia más confiable para evaluar la efectividad de las intervenciones. Sin embargo, la certeza en la evidencia generada a partir de estos ensayos puede verse afectada por varios aspectos.(Duarte et al., 2018.) Que se nombran a continuación:

- Limitaciones en el diseño que pueden llevar a un alto riesgo de sesgo en los resultados.
- Inconsistencia en los resultados de los estudios, lo que indica diferencias significativas y heterogeneidad entre ellos.
- Existencia de evidencia indirecta, donde la pregunta abordada en la evaluación es diferente a la que se encuentra disponible en los estudios en términos de población, intervención, comparador o desenlace evaluado.
- Imprecisión en los resultados debido a que los estudios incluyen un número limitado de pacientes y eventos, lo que resulta en estimaciones poco precisas y amplios intervalos de confianza alrededor del efecto estimado.
- Posible sesgo de publicación, donde la estimación del efecto puede estar sistemáticamente sesgada debido a la publicación selectiva de estudios.

Cuando alguno o varios de estos aspectos están presentes, la "certeza" en la evidencia para el desenlace evaluado se considera baja. En otras palabras, la confianza en los resultados es limitada debido a estas potenciales limitaciones o problemas en los estudios analizados. (Duarte et al., 2018.)

36. GRADE.

El enfoque GRADE es un sistema utilizado para evaluar la calidad del conjunto de evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de datos, incluyendo evaluaciones de tecnologías en salud y guías de práctica clínica. Esta metodología proporciona un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar resúmenes de la evidencia, así como para formular recomendaciones en el ámbito de la salud. El enfoque GRADE puede ser aplicado en la elaboración de guías de práctica clínica y otras recomendaciones relacionadas con la salud pública, sistemas y políticas, así como decisiones de cobertura en el ámbito de la salud. (Aguayo-Albasini et al., 2014)

El enfoque GRADE está específicamente desarrollado para revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica que analizan diferentes estrategias o intervenciones de manejo. Estas estrategias pueden incluir opciones como la no intervención o los mejores estándares de manejo existentes, así como diversas comparaciones entre ellas. GRADE ha sido aplicado a una amplia variedad de preguntas clínicas, abarcando áreas como diagnóstico, tamizaje, prevención y tratamiento. (Aguayo-Albasini et al., 2014; Neumann et al., 2014)

3.36.1 Niveles de evidencia.

GRADE define la calidad de la evidencia como el nivel de confianza que se tiene en la estimación de un efecto para hacer una recomendación. Para cada resultado clave, se realiza una evaluación independiente, lo que significa que una misma comparación de una intervención terapéutica o preventiva puede recibir diferentes niveles de calidad de evidencia. El sistema GRADE clasifica la calidad en cuatro categorías: alta, moderada, baja y muy baja, cada una de las cuales tiene su propio significado. (Neumann et al., 2014)

Inicialmente, GRADE considera que los estudios experimentales, como los ensayos clínicos aleatorizados, son de alta calidad, mientras que los estudios observacionales, como casos y controles o cohortes, son de baja calidad. Sin embargo, para refinar la calidad de la evidencia, el sistema tiene en cuenta una serie de aspectos que pueden aumentar o disminuir el nivel de calidad asignado inicialmente:

Aspectos que disminuyen la calidad:

- Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio (riesgo de sesgo), como una aleatorización insuficiente o incorrecta, falta de enmascaramiento, pérdidas importantes en el seguimiento, análisis sin intención de tratar y ensayos interrumpidos prematuramente.
- Inconsistencia de los resultados, que se refiere a la amplia variabilidad o heterogeneidad inexplicada entre los estudios, especialmente si algunos muestran beneficios sustanciales y otros ningún efecto o incluso efectos perjudiciales.
- Incertidumbre sobre la evidencia directa, que ocurre cuando existen diferencias en la población estudiada, la intervención, la comparación o los resultados.
- Imprecisión, que se da cuando los intervalos de confianza son amplios debido a muestras pequeñas o pocos eventos.
- Sesgo de publicación o notificación, que surge cuando existe una alta probabilidad de que estudios no reportados, especialmente aquellos que no muestran efectos, o que no se incluyan todas las variables de resultado relevantes.

Estos factores se toman en cuenta para determinar la calidad de la evidencia y proporcionar una evaluación más precisa y confiable en las recomendaciones clínicas.(Neumann et al., 2014)

Factores que aumentan la calidad:

- **Fuerte asociación:** Se refiere a hallazgos de efectos relativos RR (Riesgo Relativo) mayores a 2 o menores a 0,5 en estudios observacionales que no presentan factores de confusión.
- **Muy fuerte asociación:** Indica hallazgos de efectos relativos RR mayores a 5 o menores a 0,2 basados en estudios sin problemas de sesgo o imprecisión.
- **Existencia de gradiente dosis-respuesta:** Se presenta cuando hay evidencia de una relación proporcional entre la exposición a una intervención y la magnitud del efecto observado.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado: Esto se refiere a la capacidad de descartar o controlar adecuadamente cualquier posible factor que podría haber afectado los resultados del estudio y, por lo tanto, aumenta la confianza en la asociación encontrada.

Estos factores se consideran para mejorar el nivel de calidad de la evidencia y aumentar la certeza en las recomendaciones formuladas. Si los estudios presentan una fuerte o muy fuerte asociación, un gradiente dosis-respuesta claro y una correcta consideración de posibles factores de confusión o sesgos, la calidad de la evidencia puede ser elevada, lo que fortalece las conclusiones y las recomendaciones clínicas. (Neumann et al., 2014)

Tabla 4. Niveles de certeza de GRADE (Neumann et al., 2014)

Nivel	definición Actual	Concepto Anterior
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.	La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios.

Nivel	definición Actual	Concepto Anterior
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.	Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto.
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.	Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.
Muy Bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.	Cualquier estimación es muy incierta.

4. Materiales y métodos

1. Metodología

Se utilizó la metodología general de las revisiones sistemáticas rápidas, adaptándola a las revisiones sistemáticas de intervenciones de Cochrane (Garritty et al., 2021). En situaciones donde no se encontraron revisiones sistemáticas de intervenciones, se tomaron en cuenta los ensayos controlados aleatorizados.

2. Diseño General

Se llevó a cabo una revisión sistemática rápida de intervenciones en la literatura, dividida en dos fases:

En la fase 1, se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura. Posteriormente, en la fase 2, se llevó a cabo la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados. Este enfoque se adoptó para asegurar que la información más actualizada estuviera disponible al inicio de la fase 1, abordando así las diferentes opciones de tratamiento y respondiendo a la pregunta de investigación de la revisión.

Según el protocolo predefinido, si la fase 1 no proporcionaba resultados suficientes, se activaba la fase 2. Esta última fase involucró la revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluando la efectividad y seguridad de los tratamientos en relación con eventos adversos serios frecuentes. Además, se analizaron diversas cohortes para evaluar eventos adversos serios no frecuentes, brindando información precisa sobre su incidencia en la población de estudio.

4.2.1 Fase 1

En esta etapa, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento que se describen a continuación:

1. Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia de supresión hormonal comparada con no tratamiento coadyuvante.
2. Evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo comparada con no tratamiento coadyuvante.
3. Evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo en dosis bajas comparado con dosis altas.

El objetivo de esta fase fue mapear dos o más revisiones sistemáticas que abordaran diferentes tratamientos para una misma condición o subgrupo de población, con el fin de analizar los beneficios y posibles daños asociados a cada uno.

4.2.1.1 Estrategia de Búsqueda

Para identificar revisiones sistemáticas relevantes, se realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura. En este proceso, se emplearon términos MeSH (Medical Subject Headings), DEC's (Descriptores en Ciencias de la Salud) y términos libres en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.

La búsqueda se realizó en artículos publicados desde el año 2018 hasta abril de 2023, con el objetivo de incluir la evidencia más actualizada en el campo de estudio. Se utilizaron los términos y combinaciones de palabras clave pertinentes relacionados con el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides y las opciones terapéuticas mencionadas en la fase 1, como el tratamiento con yodo radioactivo y la terapia de suplencia hormonal y las diferentes dosis.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda (con su correspondiente término en inglés):

- a. Neoplasias tiroideas.
- b. Carcino.
- c. cáncer.
- d. maligno.
- e. tumor.
- f. microcarcinoma.
- g. adenocarcinoma.
- h. Distinguido.
- i. papillar follicul.
- j. neoplasma.
- k. radioterapia.
- l. radiotherapy dosaje.
- m. Radioisótopo de yodo.
- n. radioyodo.
- o. Iodi.
- p. Isótopo.
- q. 131 o 131-L o L-131.
- r. Ablación del remanente.
- s. Ablación o tratamiento o terapia o procedimiento médico o intervención.
- t. RRA de la RAI.
- u. Tirotropina o tirotropina o tirotropina o tirotropina o tirotrópica.
- v. Estimulante de la tiroides.
- w. hormona.
- x. TSH.
- y. suprimir o bajar.
- z. Tiroxina.
- aa. Tetrayodotironina.
- bb. levotiroxina.
- cc. Tiroxina.
- dd. T4.
- ee. LT4.
- ff. Eltroxin.
- gg. Triyodotironina
- hh. Triyodotironina
- ii. Tertroxina.
- jj. Natural o desecado o extracto o preparación.
- kk. porcino o porcino.
- ll. Tiroides.
- mm. Armadura.

- nn. Meta-Análisis.
- oo. Tema o Meta-Análisis.
- pp. sistemático.
- qq. Revisión o descripción general.

4.2.1.2 Criterios de Inclusión

Se seleccionaron los estudios por:

Tipo de diseño epidemiológico: Revisiones sistemáticas de Intervenciones (RSI) y en caso de no encontrar RSI, se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECAs).

Idioma: Se realizó la búsqueda de la literatura más actualizada en idioma inglés, español y portugués.

Tipos de participantes: Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía con las siguientes características:

- Ausencia de enfermedad macroscópica residual o a distancia: Esto significa que no debe haber evidencia clínica o radiológica de tumor residual después de la tiroidectomía.
- Ausencia de rasgos patológicos adversos: Esto se refiere a la ausencia de características patológicas agresivas o de alto riesgo en el informe del examen histológico, como invasión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos, angioinvasión o margen quirúrgico comprometido.

Tipos de intervenciones: Ablación con yodo terapia. Yodoterapia dosis altas y bajas. Adyuvancia con levotiroxina.

Criterios de exclusión: Sujetos sometidos a yodoterapia radioactiva en los que no se presente la información de manera separada para el grupo de pacientes antes mencionado.

El proceso de búsqueda se llevó a cabo siguiendo los principios de la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados) para definir los criterios de inclusión y exclusión de los estudios seleccionados. Se aplicaron filtros adicionales, como el idioma y

el tipo de estudio, para asegurar la relevancia y la calidad de la evidencia obtenida. Se describen a continuación los criterios de inclusión específicos:

4.2.1.3Desenlaces

De efectividad: Tiempo de sobrevida global (Críticos). Tiempo libre de recaída, calidad de vida (importante).

De seguridad: Eventos adversos serios (Critico). Eventos adversos no serios (Relevante).

4.2.1.4Selección de las Revisiones Sistemáticas

Una vez completada la búsqueda, todas las citas identificadas se cargaron y cotejaron utilizando la plataforma web gratuita Rayyan. Esta herramienta había sido diseñada específicamente para facilitar la revisión sistemática y la síntesis de la literatura científica. Rayyan permitió importar, organizar y analizar de manera eficiente la información relevante de los estudios científicos obtenidos. Durante este proceso, se eliminaron los duplicados para evitar la inclusión de información repetida.

Posteriormente, se llevó a cabo una clasificación en la cual dos revisores independientes evaluaron los títulos y los resúmenes de los estudios identificados, utilizando los criterios de inclusión predefinidos para la revisión. Aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección fueron seleccionados y se descargaron en formato de texto completo para una evaluación más detallada. Este enfoque de revisión por pares aseguró la objetividad y la consistencia en el proceso de selección de estudios, minimizando el sesgo potencial y maximizando la calidad de la evidencia incluida en la revisión sistemática.

Cualquier desacuerdo que surgió entre los revisores durante cada etapa del proceso de selección de estudios fue resuelto mediante discusión y, en caso necesario, se contó con la opinión de un revisor adicional para llegar a un consenso. Los resultados de la búsqueda

y el proceso de inclusión de estudios se reportaron de manera exhaustiva en la revisión sistemática final y se presentaron siguiendo las directrices de PRISMA (Higgins et al., 2019; Page et al., 2021)

En el caso de que existieran múltiples revisiones sistemáticas disponibles para la misma comparación, se consideraron diversos factores para seleccionar la revisión que sería incluida en la revisión sistemática en curso. Estos factores podían incluir la calidad metodológica de las revisiones, la relevancia y la exhaustividad de la búsqueda, la inclusión de estudios de mayor calidad y la presentación clara de los resultados. La selección de la revisión adecuada garantizó la obtención de la mejor evidencia disponible para responder a las preguntas de investigación planteadas en la revisión sistemática. Adicionalmente, se aplicó la herramienta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR 2).

Se dio preferencia a la revisión sistemática con la calidad metodológica más alta. Como método complementario, se revisó la fecha de publicación de las revisiones sistemáticas disponibles para elegir la más actualizada que incluyera los Ensayos controlados aleatorizados más recientes. El proceso de selección de los estudios se informó con el Flujograma sugerido en la herramienta PRISMA (Higgins et al., 2019)

4.2.1.5 Extracción de Datos

Los datos extraídos de las revisiones sistemáticas se obtuvieron de diversas fuentes, abarcando aspectos como la metodología empleada, el tipo de revisión sistemática de intervenciones (como comparaciones directas o metaanálisis en red), la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios primarios, el tipo de agrupamiento de los resultados (ya sea narrativo o mediante un estimador agrupado) y las razones que respaldan estas decisiones.

Además, se consideraron distintos tipos de estimadores presentados, tanto relativos (RR, OR, HR) como de efecto absoluto, como la reducción absoluta del riesgo (NNT) o el

aumento absoluto del riesgo (NND). Asimismo, se evaluó la certeza de la evidencia utilizando la herramienta GRADE.

En relación con la población de estudio, se analizaron factores como edad, sexo, estadio, comorbilidades y tipo de cáncer de tiroides. Respecto a las intervenciones y comparaciones, se examinaron diferentes aspectos, como la dosis, la vía de administración, el número de ciclos y el tiempo de inicio después de la cirugía, tanto para la terapia con yodo como para otros tratamientos.

Adicionalmente, se tuvieron en cuenta las cointervenciones recibidas durante el tratamiento. Toda esta información recopilada a partir de las revisiones sistemáticas fue fundamental para el análisis y la toma de decisiones en el campo del cáncer de tiroides.

En concordancia con las preguntas PICO, los comparadores para el yodo radioactivo fueron el no tratamiento o placebo, y se compararon las dosis altas versus bajas. Para la terapia de supresión con levotiroxina, el comparador fue el no tratamiento.

En los resultados de este estudio, se informó el número de sujetos incluidos asignados a la intervención y al grupo control. Se determinó la unidad de análisis utilizada para evaluar los efectos de las intervenciones. Además, se proporcionaron las estimaciones del efecto en relación con los desenlaces estudiados, que se presentan a continuación:

Sobrevida global:

Número de estudios y sujetos incluidos en este desenlace

Estimador agrupado (IC 95),

Valor I2

Estimador no agrupado (rango)

Certeza en el cuerpo de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja)

Sobrevida libre de enfermedad:

Número de estudios y sujetos incluidos en este desenlace

Estimador agrupado (IC 95),

Valor I2

Estimador no agrupado (rango)

Certeza en el cuerpo de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja)

Eventos adversos serios:

Estimador agrupado (IC 95),

Valor I2

Estimador no agrupado (rango)

Certeza en el cuerpo de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja)

Otros:

Fuente de financiación.

4.2.1.6 Medición de la Calidad de las RS.

Para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas, se utilizó la herramienta AMSTAR 2, diseñada específicamente para este propósito. Esta herramienta tiene como objetivo analizar la calidad de las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados y se compone de 16 criterios que abarcan aspectos como la selección de estudios, la calidad de los estudios incluidos y la síntesis de los resultados. AMSTAR 2 proporciona una estructura y un marco para llevar a cabo una evaluación sistemática y asegurar la fiabilidad y validez de los resultados obtenidos en estas revisiones sistemáticas. (Shea et al., 2007)

4.2.1.7 Síntesis de la información y presentación de los datos

Se hizo la síntesis de la información respondiendo las tres preguntas clínicas mencionadas inicialmente de manera individual.

Se presentó primero el PRISMA y luego se presentaron las características de los estudios incluidos desde el punto de vista del diseño, la población, la intervención. Además, se hizo la caracterización del riesgo de sesgos para los ECAs y de la calidad de la evidencia en las revisiones sistemáticas y posteriormente se presentó la estimación del efecto de la intervención tomando en cuenta la certeza en el cuerpo de la evidencia que soporta las comparaciones a estudiar.

Se realizó un análisis narrativo de las revisiones sistemáticas identificadas siguiendo el siguiente orden:

- **Intervenciones evaluadas:** Se describieron las intervenciones que fueron evaluadas en cada revisión sistemática, especificando los detalles relevantes de cada una.
- **Población:** Se proporcionó información sobre la población de estudio incluida en cada revisión sistemática, como la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad, las comorbilidades y el tipo de cáncer de tiroides, según corresponda.
- **Cantidad de estudios incluidos y tipo:** Se informó el número de estudios incluidos en cada revisión sistemática y se especificó el tipo de diseño de los estudios (por ejemplo, ensayos aleatorizados controlados, estudios observacionales, etc.).
- **Evaluación del riesgo de calidad de la evidencia con AMSTAR 2 (ISPOR):** Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo de cada revisión sistemática utilizando la herramienta AMSTAR 2. Esta evaluación permitió determinar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y su impacto en la validez de los resultados.

- **Evaluación de los efectos:** Se analizaron los efectos encontrados en cada revisión sistemática, utilizando los mismos estimadores utilizados en la revisión sistemática base. Se describieron los resultados relevantes en términos de efecto relativo (RR, OR, HR) y efecto absoluto (reducción absoluta del riesgo, NNT, incremento absoluto del riesgo, NND).

Además, se presentó la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE. Esta evaluación permitió determinar el nivel de confianza en los resultados de las revisiones sistemáticas, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, la consistencia de los resultados, la magnitud del efecto, la precisión de las estimaciones y el sesgo potencial.

Se presentó primero los desenlaces de la efectividad y luego los de seguridad.

Por ejemplo:

Sobrevida global a 5 y 10 años (si estuvo disponible).

Sobrevida libre de enfermedad a la recurrencia local a 5 y 10 años.

Calidad de vida.

Seguridad: Eventos adversos serios y no serios.

Se presentó la siguiente información:

Efecto estimado de la intervención tomando en cuenta el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia según la metodología GRADE en el siguiente formato:

Desenlace, número de estudios incluidos, población incluida, estimador del efecto, I², certeza de la evidencia (Shea et al., 2017).

4.2.2 Fase 2

Se tuvo en cuenta por no haber identificado revisiones sistemáticas relevantes y no abarcar todos los tratamientos pertinentes dentro del alcance de nuestra investigación. Por tanto, se llevó a cabo la fase 2.

4.2.2.1 Estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Esta búsqueda se realizó utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) o términos libres relacionados con nuestra temática de interés. El período de búsqueda comprendió desde el año 2018 hasta abril de 2023.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda (con su correspondiente término en inglés):

- a. Neoplasias tiroideas.
- b. Carcino.
- c. Cáncer
- d. maligno.
- e. tumor.
- f. microcarcinoma.
- g. adenocarcinoma.
- h. Distinguido.
- i. papillar follicul.
- j. neoplasma.
- k. radioterapia.
- l. radiotherapy dosaje.
- m. Radioisótopo de yodo.
- n. radioyodo.
- o. Iodi.
- p. Isótopo.
- q. 131 o 131-L o L-131.
- r. Ablación del remanente.
- s. Ablación o tratamiento o terapia o procedimiento médico o intervención.
- t. RRA de la RAI.
- u. Tirotropina o tirotropina o tirotropina o tirotropina o tirotrópica.
- v. Estimulante de la tiroides.
- w. hormona.
- x. TSH.
- y. suprimir o bajar.
- z. Tiroxina.

- aa.** Tetrayodotironina.
- bb.** levotiroxina.
- cc.** Tiroxina.
- dd.** T4.
- ee.** LT4.
- ff.** Eltroxin.
- gg.** Triyodotironina
- hh.** Triyodotironina
- ii.** Tertroxina.
- jj.** Natural o desecado o extracto o preparación.
- kk.** porcino o porcino.
- ll.** Tiroides.
- mm.** Ensayo Controlado Aleatorizado

El objetivo de esta búsqueda fue identificar ensayos clínicos aleatorizados. Estos ensayos clínicos proporcionaron evidencia adicional sobre los tratamientos relevantes que no fueron abordados de manera adecuada en las revisiones sistemáticas identificadas en la Fase 1. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo de manera rigurosa y sistemática, siguiendo los principios de la metodología de búsqueda de la literatura científica. Se utilizaron los filtros y operadores adecuados para garantizar la precisión y exhaustividad de los resultados.

Una vez completada la búsqueda, se procedió a la selección de los ensayos clínicos aleatorizados relevantes para la investigación, utilizando criterios de inclusión predefinidos. Estos criterios se basaron en la población de estudio, las intervenciones evaluadas y los resultados de interés.

La fase 2 permitió obtener información adicional a partir de ensayos clínicos aleatorizados que complementó la evidencia encontrada en las revisiones sistemáticas de la Fase 1. Esto garantizó una evaluación más completa de los tratamientos relevantes para nuestra investigación y nos permitió obtener conclusiones más sólidas.

4.2.2.2 Criterios de inclusión de los estudios

Los criterios de inclusión en los estudios fueron:

Tipo de diseño epidemiológico: Ensayos controlados aleatorizados (ECAs).

Idioma: Se realizó la búsqueda de la literatura más actualizada en idioma inglés, español y portugués.

Tipos de participantes: Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía con las siguientes características:

- Ausencia de enfermedad macroscópica residual o a distancia: Esto significa que no debe haber evidencia clínica o radiológica de tumor residual después de la tiroidectomía.
- Ausencia de rasgos patológicos adversos: Esto se refiere a la ausencia de características patológicas agresivas o de alto riesgo en el informe del examen histológico, como invasión extra tiroidea, metástasis a ganglios linfáticos, angioinvasión o margen quirúrgico comprometido.

Tipos de intervenciones: Ablación con yodo terapia. Yodoterapia dosis altas y bajas. Adyuvancia con levotiroxina.

Criterios de exclusión: Sujetos sometidos a yodoterapia radioactiva en los que no se presente la información de manera separada para el grupo de pacientes antes mencionado.

4.2.2.3 Selección de los estudios

Una vez completada la búsqueda, todas las citas identificadas fueron revisadas y cargadas en Rayyan, una plataforma web gratuita diseñada específicamente para facilitar la revisión sistemática y la síntesis de la literatura científica. Esta herramienta nos permitió importar, organizar y analizar de manera eficiente la información relevante de los estudios científicos. Después de cargar las citas en Rayyan, se llevó a cabo un proceso de eliminación de duplicados para asegurarnos de que cada estudio fuera considerado solo una vez en nuestra revisión. Este paso era importante para garantizar la integridad y precisión de los resultados.

Posteriormente, dos revisores independientes evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados. Estos revisores aplicaron los criterios de inclusión predefinidos para determinar qué estudios parecían cumplir con los requisitos de selección establecidos para la revisión.

Los estudios que parecían cumplir con los criterios de selección fueron seleccionados para su revisión en texto completo. Estos estudios se descargaron en su formato completo y se sometieron a una revisión más detallada en las etapas posteriores de la revisión sistemática.

Este proceso de selección de estudios permitió identificar y evaluar rigurosamente los estudios relevantes para la revisión sistemática, asegurando que solo se incluyeran aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y eran pertinentes para responder a la pregunta de investigación.

Posteriormente, los documentos completos fueron evaluados en detalle por dos revisores independientes para verificar si cumplían con los criterios de inclusión. Los textos completos que no cumplieron con los criterios de inclusión no se incluyeron en la revisión y se registraron las razones de exclusión, si las hubo.

Cualquier desacuerdo que surgió entre los revisores en cada etapa del proceso de selección fue resuelto mediante discusión o con la ayuda de un revisor adicional. Los resultados de la búsqueda y el proceso de inclusión de estudios fueron informados en su totalidad en la revisión sistemática final y se presentaron en el flujograma PRISMA.

4.2.2.4 Extracción de los datos.

Tipo de ECA: (Explicativo, pragmático, paralelos, cruzados, factoriales)

Cálculo de tamaño de muestra.

Basado en:

Estimador de efecto Utilizado: RR OR, HR

Aprobación comité de ética

Registro protocolo

- Población: edad, sexo, estadio, comorbilidades, tipo de cáncer de tiroides
- Número de sujetos asignados al grupo intervención
- Número de sujetos perdidos en el seguimiento o retiros en el grupo de intervención
- Número de sujetos analizados en el grupo de intervención
- Número de sujetos asignados al grupo control
- Número de sujetos perdidos en el seguimiento o retiros en el grupo de control
- Número de sujetos analizados en el grupo de control

Intervención y comparación (Teniendo en cuenta las tres preguntas de investigación)

Yodo terapia: dosis, vía de admón., número de ciclos, tiempo de inicio después de la cirugía

Tratamiento único o tratamiento complementado con Levotiroxina: dosis vía admón. duración de la terapia, tiempo de inicio después de la cirugía.

Intervenciones recibidas

4.2.2.5 Evaluación del riesgo de sesgos con la herramienta Rob 2.

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizara con el ROB 2 (Risk of Bias 2) esta, es una herramienta utilizada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos controlados aleatorizados (ECA) en revisiones sistemáticas. Fue desarrollada por el Grupo de Revisión

Cochrane para abordar y mejorar la evaluación de la calidad metodológica de los ECA. (Sterne et al., 2019)

4.2.2.6 Síntesis de la información y presentación de los datos.

Se hizo un análisis narrativo de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) identificados con el siguiente orden:

- Cantidad de estudios incluidos y tipo.
- Población.
- Intervenciones evaluadas.
- Evaluación del riesgo de sesgos.
- Evaluación de la medida de los efectos.
- Medida del efecto: se utilizaron las mismas medidas que los estudios originales.
- Se utilizaron los mismos estimadores de los estudios base y se presentaron agrupados con su respectivo intervalo de confianza, si fue relevante la interpretación de los datos agrupados.

Unidad de análisis: La unidad de análisis fueron los pacientes

4.2.2.7 Resultados

- Unidad de análisis
- Número de sujetos con el desenlace: mortalidad
- Tiempo en que se mide la mortalidad
- Mediana de tiempo de mortalidad
- Número de sujetos con recaída
- Tiempo de la recaída
- Mediana de tiempo de la recaída
- Número de sujetos con eventos adversos serios

4.2.2.8 otros aspectos

Fuente de financiación

4.2.3 Qué se planteó si se encontraban tres brazos o más en un estudio.

En el ejercicio no se encontraron estudios con tres o más brazos, se planteó que la unidad de análisis habrían sido los individuos que recibieron el tratamiento.

4.2.4 Manejo de los datos ausentes

En el ejercicio no se hizo manejo de datos ausentes. Sin embargo, habría sido preferible no realizar imputación de datos y habríamos intentado comunicarnos con los autores para obtener los datos faltantes. En aquellos casos donde no se conociera el desenlace de los sujetos, se habrían excluido de forma adecuada del análisis. Sin embargo, debido a ciertas restricciones de tiempo y recursos, no fue posible llevar a cabo la comunicación con los autores y, en consecuencia, los sujetos con datos faltantes no pudieron ser incluidos en el análisis.

4.2.5 Agrupamiento de los datos

Se hizo agrupamiento de los datos cuando tenía sentido, de acuerdo con que la población y la intervención entre los estudios tenían características similares y no había sustancial heterogeneidad entre los resultados. En los casos en los que no tenía sentido el agrupamiento o los niveles de heterogeneidad eran altos o sustanciales, no se hizo agrupamiento y se eliminaron los datos correspondientes.

4.2.6 Evaluación de la heterogeneidad.

Se tenía previsto evaluar desde tres puntos de vista. En primer lugar, se iba a realizar una evaluación visual para verificar si el estimador del efecto tenía la misma dirección y si los intervalos de confianza se traslapaban. En segundo lugar, se iba a utilizar el estimador estadístico I² y se interpretaría de la siguiente manera: 0-40% no importante, 40% a 70% importante y sustancial, mayor de 70%.

Si se identificaba una heterogeneidad no importante, se iba a aplicar el modelo de efectos fijos. En caso de que la heterogeneidad fuera importante, se aplicaría el modelo de efectos aleatorios. Además, si se encontraba una heterogeneidad importante o significativa, se buscaría dar explicación mediante el análisis de subgrupos como "edad, sexo, tipo histológico, marcadores tumorales". Sin embargo, no fue necesario llevar a cabo este proceso ya que no se encontraron varios estudios para realizar el agrupamiento de datos. En tercer lugar, se consideraría que había heterogeneidad cuando el valor de P fuera mayor a 0.1 en la prueba de chi cuadrado. Pero como no se encontraron suficientes estudios para aplicar estos métodos de evaluación, no se presentó el agrupamiento de los datos.

4.2.7 Investigación de la heterogeneidad y análisis de subgrupos

Se tenía previsto realizar un análisis de subgrupos independientemente de la presencia de heterogeneidad. Se iba a evaluar la edad, el sexo, el tipo histológico y los marcadores tumorales en caso de encontrar la información disponible en los estudios. Sin embargo, debido a que no se encontraron varios estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, no fue posible llevar a cabo este análisis de subgrupos.

4.2.8 Evaluación del riesgo de sesgos de reporte

Inicialmente, se tenía previsto aplicar la herramienta del Funnel Plot para estimar el sesgo de estudios con resultados negativos en caso de encontrar más de 10 estudios. Sin embargo, lamentablemente, no fue posible llevar a cabo esta etapa ya que no se

encontraron diez estudios que cumplieran con los criterios de inclusión para realizar el análisis. Por lo tanto, no se pudo aplicar la herramienta del Funnel Plot en esta revisión sistemática.

4.2.9 Análisis de sensibilidad

Inicialmente, se tenía previsto realizar un análisis de sensibilidad para evaluar si las conclusiones de las recomendaciones podían cambiar dependiendo de los tipos de estudios analizados. En este análisis, se evaluaría si las conclusiones serían diferentes al incluir únicamente estudios con bajo riesgo de sesgos, en comparación con la inclusión de estudios con tanto bajo como alto riesgo de sesgo. Sin embargo, debido a limitaciones en la disponibilidad de estudios con bajos riesgos de sesgos, no fue posible llevar a cabo este análisis de sensibilidad en la revisión sistemática.

5. Resultados.

1. Selección de estudios

5.1.1 fase 1.

Se llevó a cabo la búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane Database of Systematic Reviews el 16 de marzo del 2023, lo que arrojó un total de 324 referencias para MEDLINE, 656 para EMBASE y 58 para Cochrane, sumando un total de 1.035 referencias. (Ver Anexo 1. Bitácora de búsquedas) Tras eliminar los duplicados, el número se redujo a 833. Posteriormente, se procedió a la tamización por título y/o resumen, en la cual se excluyeron 810 referencias.

Luego, las 23 referencias restantes fueron revisadas en su totalidad para determinar su inclusión. Entre ellas, se descartó 1 debido a la falta de especificación de la población, 3 por no mencionar el comparador, 5 por no cumplir con el criterio de tiempo (menos de 5 años), y 1 referencia que resultó ser una carta al editor. Además, 5 referencias fueron descartadas por tener una calidad críticamente baja según AMSTAR, mientras que 2 no cumplieron con otros criterios de inclusión. No se pudieron encontrar 2 referencias en texto completo y 2 más resultaron ser revisiones narrativas. Finalmente, se incluyó únicamente 1 referencia. (Ver Anexo 2. PRISMA RS).

A continuación, se presentan los estudios incluidos y excluidos durante el proceso de selección de los estudios.

Tabla 5. Estudio Incluido mediante revisión de texto completo. (James, 2021)

Estudio (apellido primer autor y año)	Razón de la Inclusión
James 2021	A pesar de que el AMSTAR 2 otorgó una calificación críticamente baja a la calidad metodológica de los estudios incluidos, se optó por su inclusión en la revisión debido a que presentaban la mayor cantidad de estudios que cumplían con los criterios de inclusión establecidos para esta investigación. Aunque la calidad de la evidencia pueda estar comprometida, la cantidad de estudios

	relevantes fue considerada como un factor determinante para obtener una visión más completa y representativa de la efectividad de los tratamientos adyuvantes en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado
--	--

A continuación, se presentan las razones de exclusión para los estudios que no fueron incluidos.

Tabla 6. Estudios Excluidos. (Tabla de exclusión estudios)

Estudio (Apellido Primer Autor Y Año)	Razón De La Exclusión
Lamartina 2015	- No Es Especifican Si La Población Incluida Recibio Previamente Tiroidectomia. - Antigüedad
Sawka 2008	- No Especifica Comprador. - Antigüedad
Mcgriff 2002	- No Especifican Cual Es El Grupo Control - Antigüedad
Cheng 2013	Antigüedad
Doi 2007	Antigüedad
Fang 2013	Antigüedad
Hackshaw 2007	Antigüedad
Valachis 2012	Antigüedad
Zakavi 2016	Carta Al Editor
Du 2015	Críticamente Baja
Husson 2011	Incluyen Población Con Cualquier Tipo De Cancer De Tiroides, Adicionalmente Incluyen Múltiples Comparaciones Que No Corresponden Exactament A La Pregunta De Investigación De Esta RS.
Hu 2016	No Cumple Con El Criterio De Inclusión Del Tipo De Participantes
Klain 2021	No Tiene Intervención A Comparar
Ansari 2022	AMSTAR CRITICAMENTE BAJO
Vardarli 2020	AMSTAR CRITICAMENTE BAJO

Yang 2019	AMSTAR CRITICAMENTE BAJO
Zhao 2022	AMSTAR CRITICAMENTE BAJO

Nota: Datos extraídos del cuadro de extracción.

Los estudios mencionados presentan diversas limitaciones en relación con la información proporcionada y su antigüedad. Algunos de ellos no especifican claramente si la población incluida recibió previamente tiroidectomía, otros no mencionan quién es el grupo control o incluyen múltiples comparaciones que no corresponden exactamente a la pregunta de investigación de la revisión sistemática. Además, varios estudios tienen puntajes críticamente bajos en la evaluación utilizando la herramienta AMSTAR 2, lo que indica deficiencias en la metodología y calidad de la evidencia presentada.

5.1.2 fase 2.

Para la fase dos se llevó a cabo la búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE el 29 de mayo del 2023, lo que arrojó un total de 473 referencias para MEDLINE, 431 para EMBASE, sumando un total de 904 referencias. Tras eliminar los duplicados, el número se redujo a 618 ensayos controlados aleatorizados. Posteriormente, se procedió a la tamización por título y/o resumen, en la cual se excluyeron 588 referencias. Ver PRISMA de revisiones sistemáticas Anexo 2

Se revisaron en su totalidad las 30 referencias restantes para evaluar su inclusión. Durante este proceso, se excluyó 1 referencia al tratarse de una editorial y otra por ser un protocolo de investigación. Además, se descartaron 10 referencias por no cumplir con los criterios de inclusión predefinidos y otras 14 porque ya habían sido analizadas en revisiones sistemáticas previas. El flujograma PRISMA que proporciona una descripción detallada de este proceso de selección de estudios se encuentra disponible en el *anexo 3. (Ver Anexo 2. PRISMA ECA)*.

2. Descripción de los estudios Incluidos

5.2.1 fase 1.

Se incluyó una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, (6 ECAS; 2246 participantes; AMSTAR 2: críticamente bajo), en el cual se evaluó la ablación con yodo radioactivo en dosis altas versus dosis bajas.

5.2.2 fase 2.

En la fase dos se incluyeron dos ensayos controlados aleatorizados que se describen a continuación:

- En un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, se evaluó el efecto de la asignación a la intervención, se comparó el efecto de la terapia de supresión con levotiroxina versus la no supresión en pacientes con cáncer papilar de tiroides que habían sido sometidos a cirugía previamente. Un total de 441 pacientes.
- Un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 de no inferioridad con análisis de adherencia al tratamiento (per protocolo) que comparó la ablación con administración postoperatoria de radioyodo (1.1GBq) versus no recibir radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con bajo riesgo que habían recibido tiroidectomía total previamente. Un total de 776 pacientes.

3. Evaluación de calidad de la Evidencia

5.3.1 Fase 1

Se aplicaron un total de 6 herramientas AMSTAR, de las cuales 6 estudios fueron considerados no elegibles y 1 estudio fue incluido. En la siguiente tabla se presentan los estudios, los dominios en los cuales cada estudio presentó fallos durante la aplicación de la herramienta, y la decisión correspondiente:

Tabla 7. Resultados de la aplicación de AMSTAR al estudio incluido. (Ver Anexo 4 AMSTAR 2. JAMES)

ESTUDIO	AMSTAR 2	DECISIÓN
James, d. L., ryan, é. J., davey, m. G., quinn, a. J., heath, d. P., garry, s. J., ... & kerin, m. J. (2021). Radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Jama otolaryngology-head & neck surgery</i> , 147(6), 544-552. https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0288	calidad de la evidencia críticamente bajo dominios 7, 10, 12 y 15 no cumplen	incluido

Nota: Datos extraídos del cuadro de extracción.

El estudio de James et al. (2021) fue evaluado utilizando la herramienta AMSTAR 2 y se encontró que tiene una calidad de evidencia críticamente baja en los dominios 7, 10, 12 y 15, lo que indica ciertas limitaciones en la metodología del ensayo. A pesar de estas deficiencias, este estudio fue incluido en la revisión sistemática rápida.

Tabla 8. Resultados de la aplicación de AMSTAR a los estudios no incluidos.

ESTUDIO	AMSTAR 2	DECISIÓN
Du, p., jiao, x., zhou, y., li, y., kang, s., zhang, d., ... & lv, l. (2015). Low versus high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Endocrine</i> , 48, 96-105. doi 10.1007/s12020-014-0333-8	calidad de la evidencia críticamente bajo dominios 2, 7, 10, 11, 12, 13 y 14 no cumplen	<u>no incluido</u>

<p>Vardarli, i., weidemann, f., aboukoura, m., herrmann, k., binse, i., & görges, r. (2020). Longer-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer in low and intermediate risk patients: a meta-analysis. <i>Bmc cancer</i>, 20(1), 1-9. https://doi.org/10.1186/s12885-020-07029-3</p>	<p>calidad de la evidencia baja dominios 2, 7 y 10 no cumplen</p>	<p><u>no incluido</u></p>
<p>Yang, t., zheng, s. Y., jiao, j., zou, q., & zhang, y. (2019). Radioiodine remnant ablation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. <i>Nuclear medicine communications</i>, 40(7), 711-719. https://dx.doi.org/10.1097/mnm.0000000000001018</p>	<p>calidad de la evidencia críticamente bajo dominios 2, 5, 7 y 10 no cumplen</p>	<p><u>no incluido</u></p>
<p>Ansari, m., & tavirani, m. R. (2022). Assessment of different radioiodine doses for post-ablation therapy of thyroid remnants: a systematic review. <i>Iranian journal of pharmaceutical research</i>, (in press). 10.5812/ijpr-123825</p>	<p>calidad de la evidencia críticamente bajo dominios 2, 7, 9, 13 y 14 no cumplen..</p>	<p><u>no incluido</u></p>
<p>Zhao, m., shi, x., zhang, j., deng, s., zhou, y., wen, r., ... & zhang, b. (2022). Radioactive iodine ablation can reduce the structural recurrence rate of intermediate-risk papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. <i>Computational and mathematical methods in medicine</i>, 2022. https://doi.org/10.1155/2022/8028846</p>	<p>calidad de la evidencia críticamente bajo dominios 3, 6, 7 y 10 no cumplen.</p>	<p>no incluido</p>

Nota: Datos extraídos del cuadro de extracción.

Se presentan cinco estudios con sus respectivas evaluaciones utilizando la herramienta AMSTAR 2 para la calidad de la evidencia. Se observa que todos los estudios tienen puntajes críticamente bajos o bajos en varios dominios, lo que indica ciertas limitaciones en la metodología de los ensayos. Debido a estas deficiencias, ninguno de los estudios fue

incluido en la revisión sistemática rápida. Es importante considerar la calidad de la evidencia al interpretar los resultados de los estudios y tomar decisiones informadas en la atención médica y el manejo del cáncer de tiroides diferenciado.

5.3.2 Fase 2

Se aplicó la herramienta de Cochrane ROB 2 para la evaluación de los Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs). Esta herramienta fue utilizada para analizar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática. Mediante el uso de ROB 2, se evaluaron aspectos clave relacionados con el diseño, la ejecución y la presentación de los ECAs, lo que permitió determinar la calidad metodológica de cada estudio y su nivel de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue fundamental para asegurar la integridad y la validez de los resultados obtenidos a partir de los ECAs incluidos en la revisión sistemática. **(Ver Anexo 5 RoB 2 SUGITANI y Anexo 6 RoB2 LEBoulleux)**

Tabla 9 Resultados de la aplicación de RoB2.

Estudio	Rob2	Decisión
Leboulleux, S., Bournaud, C., Chougnet, C. N., Zerdoud, S., Al Ghuzlan, A., Catargi, B., ... & Borget, I. (2022). Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 386(10), 923-932. DOI: 10.1056/NEJMoa2111953	<p>El resultado de la revisión de Rob 2 indica lo siguiente:</p> <p>En el dominio 1, (Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización) el nivel de dominio fue considerado bajo riesgo de sesgo, debido a la falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. Aunque no se menciona explícitamente, es posible que se haya utilizado alguna técnica de ocultamiento.</p> <p>En el dominio 2, se observaron algunas preocupaciones. Esto podría tener un efecto en la no adherencia y en la estimación del verdadero efecto de la intervención.</p> <p>En el dominio 3, también se identificaron algunas preocupaciones. Hay diferencias en las pérdidas de seguimientos y los</p>	<p>INCLUIDO. Riesgo de sesgo: Algunas Preocupaciones.</p>

	<p>retiros al hacer el análisis de sensibilidad, cambia el sentido de la estimación del efecto en diferentes escenarios.</p> <p>En el dominio 4, el nivel de dominio fue considerado bajo. Se menciona que el método de medición del resultado no fue inapropiado y que la medición no fue diferente entre los grupos de intervención. Además, se señala que la evaluación pudo no haber sido influenciada por la intervención recibida.</p> <p>En el dominio 5, se registraron algunas preocupaciones. Los datos se analizaron de acuerdo con el protocolo establecido y no parece probable que el desenlace se haya seleccionado en función de los resultados obtenidos. Además, la estimación de la no diferencia es muy alta (5%) para este desenlace.</p>	
<p>Sugitani, I., & Fujimoto, Y. (2010). Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i>, 95(10), 4576-4583. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0161</p>	<p>El resultado de la revisión de Rob 2 indica lo siguiente:</p> <p>Dominio 1: (Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización) Se implementó el ocultamiento de la secuencia de asignación, y las diferencias iniciales observadas entre los grupos de intervención parecen ser consistentes con el azar. El riesgo de sesgo se clasifica como bajo.</p> <p>Dominio 2: (Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas) No se llevó a cabo el enmascaramiento de los participantes ni del personal que administró las intervenciones, lo cual generó desviaciones influenciadas por el contexto del ensayo. Estas desviaciones probablemente afectaron los resultados, resultando en un riesgo de sesgo alto.</p> <p>Dominio 3: (Faltan datos de resultado) Al realizar el análisis de sensibilidad y considerar que las pérdidas o la falta</p>	<p>INCLUIDO. Riesgo ALTO de sesgo</p>

	<p>del resultado pudieran depender de su verdadero valor, se observa un cambio en el sentido del efecto de la intervención. El riesgo de sesgo se clasifica como alto.</p> <p>Dominio 4: (Riesgo de sesgo en la medición del resultado) Dado el carácter parcialmente objetivo de los resultados, la pericia del evaluador y las pruebas de medición, se estima que el riesgo de sesgo es bajo.</p> <p>Dominio 5: (Riesgo de sesgo en la selección del resultado reportado) Los datos se analizaron de acuerdo con el protocolo establecido, y es poco probable que el resultado evaluado se haya seleccionado basándose en los resultados. Además, no hay evidencia que sugiera la selección de datos de resultados notificados. El riesgo de sesgo se clasifica como bajo.</p> <p>Riesgo general de sesgo: Tras evaluar los dominios en el ROB2, se concluye que el estudio presenta un riesgo general de sesgo alto. Este juicio se fundamenta principalmente en los dominios 2 y 3, donde se identificó un riesgo de sesgo alto.</p>	
--	--	--

El estudio de Leboulleux et al. (2022) fue evaluado utilizando la herramienta ROB2 para determinar el riesgo de sesgo en los distintos dominios. En el dominio 1, se consideró el nivel de dominio bajo debido a la falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación, aunque es posible que se haya utilizado alguna técnica de ocultamiento. En el dominio 2, se observaron preocupaciones que podrían afectar la no adherencia y la estimación real del efecto de la intervención. En el dominio 3, también se identificaron inquietudes, especialmente en cuanto a las diferencias en las pérdidas de seguimiento y los retiros, lo que podría cambiar la estimación del efecto en diferentes escenarios. En el dominio 4, se consideró el nivel de dominio bajo debido a que el método de medición del resultado no fue inapropiado y la evaluación no pareció estar influenciada por la intervención. En el dominio 5, se registraron algunas preocupaciones, pero el estudio fue incluido debido a que los datos se analizaron de acuerdo con el protocolo establecido y no

pareció haber selección de resultados basados en los resultados. A pesar de las preocupaciones en algunos dominios, el estudio fue incluido en la revisión sistemática rápida.

En el caso del estudio de Sugitani y Fujimoto (2010), El análisis de la revisión utilizando la herramienta ROB 2 revela que, en el Dominio 1, el riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización se clasifica como bajo, gracias a la implementación del ocultamiento de la secuencia de asignación. Sin embargo, en el Dominio 2, relacionado con desviaciones de las intervenciones previstas, el riesgo de sesgo se considera alto debido a la falta de enmascaramiento de participantes y personal administrador, generando desviaciones influenciadas por el contexto del ensayo. En el Dominio 3, que aborda la falta de datos de resultado, se observa un riesgo de sesgo alto al realizar el análisis de sensibilidad. Por otro lado, en los Dominios 4 y 5, que evalúan el riesgo de sesgo en la medición del resultado y la selección del resultado reportado, respectivamente, se clasifica como bajo. En consecuencia, el riesgo general de sesgo se determina como alto, fundamentado principalmente en los riesgos identificados en los Dominios 2 y 3.

4. Síntesis de la evidencia

En la presente síntesis se recoge la evidencia sobre efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo y de terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia riesgo bajo y medio según la clasificación de las guías ATA.

Para mayor claridad de quienes van a leer este documento, se divide el problema a resolver en 3 preguntas, que se resuelven de manera individual a continuación:

5. Pregunta 1.

¿En pacientes con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia riesgo bajo o intermedio según la clasificación de las guías ATA, cuáles son los beneficios y los daños de la terapia de supresión hormonal comparado con el no tratamiento?

En un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad (Sugitani, 2010). Evaluó el efecto de la asignación a la intervención, se comparó el efecto de la terapia de supresión con levotiroxina versus la no supresión en pacientes con cáncer papilar de tiroides que habían sido sometidos a cirugía previamente. Los participantes fueron categorizados en pacientes con cáncer papilar de tiroides de bajo o alto riesgo de acuerdo con la clasificación de grupos de riesgo AMES (edad, metástasis, extensión, tamaño). Un total de 441 pacientes fueron aleatorizados, 221 al grupo de suplencia hormonal y 220 al grupo de no tratamiento, se excluyeron 3 del grupo de suplencia hormonal y 5 del grupo de no tratamiento, luego de que el examen postoperatorio de patología demostrara que no tenían cáncer papilar de tiroides. Finalmente, en el análisis de intención de tratar se incluyeron 218 para el grupo recibió la terapia de supresión con levotiroxina y 215 para el grupo que no la recibió. El seguimiento de cinco años se completó en 325 pacientes (74%). La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad se evaluaron por medio de la razón de peligros (Hazard Ratio (HR)). La no inferioridad se definió como una diferencia entre grupos de menos de 10% entre los grupos en la sobrevida libre de enfermedad.

La edad de los participantes en el momento de la aleatorización fue de 52.3 ± 13.9 años (rango, 17–79) para el grupo que recibió la terapia de supresión con Levotiroxina y de 53.0 ± 14.4 años (rango, 16 –78) para el grupo que no recibió la terapia de supresión. El desenlace evaluado fue supervivencia libre de enfermedad. Para febrero de 2009, la media de seguimiento fue de $6,9 \pm 2,9$ años, con un rango de seguimiento de 0,5 a 12 años.

Se perdieron 10 pacientes en el seguimiento del grupo de intervención y 23 pacientes en el seguimiento del grupo de control. No se presentan las causas de pérdidas en el seguimiento en ninguno de los grupos.

5.5.1 Efectos de la intervención:

En cuanto a la mortalidad a los 5 años se encuentra que podría no haber diferencias entre el grupo de tratamiento con suplencia de tratamiento y entre el grupo de tratamiento RR 0.49 IC 95% 0.12 a 1.90, sin embargo, cualquier estimación es incierta dada la muy baja certeza de la evidencia provista por el estudio (Rob 2: alto riesgo de sesgos) imprecisión muy seria.

Respecto a la sobrevida libre de enfermedad se encuentra que no hay diferencias entre los pacientes que reciben supresión de TSH en comparación a los pacientes sin supresión, (HR 1.04, IC 95% 0.85 a 1.27). Sin embargo, cualquier estimación del efecto es incierta, dada la muy baja certeza de la evidencia provista por este estudio (Rob 2: alto riesgo de sesgos, imprecisión sería. Ver tabla GRADE.

Se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo con la clasificación de grupos de riesgo AMES, en los que se observó que la supervivencia libre de enfermedad en el grupo sin supresión de TSH no es inferior a la del grupo con supresión de TSH para los pacientes con bajo riesgo, con un HR 1.05, IC 95% 0.85 a 1.29 ni para los pacientes con alto riesgo con un HR 0.91, IC 95% 0.45 a 1.84. Cualquier estimación es incierta por la muy baja calidad de la evidencia.

Eventos adversos suspendieron el tratamiento 32 pacientes (12.8%) en el grupo que recibió terapia de suplencia hormonal y 1 paciente suspendió el tratamiento (0.4%) en el grupo de control. (Diferencia de riesgos 12.34% IC 95% 8.1, 16.6.) Se presentan las razones de la suspensión del tratamiento en ambos grupos (tirotoxicosis, angina o

fibrilación auricular, y osteoporosis progresiva). Se evidencia que podría haber una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de suplencia hormonal, calidad de la evidencia baja.

Tabla 10 GRADE pregunta 1. (Sugitani, 2010)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento postoperatorio de suspensión de TSH	No supresión de TSH	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: rango 0.5 años a 12 años ; evaluado con : niveles de TSH - ecografía de cuello y TAC de torax)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio ^b	serio ^c	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^d	218/433 (50.3%)	215/433 (49.7%)	HR 1.04 (0.85 a 1.27)	14 más por 1.000 (de 55 menos a 85 más)	⊕○○○ ○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------------	--------------------	---	-----------------	-----------------	-----------------------	---	-----------------------	---------

Mortalidad a 5 años (seguimiento: mediana 5 años ; evaluado con : RR)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^f	3/215 (1.4%)	6/209 (2.9%)	RR 0.49 (0.12 a 1.90)	15 menos por 1.000 (de 25 menos a 26 más)	⊕○○○ ○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---	--------------	--------------	-----------------------	---	-----------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Se aplica el Rob2 y se encuentra que presenta un alto riesgo en el dominio 2 y 3, hubo desviaciones en uno de los grupos derivadas del contexto que posiblemente hayan tenido un impacto en los resultados del estudio. Las desviaciones de la intervención asignada pueden introducir sesgos y afectar la validez de los resultados al reducir el efecto del tratamiento global en este grupo, llevando a la no diferencia entre los grupos. Los autores refieren que al realizar el análisis solamente con los sujetos que tuvieron adherencia al tratamiento el efecto, no cambia. (HR, 1.25; 95% CI, 1.03 - 1.53). Sin embargo, se observa que hay un efecto protector asociado al grupo de tratamiento en este análisis al evaluar el

efecto. Y en el dominio 3 las pérdidas en el seguimiento pueden cambiar la estimación del efecto. Cuando se toman las pérdidas en el seguimiento como malos resultados para supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad se observa que el efecto cambia de efecto variable a protector

b. La evidencia se considera directa ya que los participantes tenían unos criterios de inclusión claros y muy exigentes, diagnóstico único y una intervención clara.

c. El tamaño óptimo de la muestra para una diferencia del 5% entre los dos grupos (recurrencia del 10% en el grupo de tratamiento con suplencia hormonal y 15% en el grupo de no tratamiento) requeriría una muestra mínima de 700 pacientes por grupo (tamaño óptimo de la muestra). Dado que para el escenario de una diferencia del 10% si habría sido óptimo la muestra de 200 pacientes)

d. La diferencia del 10% para el estudio de no inferioridad nos parece muy alta, un 5% hubiera sido razonable.

e. Cuando se toman los datos del estudio muestra poca precisión por pocos desenlaces un RR 0.4931 IC95% 0.1249, a 1.946¹

f. El tamaño óptimo de la muestra para una diferencia del 5% entre los dos grupos (recurrencia del 10% en el grupo de tratamiento con suplencia hormonal y 15% en el grupo de no tratamiento) requeriría una muestra mínima de 700 pacientes por grupo (tamaño óptimo de la muestra). Dado que para el escenario de una diferencia del 10% si habría sido óptimo la muestra de 200 pacientes). El efecto cambia al tomar todas las pérdidas en el seguimiento en la mortalidad.

6. Pregunta 2

¿En pacientes con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia riesgo bajo o intermedio según la clasificación de las guías ATA, cuáles son los beneficios y los daños comparados entre el uso del yodo terapia y el no uso de la misma?

En un ensayo clínico aleatorizado (Leboulleux, 2022) de fase 3 de no inferioridad con análisis de adherencia al tratamiento (per protocol) se comparó la ablación con administración postoperatoria de radioyodo (1.1GBq) versus no recibir radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con bajo riesgo que habían recibido tiroidectomía total previamente (el riesgo de recurrencia fue definido por la estratificación de riesgo recomendada por la Asociación Americana de Tiroides). Un total de 776 pacientes fueron aleatorizados, 389 asignados al grupo de tratamiento con yodo radiactivo, 387 pacientes se les asignó solo seguimiento sin radioyodo posoperatorio. En el grupo que recibió yodo radiactivo, 26 fueron excluidos; 11 se perdieron durante el seguimiento; 3 fallecieron (no relacionado con el cáncer de tiroides) y 12 retiraron su consentimiento.

En el grupo sin yodo radiactivo; 20 fueron excluidos; 1 fue incluido por error; 19 no pudieron ser evaluados a los 3 años después de la aleatorización; 11 se perdieron durante el seguimiento; 2 fallecieron (no relacionado con el cáncer de tiroides) 6 retiraron su consentimiento. Finalmente, en grupo con yodo radiactivo 363 y en el grupo sin yodo radiactivo 367 según el análisis por protocolo. El seguimiento de 10 meses se completó en 667 pacientes. La recurrencia se evaluó por medio de la diferencia de riesgo. El desenlace evaluado fue la no inferioridad del grupo que no recibió radioyodo vs el grupo que recibió la terapia en términos de la ausencia de un conjunto de resultados combinados que incluían anomalías funcionales, estructurales y biológicas a los 3 años (recurrencia).

La no inferioridad se definió como una diferencia entre grupos de menos de 5 puntos porcentuales en el porcentaje de pacientes que no presentaron eventos, que incluían la presencia de focos anormales de captación de radioyodo en la gammagrafía corporal total

que requerían tratamiento posterior (solo en el grupo de radioyodo), hallazgos anormales en la ecografía de cuello o niveles elevados de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. La media de edad en los pacientes en el grupo de yodo fue de 52.2 ± 13.4 y en el grupo sin yodo 52.6 ± 13.5 .

5.6.1 Efectos de la intervención

En cuanto a la recurrencia a los tres años se evidencia en este estudio que tal vez podría no haber diferencias entre recibir (Riesgo de Recurrencia en los expuestos 4.1 IC 95% 2.3 a 6.7) y no recibir terapia con yodo radioactivo (Riesgo de recurrencia en los no expuestos 4.4 IC95% 2.5 a 7.0). Diferencia de riesgos -0.3 IC 95% de -2.7 a 2.2 (RR. 0.94 IC 95% 0.47 a 1.80; 730 pacientes) certeza de la evidencia baja por RoB 2: Riesgo de sesgo con algunas preocupaciones y por problemas serios de imprecisión por no cumplimiento de tamaño óptimo de la muestra, para una diferencia máxima del 3%.

Los autores informan que no se encontraron eventos adversos asociados al tratamiento. En cuanto a la mortalidad los autores informan que no hubo mortalidad relacionada con el cáncer de tiroides.

Tabla 11 GRADE pregunta 2. (Leboulleux, 2022)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ablación con administración posoperatoria de yodo radioactivo (1.1GBq) después de tiotropina humana recombinante	No yodo posoperatorio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	Serio (a)	no es serio (b)	no es serio	Serio (b)	ninguno	15/363 (4.1%)	16/367 (4.4%)	RR 0.94 (0.47 a 1.80)	3 menos por 1.000 (de 23 menos a 35 más)	⊕⊕○ ○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

▪ **Explicaciones:**

a. Riesgo de sesgo con algunas preocupaciones en el Rob2. Tamaño de las muestras similares, pérdida de pacientes de la aleatorización inicial del 5.8%. Resto de pacientes pudieron ser evaluados.

b. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para someterse a la administración postoperatoria de yodo radioactivo (grupo yodo radiactivo) o no someterse a dicha administración (grupo sin yodo radioactivo), con estratificación según el sitio del ensayo y el estado de los ganglios linfáticos (N0 o Nx). El protocolo de seguimiento fue consistente con el estándar de atención y consistió en la medición de tiroglobulina y anticuerpos de tiroglobulina en todos los pacientes a los 10 meses y anualmente. El tamaño óptimo de la muestra no se cumple.

7. Pregunta 3.

¿En pacientes con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia riesgo bajo o intermedio según la clasificación de las guías ATA, cuáles son los beneficios y los daños de la terapia con yodo radioactivo dosis altas versus dosis bajas?

Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (James, 2021) (6 ECAS; 2246 participantes; AMSTAR 2: críticamente bajo), comparó la ablación con yodo radioactivo de baja actividad (≤ 3 GBq) versus ablación con yodo radioactivo de alta actividad (> 3 GBq) para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides primario de riesgo bajo e intermedio establecido por la Asociación Americana de Tiroides (definidos como variantes de cáncer papilar de tiroides o cáncer folicular que fueron sometidos previamente a tiroidectomía total o casi total primaria. El seguimiento promedio fue de 60,5 meses. El desenlace primario fue la recurrencia de la enfermedad y el secundario fue la ablación exitosa del remanente.

5.7.1 Evaluación del efecto

Respecto a la recurrencia mínima a 12 meses la evidencia muestra que no hay diferencias entre las dos dosis de yodo radiactivo (6 ECA; 2246 participantes RR, 1,09; IC 95%, 0,7-1, I2: 0%) Nivel de evidencia alto. Ver tabla GRADE. Los autores informaron que no hay diferencias entre bajo y mediano riesgo.

Respecto a la ablación remanente exitosa la evidencia muestra que probablemente no hay diferencias entre altas y bajas dosis (6 ECA; 2129 participantes, RR: 0.91 IC 95%, 0,82-1,00 I2:71%) certeza de la evidencia moderada por heterogeneidad sería. ver tabla GRADE.

Esta revisión sistemática no presenta información sobre sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, como tampoco de eventos adversos.

Tabla 12 GRADE pregunta 3. (James, 2021)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ablación con yodo radioactivo de baja actividad (≤ 3 GBq)	Ablación con yodo radioactivo de alta actividad (>3 GBq)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ablacion Exitosa (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses; evaluado con : recurrencia de la enfermedad en un periodo de seguimiento de al menos 12 meses)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	1140/2807 (40.6%)	1667/2804 (59.5%)	RR 0.91 (0.82 a 1.00)	54 menos por 1.000 (de 107 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ○ Moderado	CRÍTICO
Recurrencia de la enfermedad (seguimiento: media 5 años; evaluado con : Tasa de recurrencia)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1140/2807 (40.6%)	1667/2807 (59.4%)	RR 1.09 (0.70 a 1.70)	53 más por 1.000 (de 178 menos a 416 más)	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	CRÍTICO

a. I2: 79% Hay un estudio que muestra un efecto protector con dosis alta por lo cual no se puede excluir ya que tiene el riesgo de sesgo bajo.

6. Conclusiones.

1. Conclusiones de la Revisión.

1. No se encontró diferencia en la recurrencia mínima a los 12 meses entre las dosis altas y bajas de yodo radiactivo. Además, es probable que no haya diferencias en la ablación remanente exitosa. Sin embargo, se necesitan más estudios que proporcionen información adicional sobre este tema.
2. La evidencia disponible sugiere que posiblemente no haya diferencias significativas entre la terapia de yodo radiactivo y la ausencia de tratamiento en cuanto a la mortalidad. Además, se observa la no inferioridad del grupo que no recibió radioyodo en comparación con el grupo que sí recibió la terapia, en términos de la ausencia de un conjunto de resultados combinados que incluyen anormalidades funcionales, estructurales y biológicas a los 3 años. Estos hallazgos son importantes para comprender los posibles efectos de ambos enfoques de tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado y pueden influir en la toma de decisiones clínicas para optimizar la atención y el manejo de esta enfermedad.
3. Cualquier estimación de la efectividad de la suplencia hormonal es incierta por la baja certeza de la evidencia del único estudio identificado, sin embargo, podría haber una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de suplencia hormonal. Se requieren estudios de mayor calidad para evaluar el efecto de esta intervención.

2. Conclusiones de la Revisión en el campo de la Salud Pública.

6.1.1. Adyuvancia con Yodo Radioactivo en Dosis Bajas vs. Dosis Altas:

La falta de diferencias significativas en la recurrencia mínima a los 12 meses entre las dosis altas y bajas de yodo radiactivo es un hallazgo relevante. Esto sugiere que, desde el punto de vista de la eficacia, podríamos considerar que ambas dosis son comparables en términos de resultados a corto plazo.

La necesidad de más estudios para proporcionar información adicional indica una brecha en el conocimiento. Mi recomendación es la realización de más investigaciones para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los posibles efectos a largo plazo de las diferentes dosis.

6.2.1 Terapia de Yodo Radioactivo vs. No Tratamiento:

La falta de diferencias significativas en la mortalidad entre la terapia de yodo radiactivo y la ausencia de tratamiento es un resultado importante. Esto podría tener implicaciones en la toma de decisiones clínicas, ya que sugiere que la terapia de yodo radiactivo no confiere una ventaja clara en términos de mortalidad.

La observación de no inferioridad del grupo sin tratamiento en comparación con el grupo que recibió terapia es relevante y puede influir en la optimización de la atención y el manejo del cáncer de tiroides diferenciado. Esto podría llevar a reconsiderar la necesidad de tratamiento en ciertos casos, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de la terapia.

6.2.2 Suplencia Hormonal:

La incertidumbre en la estimación de la efectividad de la suplencia hormonal debido a la baja certeza de la evidencia destaca la necesidad de estudios de mayor calidad. Recomiendo la realización de estudios más exhaustivos.

La posibilidad de una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de suplencia hormonal es una preocupación que debe abordarse en futuros estudios y considerarse al evaluar los beneficios y riesgos de esta intervención.

3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática planteada como proyecto de tesis.

La evaluación de calidad de la evidencia de la presente revisión sistemática revela que, considerando la puntuación obtenida, esta recibe una calificación baja, principalmente debido a la presencia de un dominio crítico negativo. Esto sugiere que la revisión puede presentar limitaciones metodológicas, lo que cuestiona la calidad de la evidencia proporcionada. En el caso de esta revisión, las limitaciones más destacadas se centran en la escasa literatura encontrada para abordar las preguntas planteadas inicialmente y en el nivel de evaluación y calificación de la calidad de las fuentes identificadas.

Tabla 13. AMSTAR de la presente revisión sistemática de la literatura.

AMSTAR RS	
DOMINIO 1	SÍ
DOMINIO 2	SÍ
DOMINIO 3	SÍ
DOMINIO 4	PARCIALMENTE SÍ
DOMINIO 5	SÍ
DOMINIO 6	SÍ
DOMINIO 7	SÍ
DOMINIO 8	PARCIALMENTE SÍ
DOMINIO 9	SÍ
DOMINIO 10	SÍ
DOMINIO 11	NO
DOMINIO 12	NO

DOMINIO 13	SÍ
DOMINIO 14	NO
DOMINIO 15	NO
DOMINIO 16	SÍ

A. Anexo: bitácora de búsquedas

Bitácoras de búsqueda (revisiones sistemáticas)

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22-Mar-2023
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Thyroid Neoplasms/ (60526) 2. (thyroid* adj5 (neoplasm* or carcino* or cancer* or malignan* or tumor?* or microcarcinoma* or adenocarcinom*)).tw. (55245) 3. ((differentiated or dtc or papillar or follicul*) adj5 (neoplasm* or carcino* or cancer* or malignan* or tumor?* or microcarcinoma* or adenocarcinom*)).tw. (46842) 4. or/1-3 (102159) 5. exp radiotherapy/ (205597) 6. exp radiotherapy dosage/ (67550) 7. exp Iodine Radioisotopes/ (52139) 8. radioiodine.tw. (8620) 9. (iodi* adj2 (radio* or isotope*)).tw. (8252) 10. ((iodi* or radioiodine) adj2 ("131" or 131-I or I-131)).tw. (3773) 11. ("131" or 131-I or I-131).tw. (97810) 12. "remnant ablation".tw. (523) 13. (iodi?e adj2 (ablation or treatment* or therap* or medic* or procedure* or intervention*)).tw. (3230) 14. (RAA or RRA or RAI).tw. (5288) 15. or/5-14 (353227) 16. exp Thyrotropin/ (33560) 17. (thyrotropin* or thyreotropin* or thyrotrophin* or thyrotropic).tw. (20018) 18. (thyroid stimulating adj2 hormone*).tw. (13101) 19. (TSH or "TSH suppression").tw. (31097) 20. ((thyroid or hormon*) adj4 (suppress* or lower*)).tw. (10327) 21. exp Thyroxine/ (50537) 22. (thyroxine or thyroxin or tetraiodothyronine or levothyroxine or Lthyroxine or T4 or LT4).tw. (70265) 23. Eltroxin.tw. (30) 24. exp Triiodothyronine/ (26253)

	<p>25. (triiodothyronine or tri-iodothyronine or liothyronine or Ltriiodothyronine or T3 or LT3).tw. (58068)</p> <p>26. Tertroxin.tw. (1)</p> <p>27. ((thyroid or hormone*) adj2 (natural or desiccated or extract* or preparation*)).tw. (2199)</p> <p>28. ((porcine or pig) adj thyroid).tw. (739)</p> <p>29. exp "Thyroid (USP)"/ (346)</p> <p>30. (NDT or DTE).tw. (875)</p> <p>31. Armour.tw. (407)</p> <p>32. or/16-31 (160605)</p> <p>33. 15 or 32 (500823)</p> <p>34. 4 and 33 (18684)</p> <p>35. Meta-Analysis as Topic/ or Meta-Analysis/ (197725)</p> <p>36. ("meta analy\$" or metaanaly\$).mp. or Meta-Analysis/ (251074)</p> <p>37. (systematic* adj (review* or overview*)).mp. (260939)</p> <p>38. systematic Review.pt. or Systematic Review/ (215554)</p> <p>39. or/35-38 (380376)</p> <p>40. 34 and 39 (324)</p>
# de referencias identificadas	324

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ MEDLINE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	18-May-2023
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Thyroid Neoplasms/ (60969) 2. (thyroid* adj5 (neoplasm* or carcino* or cancer* or malignan* or tumor?* or microcarcinoma* or adenocarcinom*)).tw. (55694) 3. ((differentiated or dtc or papillar or follicul*) adj5 (neoplasm* or carcino* or cancer* or malignan* or tumor?* or microcarcinoma* or adenocarcinom*)).tw. (47091) 4. or/1-3 (102812) 5. exp radiotherapy/ (206528) 6. exp radiotherapy dosage/ (67859) 7. exp Iodine Radioisotopes/ (52242) 8. radioiodine.tw. (8657) 9. (iodi* adj2 (radio* or isotope*)).tw. (8297) 10. ((iodi* or radioiodine) adj2 ("131" or 131-I or I-131)).tw. (3780) 11. ("131" or 131-I or I-131).tw. (98869) 12. "remnant ablation".tw. (524)

	<p>13. (iodi?e adj2 (ablation or treatment* or therap* or medic* or procedure* or intervention*)),tw. (3253)</p> <p>14. (RAA or RRA or RAI).tw. (5367)</p> <p>15. or/5-14 (355339)</p> <p>16. exp Thyrotropin/ (33673)</p> <p>17. (thyrotropin* or thyreotropin* or thyrotrophin* or thyrotropic).tw. (20063)</p> <p>18. (thyroid stimulating adj2 hormone*).tw. (13201)</p> <p>19. (TSH or "TSH suppression").tw. (31246)</p> <p>20. ((thyroid or hormon*) adj4 (suppress* or lower*)),tw. (10390)</p> <p>21. exp Thyroxine/ (50637)</p> <p>22. (thyroxine or thyroxin or tetraiodothyronine or levothyroxine or Lthyroxine or T4 or LT4).tw. (70594)</p> <p>23. Eltroxin.tw. (31)</p> <p>24. exp Triiodothyronine/ (26294)</p> <p>25. (triiodothyronine or tri-iodothyronine or liothyronine or Ltriiodothyronine or T3 or LT3).tw. (58474)</p> <p>26. Tertroxin.tw. (1)</p> <p>27. ((thyroid or hormone*) adj2 (natural or desiccated or extract* or preparation*)),tw. (2208)</p> <p>28. ((porcine or pig) adj thyroid).tw. (739)</p> <p>29. exp "Thyroid (USP)"/ (346)</p> <p>30. (NDT or DTE).tw. (882)</p> <p>31. Armour.tw. (412)</p> <p>32. or/16-31 (161361)</p> <p>33. 15 or 32 (503642)</p> <p>34. 4 and 33 (18788)</p> <p>35. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. (928146)</p> <p>36. 34 and 35 (473)</p>
# de referencias identificadas	473

Reporte de búsqueda electrónica#3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ EMBASE
Plataforma	Embase.com
Fecha de búsqueda	22-Mar-2023
Rango de fecha de búsqueda	No aplica
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1. thyroid cancer'/exp (78924)</p> <p>2. (thyroid* NEAR/5 (neoplasm* OR carcino* OR cancer* OR malignan* OR tumor* OR microcarcinoma* OR adenocarcinom*)):ab,ti (87045)</p> <p>3. ((differentiated OR dtc OR papillar OR follicul*) NEAR/5 (neoplasm* OR carcino* OR cancer* OR malignan* OR tumor* OR microcarcinoma* OR adenocarcinom*)):ab,ti (74738)</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 4. #1 OR #2 OR #3 (154534) 5. radiotherapy'/exp (673834) 6. radiotherapy dosage'/exp (8936) 7. radioactive iodine'/exp (28614) 8. radioiodine:ab,ti (14035) 9. (iodi* NEAR/2 (radio* OR isotope*)):ab,ti (12654) 10. ((iodi* OR radioiodine) NEAR/2 (131 OR '131 I' OR 'I 131')):ab,ti (6200) 11. 131:ab,ti OR '131 I':ab,ti OR 'I 131':ab,ti (116529) 12. #12. 'remnant ablation':ab,ti (969) 13. (iodi* NEAR/2 (ablation OR treatment* OR therap* OR medic* OR procedure* OR intervention*)):ab,ti (6068) 14. raa:ab,ti OR rra:ab,ti OR rai:ab,ti (11221) 15. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 (822001) 16. thyrotropin'/exp (79057) 17. thyrotropin*:ab,ti OR thyreotropin*:ab,ti OR thyrotrophin*:ab,ti OR thyrotropic:ab,ti (24076) 18. thyroid:ab,ti AND ((stimulating NEAR/2 hormone*):ab,ti)(20687) 19. tsh:ab,ti OR 'tsh suppression':ab,ti (54327) 20. ((thyroid OR hormon*) NEAR/4 (suppress* OR lower*)):ab,ti (14461) 21. thyroxine'/exp (64816) 22. thyroxine:ab,ti OR thyroxin:ab,ti OR tetraiodothyronine:ab,ti OR levothyroxine:ab,ti OR lthyroxine:ab,ti OR t4:ab,ti OR lt4:ab,ti (101184) 23. eltroxin:ab,ti (76) 24. liothyronine'/exp (44767) 25. triiodothyronine:ab,ti OR 'triiodothyronine':ab,ti OR liothyronine:ab,ti OR ltriiodothyronine:ab,ti OR t3:ab,ti OR lt3:ab,ti (85055) 26. tertroxin:ab,ti (2) 27. ((thyroid NEAR/3 usp):ab,ti) OR 'dried thyroid extract':ab,ti(13) 28. ((thyroid OR hormone*) NEAR/2 (natural OR desiccated OR extract* OR preparation*)):ab,ti (2780) 29. ((porcine OR pig) NEAR/5 thyroid):ab,ti (964) 30. armour:ab,ti (620) 31. ndt:ab,ti OR dte:ab,ti (2085) 32. #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 (256706) 33. #15 OR #32 (1050327) 34. #4 AND #33 (36607) 35. #34 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de (653)
# de referencias identificadas	653

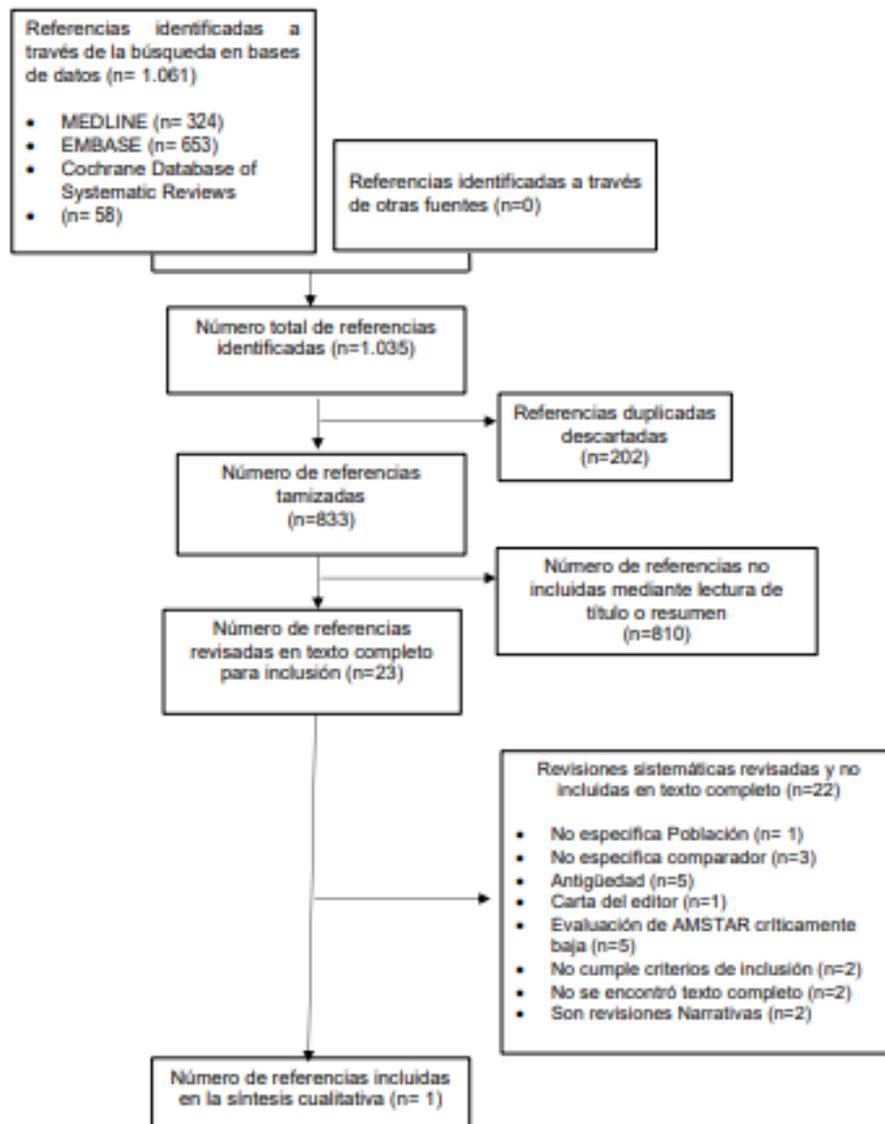
Reporte de búsqueda electrónica#4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ EMBASE
Plataforma	Embase.com
Fecha de búsqueda	18-May-2023
Rango de fecha de búsqueda	No aplica
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'thyroid cancer'/exp OR 'thyroid cancer' (86989) 2. (thyroid* NEAR/5 (neoplasm* OR carcino* OR cancer* OR malignan* OR tumor* OR microcarcinoma* OR adenocarcinom*)):ab,ti (87761) 3. ((differentiated OR dtc OR papillar OR follicul*) NEAR/5 (neoplasm* OR carcino* OR cancer* OR malignan* OR tumor* OR microcarcinoma* OR adenocarcinom*)):ab,ti (75321) 4. #1 OR #2 OR #3 (156350) 5. 'radiotherapy'/exp (679942) 6. 'radioactive iodine'/exp (28772) 7. 'radiotherapy dosage'/exp (9190) 8. radioiodine:ab,ti (14104) 9. (iodi* NEAR/2 (radio* OR isotope*)):ab,ti (12753) 10. ((iodi* OR radioiodine) NEAR/2 (131 OR '131 I' OR 'I 131')):ab,ti (6226) 11. 131:ab,ti OR '131 I':ab,ti OR 'I 131':ab,ti (117824) 12. 'remnant ablation':ab,ti (975) 13. (iodi* NEAR/2 (ablation OR treatment* OR therap* OR medic* OR procedure* OR intervention*)):ab,ti (6127) 14. raa:ab,ti OR rra:ab,ti OR rai:ab,ti (11369) 15. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 (829628) 16. 'thyrotropin'/exp (79925) 17. thyrotropin*:ab,ti OR thyreotropin*:ab,ti OR thyrotrophin*:ab,ti OR thyrotropic:ab,ti (24164) 18. thyroid:ab,ti AND ((stimulating NEAR/2 hormone*)):ab,ti (20907) 19. tsh:ab,ti OR 'tsh suppression':ab,ti (54777) 20. ((thyroid OR hormon*) NEAR/4 (suppress* OR lower*)):ab,ti (14567) 21. 'thyroxine'/exp (65259) 22. thyroxine:ab,ti OR thyroxin:ab,ti OR tetraiodothyronine:ab,ti OR levothyroxine:ab,ti OR lthyroxine:ab,ti OR t4:ab,ti OR lt4:ab,ti (101958) 23. eltroxin:ab,ti (77) 24. 'liothyronine'/exp (45035) 25. triiodothyronine:ab,ti OR 'tri iodothyronine':ab,ti OR liothyronine:ab,ti OR ltriiodothyronine:ab,ti OR t3:ab,ti OR lt3:ab,ti (85946) 26. tertroxin:ab,ti (2)

	<p>27. ((thyroid NEAR/3 usp):ab,ti) OR 'dried thyroid extract':ab,ti (13)</p> <p>28. ((thyroid OR hormone*) NEAR/2 (natural OR desiccated OR extract* OR preparation*)):ab,ti (2802)</p> <p>29. ((porcine OR pig) NEAR/5 thyroid):ab,ti (966)</p> <p>30. ndt:ab,ti OR dte:ab,ti (2123)</p> <p>31. armour:ab,ti (627)</p> <p>32. #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 (258868)</p> <p>33. #15 OR #32 (1059904)</p> <p>34. #4 AND #33 (37055)</p> <p>35. #34 AND 'randomized controlled trial'/de (431)</p>
# de referencias identificadas	431

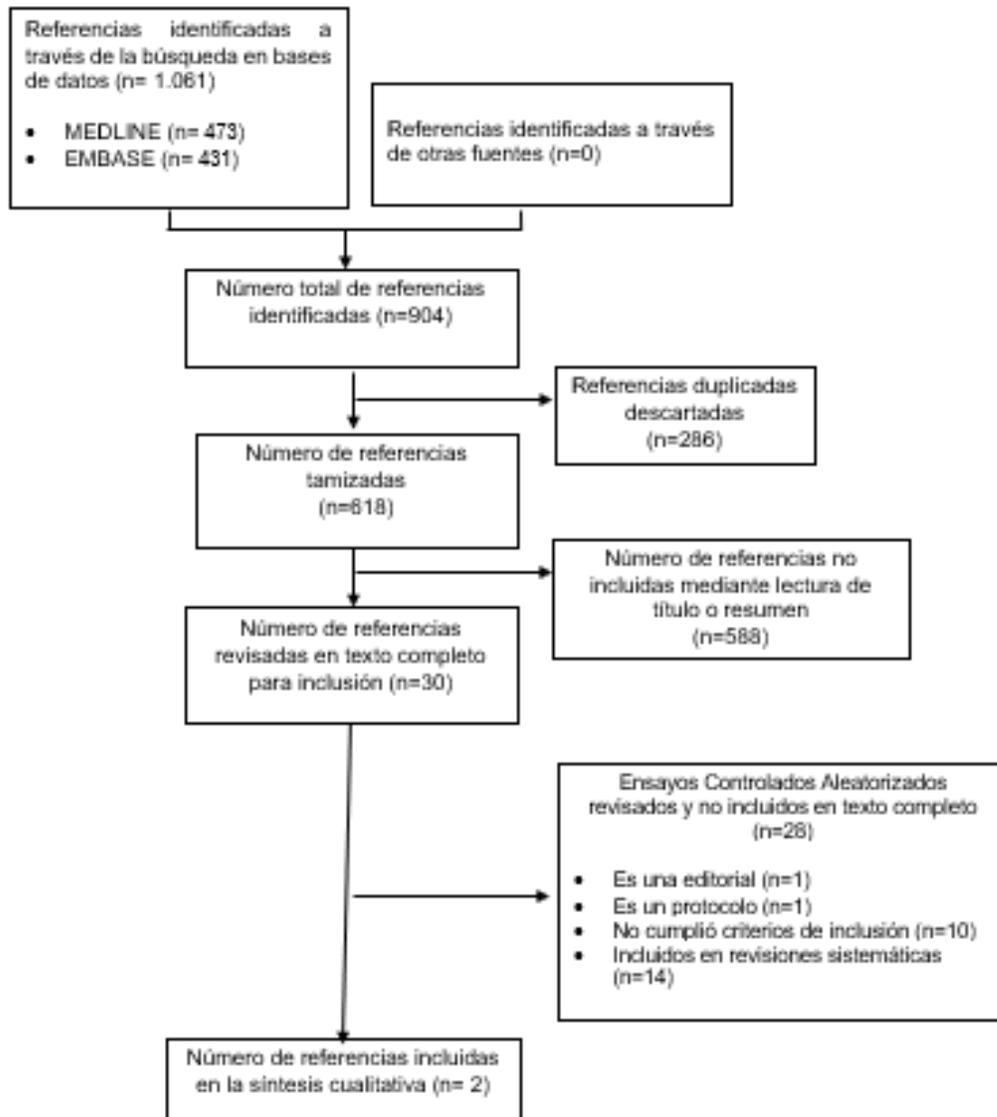
Reporte de búsqueda electrónica#5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	▪ Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16-Mar-2023
Rango de fecha de búsqueda	No aplica
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. [exp Thyroid Neoplasms/] (0) 2. (thyroid* adj5 (neoplasm* or carcino* or cancer* or malignan* or tumor?* or microcarcinoma* or adenocarcinom*)).tw. (63) 3. ((differentiated or dtc or papillar or follicul*) adj5 (neoplasm* or carcino* or cancer* or malignan* or tumor?* or microcarcinoma* or adenocarcinom*)).tw. (52) 4. or/1-3 (104) 5. [exp radiotherapy/] (0) 6. [exp radiotherapy dosage/] (0) 7. [exp Iodine Radioisotopes/] (0) 8. radioiodine.tw. (17) 9. (iodi* adj2 (radio* or isotope*)).tw. (21) 10. ((iodi* or radioiodine) adj2 ("131" or 131-I or I-131)).tw. (11) 11. ("131" or 131-I or I-131).tw. (2173) 12. "remnant ablation".tw. (5) 13. (iodi?e adj2 (ablation or treatment* or therap* or medic* or procedure* or intervention*)).tw. (40) 14. (RAA or RRA or RAI).tw. (84) 15. or/5-14 (2264) 16. [exp Thyrotropin/] (0) 17. (thyrotropin* or thyreotropin* or thyrotrophin* or thyrotropic).tw. (29) 18. (thyroid stimulating adj2 hormone*).tw. (40) 19. (TSH or "TSH suppression").tw. (38)

	<p>20. ((thyroid or hormon*) adj4 (suppress* or lower*)).tw. (86) 21. [exp Thyroxine/] (0) 22. (thyroxine or thyroxin or tetraiodothyronine or levothyroxine or Lthyroxine or T4 or LT4).tw. (124) 23. Eltroxin.tw. (0) 24. [exp Triiodothyronine/] (0) 25. (triiodothyronine or tri-iodothyronine or liothyronine or Ltriiodothyronine or T3 or LT3).tw. (127) 26. Tertroxin.tw. (0) 27. ((thyroid or hormone*) adj2 (natural or desiccated or extract* or preparation*)).tw. (36) 28. ((porcine or pig) adj thyroid).tw. (0) 29. [exp "Thyroid (USP)"/] (0) 30. (NDT or DTE).tw. (9) 31. Armour.tw. (32) 32. or/16-31 (318) 33. 15 or 32 (2479) 34. 4 and 33 (59) 35. [Meta-Analysis as Topic/ or Meta-Analysis/] (0) 36. ["meta analy\$" or metaanaly\$].mp. or Meta-Analysis/] (0) 37. (systematic* adj (review* or overview*)).mp. (9732) 38. [systematic Review.pt. or Systematic Review/] (0) 39. or/35-38 (9732) 40. 34 and 39 (58)</p>
# de referencias identificadas	58

B. Anexo: PRISMA revisiones sistemáticas

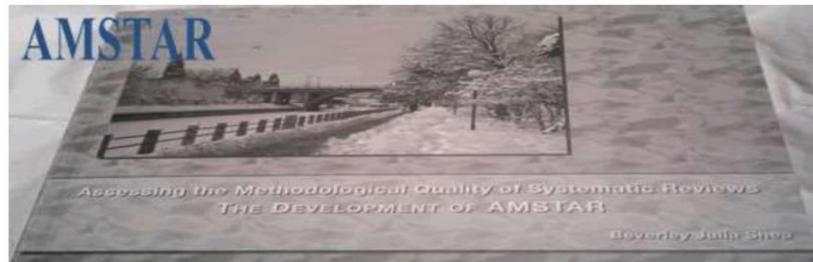


C. Anexo: PRISMA ensayos controlados



D. Anexo: AMSTAR2 Revisión Sistemática de JAMES.

You are viewing as a guest [Login](#)



[Home](#) [About Us](#) [Publications](#) [Checklist](#) [FAQs](#) [Contact Us](#)

AMSTAR Checklist

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer A Systemati

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
- Intervention
- Comparator group
- Outcome

Optional (recommended)

- Timeframe for follow up
- Yes
- No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria
- a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- a plan for investigating causes of heterogeneity

- Yes
- Partial Yes
- No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs Yes
- OR Explanation for including only NRSI No
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)
- provided key word and/or search strategy
- justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists / bibliographies of included studies Yes
- searched trial/study registries Partial Yes
- included/consulted content experts in the field No
- where relevant, searched for grey literature
- conducted search within 24 months of completion of the review

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include Yes
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study Yes
- No Partial Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

- Yes
- Partial Yes
- No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

- Yes
- No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity
- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review
- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.
- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results
- Yes
- No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review
- Yes
- No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

[Assess Article](#)

Copyright © 2021 AMSTAR All Rights Reserved

E. Anexo: RoB2 Sugitani

Herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2) PLANTILLA PARA COMPLETAR

Editado por Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterneon en nombre del RoB2 Development Group

Versión del 22 de agosto de 2019

El desarrollo de la herramienta RoB 2 fue apoyado por la Red de Centros MRC para la Investigación Metodológica de Ensayos (MR/L004933/2- N61), con el apoyo del Centro MRC ConDuCT-II (Colaboración e innovación para ensayos controlados aleatorios difíciles y complejos en procedimientos invasivos - MR/K025643/1), por la subvención de investigación MRC MR/M025209/1, y por una subvención de la Colaboración Cochrane.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Detalles del estudio**Referencia**

Sugitani, I., & Fujimoto, Y. (2010). Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(10), 4576-4583.

Diseño del estudio

- Ensayo aleatorizado individualizado de grupos paralelos
- Ensayo aleatorizado grupal de grupos paralelos
- Ensayo cruzado (crossover) aleatorizado individualmente (u otro ensayo emparejado)

A los efectos de esta evaluación, las intervenciones que se comparan se definen como

Experimental: Comparador:

Especificar qué resultado se está evaluando para determinar el riesgo de sesgo

Especifique el resultado numérico que se está evaluando. En caso de que se presenten múltiples análisis alternativos, especifique el resultado numérico (p.ej. RR = 1,52 [IC del 95%: 0,83 a 2,77] y/o una referencia (p.ej. a un cuadro, figura o párrafo) que defina de forma única el resultado que se está evaluando.

¿El objetivo del equipo de revisión es este resultado...?

- evaluar el efecto de la *asignación a la intervención* (el efecto "intención de tratar")
El análisis fue la intención de tratar, comparando la SSE en el grupo B con la del grupo A.
- evaluar el efecto de la *adhesión a la intervención* (el efecto "por protocolo")

Si el objetivo es evaluar el efecto *de adherirse a la intervención*, seleccione las desviaciones de la intervención prevista que deben abordarse (se debe verificar al menos una):

- Ocurrencia de intervenciones no protocolarias
- fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado
- No adherencia a su intervención asignada por los participantes del ensayo

¿Cuál de las siguientes fuentes se obtuvo para ayudar a informar la evaluación del riesgo de sesgo? (marque tantos como corresponda)

- Artículo(s) de revista con los resultados del ensayo
- Protocolo del ensayo
- Plan de análisis estadístico (SAP)
- Registro de juicios no comerciales (por ejemplo, registro de ClinicalTrials.gov)
- Registro de ensayos propiedad de la empresa (por ejemplo, registro de estudios clínicos de GSK)

- "Literatura gris" (por ejemplo, tesis inéditas)
- Resúmenes(es) de congresos sobre el ensayo
- Documento reglamentario (por ejemplo, informe de estudio clínico, paquete de aprobación de medicamentos)
- Aplicación de la ética de la investigación
- Resumen de la base de datos de subvenciones (por ejemplo, NIH RePORTER o Research Councils UK Gateway to Research)
- Comunicación personal con el investigador
- Comunicación personal con el patrocinador

4. Evaluación del riesgo de sesgo

Las respuestas subrayadas en verde son marcadores potenciales de bajo riesgo de sesgo, y las respuestas en rojo son marcadores potenciales de riesgo de sesgo. Cuando las preguntas se refieren únicamente a las publicaciones de señalización de otras preguntas, no se utiliza ningún formato.

Dominio 1: Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización.

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
1.1 ¿La secuencia de asignación fue aleatoria?		<u>Y</u>

<p>1.2 ¿Se ocultó la secuencia de asignación hasta que los participantes se inscribieron y asignaron a las intervenciones?</p>	<p>Sí, la secuencia de asignación fue aleatoria, se utilizó un método de aleatorización de bloques permutados con un tamaño de bloque de seis.</p> <p>La secuencia de aleatorización se ocultó con sobres sellados opacos. Estos sobres contenían la asignación de tratamiento para cada paciente, de acuerdo con la tabla de aleatorización de bloques permutados. Los sobres fueron abiertos por el investigador inmediatamente después de la cirugía, en orden secuencial para cada paciente.</p>	<p><u>Y</u></p>
<p>1.3 ¿Las diferencias iniciales entre los grupos de intervención sugirieron un problema con el proceso de aleatorización?</p>	<p>La tabla 1 no muestra diferencias entre las variables clínicas y demográficas de base.</p>	<p><u>N</u></p>
<p>Juicio por riesgo de sesgo</p>	<p>Se realizó el ocultamiento de la secuencia de asignación y cualquier diferencia inicial observada entre los grupos de intervención parece ser compatible con el azar.</p>	<p>Bajo</p>

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
2.1. ¿Los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	No hubo enmascaramiento, los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo. El ensayo fue abierto, lo que significa que tanto los participantes como los investigadores fueron conscientes de la intervención asignada a cada participante.	Y
2.2. ¿Los cuidadores y los pacientes que administraron las intervenciones fueron conscientes de la intervención asignada por los participantes durante el ensayo?		Y

<p>2.3. Si <u>Y/PY/NI</u> a 2,1 o 2,2: ¿Hubo desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto del ensayo?</p>	<p>Sí, hubo desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto del ensayo.</p> <p>En el grupo que recibió terapia de supresión con TSH 33 pacientes (también el 8% del total) presentaron desviaciones al no seguir la intervención asignada. Estas desviaciones incluyeron eventos adversos relacionados con tirotoxicosis en 12 pacientes, angina o fibrilación auricular en 5 pacientes, y osteoporosis en 6 pacientes y 9 pacientes por decisión propia. En el grupo de no tratamiento solo un paciente no tuvo adherencia al tratamiento.</p>	<p>PY</p>
<p>2.4 Si <u>Y/PY</u> a 2,3: ¿Es probable que estas desviaciones hayan afectado el resultado?</p>	<p>Es posible que estas desviaciones hayan tenido un impacto en los resultados del estudio. Las desviaciones de la intervención asignada pueden introducir sesgos y afectar la validez de los resultados al reducir el efecto del tratamiento global en este grupo, llevando a la no diferencia entre los grupos. Los autores refieren que al realizar el análisis solamente con los sujetos que tuvieron adherencia al tratamiento el efecto, no cambia. (HR, 1.25; 95% CI, 1.03 - 1.53). Sin embargo, se observa que hay un efecto protector asociado al grupo de tratamiento el análisis al evaluar el efecto.</p>	<p>PY</p>

2.5. Si <u>Y/PY/NI</u> a 2.4: ¿Se equilibraron estas desviaciones de la intervención prevista entre los grupos?	No. Aunque se menciona en el texto que pueden influir en el resultado no se equilibraron. Las razones de la suspensión del tratamiento mencionadas anteriormente solo se presentaron en el grupo con supresión los eventos adversos registrados, como la tirotoxicosis, la angina o fibrilación auricular y la osteoporosis.	N
2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para calcular el efecto de la asignación a la intervención?	El análisis utilizado fue el enfoque de intención de tratar, que comparó la tasa de supervivencia sin eventos (SSE) en el grupo B con la del grupo A.	<u>Y</u>
2.7 Si <u>N/PN/NI</u> a 2.6: ¿Hubo potencial de un impacto sustancial (en el resultado) de la falta de análisis de los participantes en el grupo al que fueron asignados al azar?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Juicio por riesgo de sesgo	No se realizó enmascaramiento de los participantes ni del personal que administran las intervenciones, se presentaron desviaciones que surgieron a raíz del contexto del ensayo y es probable que estas desviaciones hayan afectado el resultado.	Alto

Dominio 3: Faltan datos de resultado

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
3.1 ¿Se asignaron datos para este resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes asignados al azar?	En este estudio, se observó una tasa de pérdida del 8% de los participantes (10 en el grupo de supresión y 23 en el grupo de no intervención).	PN
3.2 Si N/PN/NI a 3,1: ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la falta de datos de resultado?	Para el análisis de sobrevida se tomaron en cuenta las pérdidas en el seguimiento en el análisis hasta que se retiraron del estudio. En esta estimación los autores indican que no encontraron diferencias entre los dos grupos, nuestra estimación da un RR: 0.4931 IC 95% 0.1249, 1.946 ¹ . Es decir, el efecto varía y con poca precisión. Al hacer la estimación de las pérdidas como muertes se encontraría que la terapia con suplencia hormonal es protectora de la muerte. RR 0.4421 IC 95% 0.2363, 0.8272 ¹ . En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad la estimación de los autores HR 1.04 IC95% 0.85 a 1.27. Del mismo modo al incluir todas las pérdidas en el seguimiento el efecto cambia RR 0.6312IC 95% 0.4224, 0.9432 ¹ .	PN

3.3 Si <u>N/PN</u> a 3.2: ¿Podría la falta en el resultado depender de su verdadero valor?	Esto no se podría descartar en el estudio dado que no se tuvo datos de los pacientes.	PY
3.4 Si <u>Y/PY/NI</u> a 3.3: ¿Es probable que la ausencia en el resultado dependiera de su verdadero valor?		PY
Juicio por riesgo de sesgo	Al realizar el análisis de sensibilidad y considerar que las pérdidas o la falta del resultado pudiera depender de su verdadero valor, cambia el sentido del efecto de la intervención.	Alto

Dominio 4: Riesgo de sesgo en la medición del resultado

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
---------------------------	-------------	-----------------------

4.1 ¿Fue inadecuado el método para medir el resultado?	<p>Los métodos utilizados para medir los resultados fueron los siguientes: se emplearon pruebas como la ecografía de cuello y la tomografía computarizada de tórax para detectar la recurrencia. Cabe mencionar que no se utilizaron otros métodos de medición, como la tiroglobulina sérica estimulada por TSH y la gammagrafía de cuerpo entero RAI, debido a la cirugía conservadora de tiroides realizada en la mayoría de los pacientes.</p>	<p><u>PN</u></p>
4.2 ¿La medición o la determinación del resultado podrían haber diferido entre los grupos de intervención?	<p>No. La medición o la determinación del resultado al parecer no difirió entre los grupos de intervención. Todos los pacientes fueron evaluados rutinariamente mediante ecografía preoperatoria por el mismo radiólogo experto para estimar el grado de diseminación intratiroidea del cáncer y la metástasis de los ganglios linfáticos.</p>	<p><u>N</u></p>
4.3 Si <u>N/PN/NI</u> a 4,1 y 4,2: ¿Conocían los evaluadores de resultado la intervención recibida por los participantes del estudio?	<p>Fue un estudio abierto.</p>	<p><u>Y</u></p>
4.4 Si <u>Y/PY/NI</u> a 4,3: ¿Podría la evaluación del resultado haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	<p>El radiólogo que realizó el análisis en todos los pacientes es un experto en tiroides</p>	<p><u>PN</u></p>

4.5 Si Y/PY/NI a 4.4: ¿Es probable que la evaluación del resultado haya estado influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?		<u>PN</u>
Juicio por riesgo de sesgo	Por los resultados parcialmente objetivos, la experticia del evaluador y las pruebas de medición.	Bajo

Dominio 5: Riesgo de sesgo en la selección del resultado reportado

Preguntas de señalización	Comments	Response options
---------------------------	----------	------------------

<p>5.1 ¿Se analizaron los datos que produjeron este resultado de acuerdo con un plan de análisis preespecificado que se finalizó antes de que los datos de resultado no cegados estuvieran disponibles para el análisis?</p>	<p>No se dispone de protocolo. Sin embargo, se realizó la medición de los desenlaces de manera adecuada.</p>	<p><u>Y</u></p>
<p>¿Es probable que el resultado numérico que se está evaluando haya sido seleccionado, sobre la base de los resultados, de...</p>		
<p>5.2. ... ¿Múltiples mediciones de resultado elegibles (por ejemplo, escalas, definiciones, puntos temporales) dentro del dominio de resultado?</p>	<p>Se hizo medición de la recurrencia cada seis meses. Sin embargo, se tomó la recurrencia a las 5 años como el resultado más importante</p>	<p><u>PN</u></p>
<p>5.3 ... ¿Múltiples análisis elegibles de los datos?</p>	<p>Se aplicaron métodos estadísticos apropiados para cada tipo de variable y objetivo de estudio. Además, se realizaron análisis estratificados, análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad para explorar posibles diferencias y evaluar la robustez de los resultados.</p>	<p><u>N</u></p>

Juicio por riesgo de sesgo	Los datos se analizaron de acuerdo al protocolo establecido, es improbable que el resultado evaluado se haya seleccionado sobre la base de los resultados. Es poco probable que los datos se hayan seleccionado de resultados notificados.	Bajo
-----------------------------------	--	------

Riesgo general de sesgo

Juicio por riesgo de sesgo	Basado en los dominios evaluados en el ROB2, se puede concluir que el estudio presenta un alto riesgo, ya que los dominios 2 y 3 tuvieron un alto riesgo de sesgo.	Alto
-----------------------------------	--	------

F. Anexo: RoB2 Leboulleux

Herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2) PLANTILLA PARA COMPLETAR

Editado por Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne en nombre del RoB2 Development Group

Versión del 22 de agosto de 2019

El desarrollo de la herramienta RoB 2 fue apoyado por la Red de Centros MRC para la Investigación Metodológica de Ensayos (MR/L004933/2- N61), con el apoyo del Centro MRC ConDuCT-II (Colaboración e innovación para ensayos controlados aleatorios difíciles y complejos en procedimientos invasivos - MR/K025643/1), por la subvención de investigación MRC MR/M025209/1, y por una subvención de la Colaboración Cochrane.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Detalles del estudio

Referencia

Leboulleux, S., Bournaud, C., Chougnet, C. N., Zerdoud, S., Al Ghuzlan, A., Catargi, B., ... y Borget, I. (2022). Tiroidectomía sin yodo radioactivo en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo. *New England Journal of Medicine*, 386(10), 923-932.

Diseño del estudio

- Ensayo aleatorizado individualizado de grupos paralelos
- Ensayo aleatorizado grupal de grupos paralelos
- Ensayo cruzado (crossover) aleatorizado individualmente (u otro ensayo emparejado)

A los efectos de esta evaluación, las intervenciones que se comparan se definen como

Experimental:

Ablación con administración postoperatoria de radio yodo (1.1GBq) después de tirotropina humana recombinante

Comparador:

No recibir radioyodo.

Especificar qué resultado se está evaluando para determinar el riesgo de sesgo

Porcentaje de pacientes con eventos funcionales o biológicos durante los 3 años posteriores a la aleatorización. **Calidad de vida, ansiedad, miedo recurrente**

Especifique el resultado numérico que se está evaluando. En caso de que se presenten múltiples análisis alternativos, especifique el resultado numérico (p.ej. RR = 1,52 [IC del 95%: 0,83 a 2,77] y/o una referencia (p.ej. a un cuadro, figura o párrafo) que defina de forma única el resultado que se está evaluando.

De los 730 pacientes evaluados a los 3 años, el porcentaje sin un evento fue del 95,6% (IC 95%, 93,0 a 97,5) en el grupo que no recibió yodo radioactivo y del 95,9% (IC 95%, 93,3 a 97,7) en el grupo que recibió yodo radioactivo, para una diferencia entre los grupos de -0,3 puntos porcentuales (IC del 90% bilateral, -2,7 a 2,2).

¿El objetivo del equipo de revisión es este resultado...?

evaluar el efecto de la *asignación a la intervención* (el efecto "intención de tratar")

evaluar el efecto de la *adhesión a la intervención* (el efecto "por protocolo")

El análisis primario incluyó a todos los pacientes que pudieron ser evaluados en la población por protocolo (es decir, todos los pacientes cuyo tratamiento y seguimiento de 3 años se habían adherido al protocolo del estudio); Los pacientes que habían seguidos durante menos de 3 años fueron excluidos de la PRI

Si el objetivo es evaluar el efecto *de adherirse a la intervención*, seleccione las desviaciones de la intervención prevista que deben abordarse (se debe verificar al menos una):

Ocurrencia de intervenciones no protocolarias

fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado

No adherencia a su intervención asignada por los participantes del ensayo

¿Cuál de las siguientes fuentes se obtuvo para ayudar a informar la evaluación del riesgo de sesgo? (marque tantos como corresponda)

- Artículo(s) de revista con los resultados del ensayo
- Protocolo del ensayo
- Plan de análisis estadístico (SAP)
- Registro de juicios no comerciales (por ejemplo, registro de ClinicalTrials.gov)
- Registro de ensayos propiedad de la empresa (por ejemplo, registro de estudios clínicos de GSK)
- "Literatura gris" (por ejemplo, tesis inéditas)
- Resúmenes(es) de congresos sobre el ensayo
- Documento reglamentario (por ejemplo, informe de estudio clínico, paquete de aprobación de medicamentos)
- Aplicación de la ética de la investigación
- Resumen de la base de datos de subvenciones (por ejemplo, NIH RePORTER o Research Councils UK Gateway to Research)
- Comunicación personal con el investigador
- Comunicación personal con el patrocinador

5. Evaluación del riesgo de sesgo

Las respuestas subrayadas en verde son marcadores potenciales de bajo riesgo de sesgo, y las respuestas en rojo son marcadores potenciales de riesgo de sesgo. Cuando las preguntas se refieren únicamente a las publicaciones de señalización de otras preguntas, no se utiliza ningún formato.

Dominio 1: Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
1.1 ¿La secuencia de asignación fue aleatoria?	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para someterse a la administración postoperatoria de yodo	<u>Y</u>

<p>1.2 ¿Se ocultó la secuencia de asignación hasta que los participantes se inscribieron y asignaron a las intervenciones?</p>	<p>radioactivo (grupo yodo radioactivo) o no someterse a dicha administración (grupo sin yodo radioactivo), con estratificación según el sitio del ensayo y el estado de los ganglios linfáticos. Inicialmente se sometieron 776 pacientes a la aleatorización y al paso del tiempo solo se pudieron evaluar 730 pacientes para el análisis final. No da más información acerca de cómo se realizó la asignación aleatoria, pero se supone que fue con un método que permite realizar la estratificación.</p> <p>El estudio no especifica si se ocultó la secuencia de asignación.</p>	<p>NI</p>
<p>1.3 ¿Las diferencias iniciales entre los grupos de intervención sugirieron un problema con el proceso de aleatorización?</p>	<p>En la tabla uno se verifica que no hay diferencias entre los dos grupos, excepto en número de pacientes en estadio T1 y con lesiones multifocales, pero estas diferencias no son importantes.</p>	<p><u>N</u></p>
<p>Juicio por riesgo de sesgo</p>	<p>No hay información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación, pero es posible que hayan utilizado alguna técnica de ocultamiento, aunque no lo mencionan.</p>	<p>Bajo</p>

Dominio 2: Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (*efecto de la adhesión a la intervención*)

Preguntas de señalización	Comentarios	Response options
2.1. ¿Los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	En el protocolo indica (Masking: None (Open Label)) por lo tanto los cuidadores y los pacientes conocían la intervención asignada.	Y
2.2. ¿Los cuidadores y los pacientes que administraron las intervenciones fueron conscientes de la intervención asignada por los participantes durante el ensayo?		Y
2.3. [Si corresponde:] Si <u>Y/PY/NI</u> a <u>2,1</u> o <u>2,2</u> : ¿Se equilibraron las intervenciones importantes no relacionadas con el protocolo entre los grupos de intervención?	Solo menciona las intervenciones relacionadas con el estudio.	NI

2.4. [Si procede:] ¿Hubo fallas en la implementación de la intervención que podrían haber afectado el resultado?	<p>12 pacientes se retiraron del grupo de yodo radioactivo y 6 en el grupo de no intervención. Por otro lado, 26 pacientes no pudieron ser evaluados en el grupo de intervención y 20 en el grupo de no intervención. 4 pacientes recibieron otros tratamientos en el grupo de no tratamiento y 10 en el grupo de tratamiento. Se considera que por ser tan bajas las frecuencias podrían no afectar la intervención.</p>	<p><u>PN</u></p>
2.5. [Si procede:] ¿Hubo falta de adherencia al régimen de intervención asignado que podría haber afectado los resultados de los participantes?	<p>No hay información.</p>	<p>NI</p>
2.6. Si <u>N/PN/NI a 2,3, o Y/PY/NI a 2,4 o 2,5:</u> ¿Se utilizó un análisis apropiado para calcular el efecto de la adhesión a la intervención?	<p>No hay información al respecto.</p>	<p>PN</p>
Juicio por riesgo de sesgo	<p>Podría haber efecto en la no adherencia, en la estimación del verdadero efecto de la intervención.</p>	<p>Algunas Preocupaciones</p>

Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
---	--	--

Dominio 3: Faltan datos de resultado

Preguntas de señalización	Comentarios	Response options
3.1 ¿Se asignaron datos para este resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes asignados al azar?	En el estudio, se perdieron un total de 45 pacientes de la aleatorización inicial, lo que representa aproximadamente el 5,8% de los participantes asignados al azar. A pesar de esta pérdida, los datos fueron asignados para la gran mayoría de los participantes, ya que la tasa de pérdida fue relativamente baja. Por lo tanto, se puede considerar que los datos estuvieron disponibles para "casi todos" los participantes asignados al azar.	<u>PY</u>
3.2 Si N/PN/NI a 3.1: ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la falta de datos de resultado?	Cuando se toman las pérdidas del seguimiento y los retiros como sujetos que habría podido tener eventos, no cambia el sentido de la estimación. (Diferencia de Riesgo: 1.242% (IC 90% -2.162, 4.645)).	<u>PY</u>
3.3 Si N/PN a 3.2: ¿Podría la falta en el resultado depender de su verdadero valor?	No hay evidencia de que pasó con los sujetos que se retiraron en el sentido de sí presentaron eventos. Sin embargo, es posible que el resultado dependiera de su verdadero valor y esta situación	PY

<p>3.4 Si <u>Y/PY/NI</u> a 3.3: ¿Es probable que la ausencia en el resultado dependiera de su verdadero valor?</p>	<p>podría haber afectado los resultados a pesar de que los grupos no muestran grandes diferencias entre los sujetos perdidos 38 y 33 respectivamente.</p> <p>Se hizo análisis de intención de tratar. Sin embargo, sólo incluyen los sujetos en los que se supo el resultado el nominador y todos los sujetos en el denominador. En esta situación la diferencia de 0.13 con un IC 90% de -2.2 a 2.4) No se hace análisis de sensibilidad al considerar todos los sujetos perdidos como enfermos, ver cuadro anterior, ni en los escenarios extremos. Cuando se considera el peor escenario para la yodoterapia y el mejor para el tratamiento encontramos las siguientes diferencias: (Diferencia de riesgo 5.634% (IC90% 2.651, 8.618)) hay más riesgo en el grupo de expuestos a yodoterapia. Cuando se considera el mejor escenario para la yodoterapia y el peor para la no intervención encontramos las siguientes diferencias: (Diferencia de riesgo -5.446% (IC90% -8.358 a -2.535)) hay menos riesgo en el grupo de expuestos a yodoterapia. Entonces hay un efecto protector de la radioterapia.</p>	<p>PY</p>
<p>Juicio por riesgo de sesgo</p>	<p>En algunos escenarios tomando en cuenta que el resultado podría haber estado asociado a su verdadero valor, llevaría a la situación de que sí hay diferencia entre los dos tratamientos.</p>	<p>Algunas preocupaciones.</p>

Dominio 4: Riesgo de sesgo en la medición del resultado

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
4.1 ¿Fue inadecuado el método para medir el resultado?	<p>Los métodos de medición de los resultados fueron: La exploración de cuerpo entero y la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) del cuello se realizaron de 2 a 5 días después de la administración de yodo radioactivo. La medición de tiroglobulina y anticuerpos de tiroglobulina en todos los pacientes a los 10 meses y anualmente a partir de entonces. La tiroglobulina se midió mientras el paciente recibía tratamiento con hormona tiroidea, excepto para la medición a los 10 meses después de la aleatorización en el grupo de yodo radioactivo, en el que la medición se realizó después de la estimulación con tirotrópina humana recombinante. La ecografía del cuello se realizó en todos los pacientes 10 meses y 3 años después de la aleatorización. No se realizó ninguna exploración diagnóstica con yodo radiactivo después de la exploración de cuerpo entero que se realizó después de la terapia. Todos los desenlaces son duros y es poco probable el sesgo de detección entre los dos grupos.</p>	<u>N</u>

4.2 ¿La medición o la determinación del resultado podrían haber diferido entre los grupos de intervención?	<p>En el estudio, se implementaron métodos de medición y determinación de los resultados que fueron consistentes entre los grupos de intervención.</p>	<p><u>N</u></p>
4.3 Si <u>N/PN/NI</u> a 4,1 y 4,2: ¿Conocían los evaluadores de resultado la intervención recibida por los participantes del estudio?	<p>El estudio no especifica si los evaluadores de resultado conocían la intervención recibida por los participantes del estudio.</p>	<p>NI</p>
4.4 Si <u>Y/PY/NI</u> a 4,3: ¿Podría la evaluación del resultado haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	<p>Es poco probable que la evaluación del resultado pueda estar influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.</p>	<p><u>PN</u></p>
4.5 Si <u>Y/PY/NI</u> a 4,4: ¿Es probable que la evaluación del resultado haya estado influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?		
Juicio por riesgo de sesgo	<p>El método de medición del resultado no fue inapropiado, la medición no fue diferente entre los grupos de intervención. Adicionalmente la evaluación pudo no haber sido influenciada por la intervención recibida.</p>	<p>Bajo</p>

Dominio 5: Riesgo de sesgo en la selección del resultado reportado

Preguntas de señalización	Comments	Response options
<p>5.1 ¿Se analizaron los datos que produjeron este resultado de acuerdo con un plan de análisis preespecificado que se finalizó antes de que los datos de resultado no cegados estuvieran disponibles para el análisis?</p>	<p>Sí, se implementó un plan de análisis estadístico preespecificado para evaluar los datos que produjeron los resultados. Sin embargo, es importante destacar que este plan no incluyó una disposición para la corrección de comparaciones múltiples. Por lo tanto, las anchuras de los intervalos de confianza no fueron ajustadas para tener en cuenta la multiplicidad de pruebas realizadas.</p> <p>Es importante tener en cuenta que la falta de ajuste para la multiplicidad puede aumentar la probabilidad de obtener resultados significativos por casualidad, lo que podría conducir a falsos positivos. Por esta razón, se recomienda ser cautelosos al interpretar los intervalos de confianza y no utilizarlos como evidencia definitiva de los efectos del tratamiento.</p>	<p>PY</p>
<p>¿Es probable que el resultado numérico que se está evaluando haya sido seleccionado, sobre la base de los resultados, de...</p>		

5.2. ... ¿Múltiples mediciones de resultado elegibles (por ejemplo, escalas, definiciones, puntos temporales) dentro del dominio de resultado?	Como se mencionó previamente, no lo incluyó.	<u>N</u>
5.3 ... ¿Múltiples análisis elegibles de los datos?	Se hicieron análisis por varios desenlaces. Es probable que el resultado. Por ser un estudio de no inferioridad habría que evaluar si la diferencia del 5% es evaluada como un estimador de malos resultados en este caso eventos. La estimación de no inferioridad es un poco amplia hasta un 5% y lo ideal sería un 3%.	PY
Juicio por riesgo de sesgo	Los datos se analizaron de acuerdo con el protocolo establecido, no es probable que el resultado se haya seleccionado sobre la base de los resultados.	Algunas Preocupaciones.

Riesgo General de sesgo

Riesgo general de sesgo Juicio por riesgo de sesgo	<p>El resultado de la revisión de Rob 2 indica lo siguiente:</p> <p>En el dominio 1, el nivel de dominio fue considerado bajo debido a la falta de información sobre el ocultamiento de la secuencia de asignación. Aunque no se menciona explícitamente, es posible que se haya utilizado alguna técnica de ocultamiento.</p> <p>En el dominio 2, se observaron algunas preocupaciones. Esto podría tener un efecto en la no adherencia y en la estimación del verdadero efecto de la intervención.</p> <p>En el dominio 3, también se identificaron algunas preocupaciones. Hay diferencias en las pérdidas de seguimientos y los retiros al hacer el análisis de sensibilidad, cambia el sentido de la estimación del efecto en diferentes escenarios.</p> <p>En el dominio 4, el nivel de dominio fue considerado bajo. Se menciona que el método de medición del resultado no fue inapropiado y que la medición no fue diferente entre los grupos de intervención. Además, se señala que la evaluación pudo no haber sido influenciada por la intervención recibida.</p> <p>En el dominio 5, se registraron algunas preocupaciones. Los datos se analizaron de acuerdo con el protocolo establecido y no parece</p>	Riesgo de sesgo poco claro (Algunas Preocupaciones)
---	--	---

	probable que el resultado se haya seleccionado en función de los resultados. Además la estimación de la no diferencia es muy alta (5%) para este desenlace.	
--	---	--



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

G. PROTOCOLO



a.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
Maestría en Salud Pública
FACULTAD DE MÉDICINA

TÍTULO DEL PROYECTO: Efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo y de terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia, con clasificación T1a T1b y T2 N0M0 sin rasgos patológicos adversos. Una revisión sistemática rápida.

Autores:

Estudiante:

Sandoval Achury, Diana Carolina. Enfermera, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, Candidata M.Sc. en Salud Pública. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá.

Tutor:

Gaitán-Duarte Hernando. Profesor titular Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Declaración de Conflictos de Interés:

La tesista declara los siguientes conflictos de interés en relación con este trabajo de tesis presentado para el Instituto Nacional de Cancerología:

Financiamiento: Este trabajo de tesis ha sido financiado en parte por del Instituto Nacional de Cancerología y también se recibieron recursos no financieros por parte del Grupo de Evaluación de Tecnología en Salud. No se ha recibido financiamiento adicional de ninguna otra fuente.

Afiliación institucional: La autora es una estudiante de maestría en Salud Pública en la Universidad Nacional de Colombia.

La autora se compromete a llevar a cabo esta investigación de manera imparcial y objetiva, manteniendo la transparencia y evitando cualquier sesgo en la interpretación de los resultados. Toda la información relevante y los posibles conflictos de interés se han divulgado con el objetivo de garantizar la integridad y credibilidad de este trabajo de tesis presentado.

Consideraciones Éticas

En este capítulo, se abordarán las consideraciones éticas fundamentales para la realización de una investigación, teniendo en cuenta la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Se examinaron los diversos aspectos, tales como la calificación de riesgo inherente a la investigación, los dilemas éticos, el consentimiento informado, la protección de la privacidad y confidencialidad, el formulario de consentimiento informado y las condiciones de bioseguridad y declaración de impacto ambiental y se tuvieron en cuenta todos los aspectos en caso de ser pertinentes.

Calificación de Riesgo Inherente a la Investigación

De acuerdo con el artículo 11 y siguientes de la Resolución 008430 de 1993, esta investigación tiene un riesgo bajo, pues es una investigación que emplea métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sociológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Consentimiento Informado

Para la siguiente investigación no se requiere la toma de consentimiento informado.

Protección de la Privacidad y Confidencialidad de la Información

La protección de la confidencialidad de la información y de los sujetos del estudio es una prioridad absoluta y se garantizará a toda costa. Se implementarán todas las medidas necesarias y adecuadas para preservar la privacidad de los participantes y salvaguardar la confidencialidad de los datos recopilados durante la investigación.

Declaración de Impacto Ambiental.

Esta investigación no tiene ningún impacto ambiental, únicamente se utilizarán medios físicos en papel, con los documentos solicitadas por la universidad para los repositorios.

Descriptor/palabras claves:

- Estadio T1a, T1b, T2 NOM0
- Supresión hormonal de TSH
- Yodo terapia
- Pacientes con cáncer de tiroides en estadios iniciales
- Radioyodoterapia.

Resumen ejecutivo del protocolo**1. Objetivo**

Evaluar la efectividad y seguridad de la adyuvancia con yodo radioactivo y de terapia de supresión con levotiroxina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, llevados a tiroidectomía sin enfermedad macroscópica residual ni a distancia, con clasificación AJCC UICC T1a T1b y T2 N0M0 sin rasgos patológicos adversos.

Relevancia de la investigación:

La carga del cáncer en términos de mortalidad y morbilidad es significativa y representa un reto para los sistemas de salud y para la sociedad en general a nivel global. Es la segunda causa de muerte en el mundo (Globocan 2020) y según el Departamento administrativo Nacional de estadísticas (DANE) para el 2022 fue la quinta causa de muerte con una tasa de 9,2 x cada 100.000 habitantes en Colombia. En el 2021 según la cuenta de alto costo se registraron 416.289 casos prevalentes de cáncer en el país y 39.545 casos nuevos en donde el 95% fueron invasivos (CUENTA DE ALTO COSTO, 2021). La incidencia del cáncer en Colombia ha aumentado en las últimas décadas, principalmente debido al envejecimiento de la población y a cambios en los estilos de vida. (Perros et al., 2014a)

El cáncer tiene un alto costo económico tanto para el sistema de salud como para las familias afectadas. Los costos asociados a la atención médica y a la pérdida de productividad pueden ser significativos y afectar la economía de los hogares. (James et al., 2021) El cáncer no solo afecta la salud física de las personas, sino que también tiene un impacto social y emocional en los pacientes y sus familias. El diagnóstico y tratamiento del cáncer pueden generar estrés y ansiedad, así como limitaciones en las actividades cotidianas y laborales (Felipe et al., 2023). Dentro de los tipos de cáncer no priorizados; según la cuenta de alto costo, el cáncer de tiroides, para el año 2021 estuvo en el segundo lugar con una incidencia de 2,351 casos y una tasa cruda de 4,67 casos por cada 100.000 habitantes (CUENTA DE ALTO COSTO, 2021).

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que incluye los tipos papilar y folicular, generalmente tiene una tasa de mortalidad baja en comparación con otros tipos de cáncer. Es considerado como uno de los cánceres con mejor pronóstico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mortalidad puede variar según el estadio de la enfermedad, el tratamiento recibido y otros factores individuales. (Miguel DoMínguez et al., 2018). Por ser un cáncer en el cual hay disponibles varias opciones terapéuticas, es un tema relevante para ejemplificar las acciones de salud pública en términos de diagnóstico precoz tratamiento, temprano, evaluación del riesgo/ beneficio de los actuales tratamientos, temas que son importantes para el magister en salud pública, quien podría asesorar o ser requerido para la toma de tomar decisiones en salud pública por ejemplo en decisiones de cobertura en esta condición.

En el presente documento se utiliza el CDT para ejemplificar como a partir de la

frecuencia reportada de una condición, su prevenibilidad y el alto costo asociado, es crucial para el Magíster en Salud Pública, incluir en sus competencias la evaluación de la investigación en relación con las medidas preventivas, de detección y diagnóstico temprano, tratamiento y con un conocimiento adecuado de la evidencia de la que se dispone con base en la investigación identificada, para la toma de decisiones de cobertura o la creación de políticas en salud pública. Estas herramientas hacen parte de la epidemiología moderna y son útiles para el salubrista público.

La epidemiología es fundamental para el estudio de las enfermedades y su distribución en las poblaciones. Además, aporta herramientas para poder evaluar de manera crítica el conjunto de evidencia que soportará la toma de decisiones. La epidemiología proporciona a los salubristas una comprensión profunda de cómo las enfermedades se transmiten, quiénes están en mayor riesgo de contraerlas y cómo prevenirlas, y así como da herramientas para acercarse críticamente y da la evaluación de los efectos (riesgo y beneficio) de la implementación de intervenciones o de políticas que afectan a la población.

Esta investigación me permite apropiarme de las herramientas necesarias (Competencias) para identificar, seleccionar, calificar y sintetizar la evidencia científica actual nacional e internacional sobre los problemas e específicos que enfrentamos en nuestro campo de desempeño en la práctica diaria y así poder ayudar en el diseño los programas y políticas en salud pública ya sea en comunidades pequeñas o grandes poblaciones, pudiendo valorar las mejores alternativas disponibles en términos de validez y magnitud de los resultados así como si son aplicables en nuestro contexto.

3. Definición de conceptos claves para la RS

Ablación: Se refiere a la eliminación o destrucción de tejido a través de un procedimiento médico. Se puede utilizar para tratar una variedad de afecciones, incluyendo tumores y ciertas afecciones cardíacas, como la fibrilación auricular. (Gonzalez, 2022, n.d.)

Adyuvancia: se refiere al uso de terapia adicional después de la cirugía (tiroidectomía) para el cáncer diferenciado de tiroides. Este puede incluir terapia con yodo radioactivo, terapia hormonal y/o radioterapia externa. (Gonzalez, 2022, n.d.)

Cáncer diferenciado de tiroides: se refiere a un tipo de cáncer que se origina en las células de la glándula tiroides y que se caracteriza por presentar una estructura tiroidea diferenciada, es decir, una estructura glandular típica de la tiroides. Este tipo de cáncer se subclasifica en papilar, folicular y Hürthle cell. (Fernando & Sierra, 2023b)

Efectividad: se refiere a la capacidad de la terapia adyuvante para reducir el riesgo de

recurrencia del cáncer y mejorar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. (Thyroid cáncer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022)

Pacientes: se refiere a los individuos diagnosticados con cáncer diferenciado de tiroides que han sido sometidos a tiroidectomía. (Gonzalez, 2022, n.d.)

Seguridad: se refiere a los efectos adversos o eventos secundarios relacionados con administración de la terapia adyuvante. Esto puede incluir complicaciones agudas y crónicas, así como efectos a largo plazo sobre la calidad de vida de los pacientes. (Gonzalez, 2022, n.d.)

Tiroidectomía: La tiroidectomía es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación total o parcial de la glándula tiroides. Se utiliza comúnmente para tratar afecciones como el cáncer de tiroides, el bocio (un agrandamiento de la tiroides) o el hipertiroidismo (una producción excesiva de hormonas tiroideas). (Thyroid cáncer: Assessment and Management NICE Guideline, 2022)

4. Metodología

Se seguirá la metodología general de las RS rápidas, pero aplicada a las Revisiones de revisiones (overviews) (J. P. T. Higgins et al., 2008) y para las RS de intervenciones. (Garritty et al., 2021)

Diseño General

Se realizará una revisión sistemática rápida de intervenciones de la literatura en 2 fases

Fase 1: En esta etapa, se realizará una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento que se describen a continuación:

Tratamiento con Iodo radioactivo versus no tratamiento.

1. Tratamiento con terapia de suplencia hormonal Vs no tratamiento.
2. Tratamiento con Iodo radioactivos más tratamiento de supresión hormonal versus Iodo radioactivo solo
3. Tratamiento con Iodo radioactivos más tratamiento de supresión hormonal versus solo terapia de suplencia hormonal.
4. Terapia de Iodo Vs terapia de suplencia hormonal

El objetivo de esta fase es mapear dos o más revisiones sistemáticas que hayan abordado los diferentes tratamientos en una misma condición o subgrupo de población, analizando los beneficios y posibles daños asociados a cada uno.

En caso de que la fase 1 no arroje resultados suficientes, se procederá a realizar la fase 2 de la investigación. Esta fase incluirá la revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados, que permitirán evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos en relación con eventos adversos serios frecuentes.

Además, se analizarán las diferentes cohortes para evaluar eventos adversos serios no frecuentes, lo que permitirá obtener información más precisa sobre la incidencia de estos eventos en la población de estudio.

A continuación, se presentará la metodología detallada de las fases 1 y 2 de forma separada, con el fin de describir en mayor detalle los procedimientos y criterios utilizados en cada etapa de la investigación.

Se presenta la metodología de las Fases 1 y

4.1 Fase 1 Revisión sistemática de Revisiones sistemáticas (J. Higgins et al., 2019)

4.1.1 Estrategia de Búsqueda

Para identificar revisiones sistemáticas relevantes, se llevará a cabo una búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura. Se utilizarán los términos MeSH (Medical Subject Headings), DECs (Descriptores en Ciencias de la Salud) y términos libres en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.

La búsqueda se realizará en artículos publicados desde el año 2018 hasta abril de 2023, con el objetivo de incluir la evidencia más actualizada en el campo de estudio. Se utilizarán los términos y combinaciones de palabras clave pertinentes relacionados con el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides y las opciones terapéuticas mencionadas en la fase 1, como el tratamiento con yodo radioactivo y la terapia de supresión hormonal.

Se utilizarán los siguientes términos de búsqueda (con su correspondiente termino en inglés):

- Revisión sistemática
- Metaanálisis
- Cáncer de tiroides
- Estadio T1a, T1b, T2 N0M0
- Pacientes con cáncer de tiroides en estadios iniciales
- Iodo radioactivo
- Iodo terapia
- Supresión hormonal de TSH
- Tirotrópina alfa (thyrogen)
- Efectividad

- Seguridad

Ver anexo 1. Bitácora.

4.1.2 Criterios de Inclusión

El proceso de búsqueda se llevará a cabo siguiendo los principios de la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados) para definir los criterios de inclusión y exclusión de los estudios seleccionados. Se aplicarán filtros adicionales, como el idioma y el tipo de estudio, para asegurar la relevancia y la calidad de la evidencia obtenida, se describen a continuación los criterios de inclusión específicos:

4.1.2.1 Tipo de estudios: Revisiones sistemáticas de Intervenciones.

4.1.2.2 Tipos de participantes: Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de
cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía con las siguientes características

- En estadio T1a, T1b T2, N0, M0,
- Ausencia de enfermedad macroscópica residual o a distancia: Esto significa que no debe haber evidencia clínica o radiológica de tumor residual después de la tiroidectomía.
- Ausencia de rasgos patológicos adversos: Esto se refiere a la ausencia de características patológicas agresivas o de alto riesgo en el informe del examen histológico, como invasión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos, angioinvasión o margen quirúrgico comprometido.

4.1.2.3 Tipos de intervenciones: Yodo terapia, ablación, adyuvancia

Comparador: Terapia de supresión de TSH con levotiroxina.

Criterios de exclusión: Sujetos sometidos a yodoterapia radioactiva en los que no se presente la información de manera separada para este grupo de pacientes.

Desenlaces para medir:

1. De efectividad
2. Críticos
3. Supervivencia global
4. Relevantes:
 - 4.1. Tiempo libre de recaída
 - 4.2. Calidad de vida
- 5 De seguridad

Eventos adversos serios.

4.1.3. Selección de las Revisiones Sistemáticas (J. Higgins et al., 2019)**¿Cómo se seleccionarán los títulos y resúmenes?**

Una vez completada la búsqueda, todas las citas identificadas se cargarán y cotejarán utilizando la plataforma web gratuita Rayyan. Esta herramienta ha sido diseñada específicamente para facilitar la revisión sistemática y la síntesis de la literatura científica. Rayyan permitirá importar, organizar y analizar de manera eficiente la información relevante de los estudios científicos obtenidos. Durante este proceso, se eliminarán los duplicados para evitar la inclusión de información repetida.

Posteriormente, se llevará a cabo una prueba piloto en la cual dos revisores independientes evaluarán los títulos y los resúmenes de los estudios identificados, utilizando los criterios de inclusión predefinidos para la revisión. Aquellos estudios que parezcan cumplir con los criterios de selección serán seleccionados y se descargarán en formato de texto completo para una evaluación más detallada. Este enfoque de revisión por pares asegurará la objetividad y la consistencia en el proceso de selección de estudios, minimizando el sesgo potencial y maximizando la calidad de la evidencia incluida en la revisión sistemática.

Cualquier desacuerdo que surja entre los revisores durante cada etapa del proceso de selección de estudios será resuelto mediante discusión y, en caso necesario, se contará con la opinión de un revisor adicional para llegar a un consenso. Los resultados de la búsqueda y el proceso de inclusión de estudios se reportarán de manera exhaustiva en la revisión sistemática final y se presentarán siguiendo las directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

En el caso de que existan múltiples revisiones sistemáticas disponibles para la misma comparación, se considerarán diversos factores para seleccionar la revisión que será incluida en la revisión sistemática en curso. Estos factores pueden incluir la calidad metodológica de las revisiones, la relevancia y la exhaustividad de la búsqueda, la inclusión de estudios de mayor calidad y la presentación clara de los resultados. La selección de la revisión adecuada garantizará la obtención de la mejor evidencia disponible para responder a las preguntas de investigación planteadas en la revisión sistemática. Adicionalmente:

Se aplicará la herramienta A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) La revisión sistemática con la calidad metodológica más alta debe ser preferida. Como método complementario se revisará la fecha de publicación de las revisiones sistemáticas disponibles para elegir la más actualizada que incluya los Ensayos controlados aleatorizados más recientes. El proceso de selección de los estudios se informará con el Flujo grama sugerido en la herramienta PRISMA. (Page et al., 2021)

4.1.5. Extracción de los datos (J. Higgins et al., 2019)

Datos para extraer

Metodología:

1. Tipo de revisión sistemática de intervenciones (cabeza a cabeza, comparaciones indirectas metaanálisis en red (MAR))
2. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios primarios: (RoB, RoB 2, ISPOR para MAR o comparaciones indirectas)
3. Tipo de agrupamiento de los resultados (narrativo, estimador agrupado)
4. Razón para esta decisión
5. Tipo de estimador presentado: relativo (RR, OR, HR) De efecto absoluto: Reducción absoluta del riesgo NNT
6. Incremento absoluto del riesgo NND
1. Evaluación de la certeza en la evidencia con la herramienta GRADE Población: edad, sexo, estadio, comorbilidades, tipo de cáncer de tiroides, Intervención y comparación (ver las posibles comparaciones en la sección inicial del punto 4)
2. Iodo terapia: dosis, vía de administración, número de ciclos, tiempo de inicio después de la cirugía.
3. Tratamiento único (O Tratamiento complementado con Tirotropina alfa: dosis vía admón. duración de la terapia, tiempo de inicio después de la cirugía)
7. Cointervenciones recibidas

Comparador:

Ninguno

Iodo radiactivo solo

Resultados

Número de sujetos incluidos asignados a la intervención

Número de sujetos incluidos asignados al grupo control

Unidad de análisis: individuos tratados

Estimación del efecto por Desenlaces

Sobrevida global:

Número de estudios y sujetos incluidos en este desenlace

Estimador agrupado (IC 95),

Valor I²

Estimador no agrupado (rango)

Certeza en el cuerpo de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja)

Sobrevida libre de enfermedad

Número de estudios y sujetos incluidos en este desenlace

Estimador agrupado (IC 95),
 Valor I2
 Estimador no agrupado (rango)
 Certeza en el cuerpo de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja)

Eventos adversos serios

Estimador agrupado (IC 95),
 Valor I2
 Estimador no agrupado (rango)
 Certeza en el cuerpo de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja)
 Otros
 Fuente de financiación

4.1.6. Medición de la Calidad de las RS.

AMSTAR 2

Es una herramienta específicamente diseñada para la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas. Su objetivo es analizar la calidad de las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados, utilizando 16 criterios que abarcan aspectos como la selección de estudios, la calidad de los estudios incluidos y la síntesis de los resultados. Esta herramienta proporciona una estructura y un marco para evaluar de manera sistemática la calidad de las revisiones sistemáticas y asegurar la fiabilidad y validez de los resultados obtenidos. (Shea et al., 2017)

Cada paso en la realización de una revisión sistemática y metaanálisis es crucial, pero se han identificado siete dominios que pueden tener un impacto crítico en la validez de la revisión y sus conclusiones. Dos de estos dominios se centran en el riesgo de sesgo, es decir, si se ha evaluado adecuadamente y cómo puede influir en los resultados de la revisión. A continuación, se mencionan los dominios críticos:(Shea et al., 2017)

1. Registro del protocolo antes del inicio de la revisión (ítem 2)
2. Suficiencia de la búsqueda bibliográfica (ítem 4)
3. Justificación para excluir estudios individuales (ítem 7)
4. Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión (ítem 9)
5. Adecuación de los métodos de metaanálisis (ítem 11)
6. Consideración del riesgo de sesgo al interpretar los resultados de la revisión (ítem 13)
7. Evaluación de la presencia y el impacto probable de sesgo de publicación (ítem 15)

Los resultados de AMSTAR 2 pueden interpretarse de la siguiente manera:

Alto: Sin debilidades o una debilidad no crítica: la revisión sistemática proporciona un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios disponibles que abordan

la pregunta de interés.

Moderado: Más de una debilidad no crítica*: la revisión sistemática tiene más de una debilidad, pero no presenta fallas críticas. Puede proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles que se incluyeron en la revisión.

Bajo: Una falla crítica con o sin debilidades no críticas: la revisión tiene una falla crítica y es posible que no proporcione un resumen preciso y completo de los estudios disponibles que abordan la pregunta de interés.

Críticamente bajo: Más de una falla crítica con o sin debilidades no críticas: la revisión tiene más de una falla crítica y no se debe confiar en ella para proporcionar un resumen preciso y completo de los estudios disponibles.

*Múltiples debilidades no críticas pueden disminuir la confianza en la revisión y puede ser apropiado reducir la confianza general de la evaluación de moderada a baja. (Shea et al., 2017)

Algunas acciones que se pueden considerar si un estudio tiene como calificación críticamente bajo son:

1. **Verificar la calidad de los estudios primarios:** Si la revisión sistemática incluye estudios primarios, es necesario evaluar la calidad de esos estudios de manera individual. Si los estudios primarios también presentan deficiencias importantes en su metodología, es posible que los resultados de la revisión sean menos confiables.
2. **Realizar una búsqueda adicional:** Si la revisión sistemática de baja calidad no proporciona una base sólida de evidencia, se puede llevar a cabo una búsqueda adicional de revisiones sistemáticas de mayor calidad o estudios primarios relevantes. Esto permitirá obtener una visión más completa y confiable del tema en cuestión.
3. **Consultar con expertos en el campo:** Es recomendable buscar la opinión de expertos en el área temática de la revisión para obtener una perspectiva más informada sobre la validez y relevancia de los resultados presentados.
4. **Considerar realizar una nueva revisión sistemática:** Si la calidad de la revisión sistemática es críticamente baja y no se encuentran revisiones de mayor calidad disponibles, puede ser necesario realizar una nueva revisión sistemática utilizando métodos rigurosos y transparentes. (Shea et al., 2007)

4.1.7 Síntesis de la información y presentación de los datos (Garritty et al., 2021)

Se realizará un análisis narrativo de las revisiones sistemáticas identificadas siguiendo el siguiente orden:

1. **Intervenciones evaluadas:** Se describirán las intervenciones que fueron evaluadas en cada revisión sistemática, especificando los detalles relevantes de cada una.
2. **Población:** Se proporcionará información sobre la población de estudio incluida en cada revisión sistemática, como la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad, las comorbilidades y el tipo de cáncer de tiroides, según corresponda.

3. Cantidad de estudios incluidos y tipo: Se informará el número de estudios incluidos en cada revisión sistemática y se especificará el tipo de diseño de los estudios (por ejemplo, ensayos aleatorizados controlados, estudios observacionales, etc.).

4. Evaluación del riesgo de calidad de la evidencia con AMSTAR 2 (ISPOR): Se realizará una evaluación del riesgo de sesgo de cada revisión sistemática utilizando la herramienta AMSTAR 2. Esta evaluación permitirá determinar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y su impacto en la validez de los resultados.

5. Evaluación de los efectos: Se analizarán los efectos encontrados en cada revisión sistemática, utilizando los mismos estimadores utilizados en la revisión sistemática base. Se describirán los resultados relevantes en términos de efecto relativo (RR, OR, HR) y efecto absoluto (reducción absoluta del riesgo, NNT, incremento absoluto del riesgo, NND).

Además, se presentará la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE. Esta evaluación permitirá determinar el nivel de confianza en los resultados de las revisiones sistemáticas, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, la consistencia de los resultados, la magnitud del efecto, la precisión de las estimaciones y el sesgo potencial.

Se presentará primero los desenlaces de la efectividad y luego los de seguridad

Por ejemplo:

- a) Sobrevida global a 1 año 5 y 10 años (si está disponible)
- b) Sobrevida libre de enfermedad a la recurrencia local a 1 año 5 y 10 años
- c) Calidad de vida
- d) Seguridad Eventos adversos serios y no serios

Se presentará la siguiente información:

Efecto estimado de la intervención tomando en cuenta el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia según la metodología Grade en el siguiente formato:

Desenlace, número de estudios incluidos, población incluida, estimador del efecto, I^2 certeza de la evidencia (Shea et al., 2017)

4.2 Fase 2

Sólo en el caso de no haber identificado revisiones sistemáticas relevantes, o si las revisiones sistemáticas identificadas no abarcan todos los tratamientos pertinentes dentro del alcance de nuestra investigación, se llevará a cabo la Fase 2.

Estrategia de búsqueda:

Se realizará una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Esta búsqueda se llevará a cabo utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) o términos libres relacionados con nuestra temática de interés. El período de búsqueda comprenderá desde el año 2018 hasta abril de 2023.

Se utilizarán los siguientes términos de búsqueda (con su correspondiente termino en inglés):

- Ensayo controlado aleatorizado
- Cáncer de tiroides
- Estadio T1a, T1b, T2 N0M0
- Pacientes con cáncer de tiroides en estadios iniciales
- Iodo radioactivo
- Iodo terapia
- Supresión hormonal de TSH
- Levotiroxina
- Efectividad
- Seguridad

El objetivo de esta búsqueda es identificar ensayos clínicos aleatorizados publicados durante el período especificado. Estos ensayos clínicos proporcionarán evidencia adicional sobre los tratamientos relevantes que no hayan sido abordados de manera adecuada en las revisiones sistemáticas identificadas en la Fase 1.

La estrategia de búsqueda se llevará a cabo de manera rigurosa y sistemática, siguiendo los principios de la metodología de búsqueda de la literatura científica. Se utilizarán los filtros y operadores adecuados para garantizar la precisión y exhaustividad de los resultados.

Una vez completada la búsqueda, se procederá a la selección de los ensayos clínicos aleatorizados relevantes para nuestra investigación, utilizando criterios de inclusión predefinidos. Estos criterios se basarán en la población de estudio, las intervenciones evaluadas y los resultados de interés.

La Fase 2 permitirá obtener información adicional a partir de ensayos clínicos aleatorizados que complemente la evidencia encontrada en las revisiones sistemáticas de la Fase 1. Esto garantizará una evaluación más completa de los tratamientos relevantes para nuestra investigación y nos permitirá obtener conclusiones más sólidas.

4.2.1 Criterios de inclusión de los estudios

Tipos de estudio: Ensayos Controlados Aleatorizados.

4.2.2.2 Tipos de participantes: Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de

- cáncer diferenciado de tiroides llevados a tiroidectomía con las siguientes características
- En estadio T1a, T1b T2, N0, M0,
 - Ausencia de enfermedad macroscópica residual o a distancia: Esto significa que no debe haber evidencia clínica o radiológica de tumor residual después de la tiroidectomía.
 - Ausencia de rasgos patológicos adversos: Esto se refiere a la ausencia de características patológicas agresivas o de alto riesgo en el informe del examen histológico, como invasión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos, angioinvasión o margen quirúrgico comprometido.

4.1.2.3 Tipos de intervenciones: Yodo terapia, ablación, adyuvancia sola o más TSH

Comparador: Yodo terapia sola
Ninguno.

4.2.2. Selección de los estudios

Después de completar la búsqueda, todas las citas identificadas se revisarán y cargarán en Rayyan, una plataforma web gratuita diseñada específicamente para facilitar la revisión sistemática y la síntesis de la literatura científica. Esta herramienta nos permitirá importar, organizar y analizar de manera eficiente la información relevante de los estudios científicos. Una vez que las citas se hayan cargado en Rayyan, se llevará a cabo un proceso de eliminación de duplicados para asegurarnos de que cada estudio sea considerado solo una vez en nuestra revisión. Este paso es importante para garantizar la integridad y la precisión de los resultados.

Posteriormente, se realizará una prueba piloto donde dos revisores independientes evaluarán los títulos y los resúmenes de los estudios identificados. Estos revisores aplicarán los criterios de inclusión predefinidos para determinar qué estudios parecen cumplir con los requisitos de selección establecidos para la revisión.

Los estudios que parezcan cumplir con los criterios de selección serán seleccionados para su revisión en texto completo. Estos estudios se descargarán en su formato completo y se someterán a una revisión más detallada en las etapas posteriores de la revisión sistemática.

Este proceso de selección de estudios permitirá identificar y evaluar de manera rigurosa los estudios que son relevantes para la revisión sistemática, asegurando que solo se incluyan los estudios que cumplan con los criterios de inclusión y sean pertinentes para responder a la pregunta de investigación.

Posterior a esto, los documentos completos serán evaluados en detalle por dos revisores independientes para verificar cumplen los criterios de inclusión. Los textos completos que no cumplan con los criterios de inclusión no se incluirán. Luego se verificará si alguno tiene un

criterio de exclusión se registrarán la razón.

Cualquier desacuerdo que surja entre los revisores en cada etapa del proceso de selección se resolverá mediante discusión o con un revisor adicional. Los resultados de la búsqueda y el proceso de inclusión de estudios se informarán en su totalidad en la revisión rápida final y se presentarán en el flujograma PRISMA.

4.2.3 **Extracción de los datos.** (Garritty et al., 2021)

Metodología.

Tipo de ECA: (Explicativo, pragmático)

Cálculo de tamaño de muestra.

Basado en

Estimador de efecto Utilizado: RR OR

Aprobación comité de ética

Registro protocolo

Población: edad, sexo, estadio, comorbilidades, tipo de cáncer de tiroides

Número de sujetos asignados al grupo intervención

Número de sujetos perdidos en el seguimiento o retiros en el grupo de intervención

Número de sujetos analizados en el grupo de intervención

Número de sujetos asignados al grupo control

Número de sujetos perdidos en el seguimiento o retiros en el grupo de control

Número de sujetos analizados en el grupo de control

Intervención y comparación (ver las posibles comparaciones en la sección inicial del punto 4)

Iodo terapia: dosis, vía de admón., número de ciclos, tiempo de inicio después de la cirugía

Tratamiento único

(O Tratamiento complementado con Levotiroxina: dosis vía admón. duración de la terapia, tiempo de inicio después de la cirugía)

Intervenciones recibidas

Comparador:

Ninguno

Iodo radiactivo solo

Resultados

Unidad de análisis

Número de sujetos con el desenlace: mortalidad

Tiempo en que se mide la mortalidad

Mediana de tiempo de mortalidad

Número de sujetos con recaída

Tiempo de la recaída

Mediana de tiempo de la recaída

Número de sujetos con eventos adversos serios

otros aspectos

Fuente de financiación

4.2.4 Evaluación del riesgo de sesgos con la herramienta Rob 2.

La evaluación del riesgo de sesgo se considera un componente esencial de una revisión sistemática sobre los efectos de una intervención. La herramienta más utilizada para los ensayos aleatorizados es la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane Rob 2. Una evaluación del riesgo de sesgo en cada estudio incluido en una revisión sistemática documenta posibles deficiencias en la evidencia resumida y contribuye a la certeza en la evidencia general. La herramienta de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados (herramienta RoB) se ha utilizado ampliamente tanto en revisiones sistemáticas de Cochrane como en otras, con más de 40,000 citas en Google Scholar. (Sterne et al., 2019)

Las preguntas de señalización tienen el propósito de obtener información relevante para evaluar el riesgo de sesgo. Estas preguntas se formulan de manera factual y buscan ser lo más claras y simples posible. Las opciones de respuesta incluyen "sí", "probablemente sí", "probablemente no", "no" y "sin información". Dependiendo de la pregunta, una respuesta afirmativa puede indicar tanto un riesgo de sesgo más bajo como más alto, de acuerdo con la formulación más natural de la pregunta. En el apéndice web se encuentra disponible material adicional que ofrece orientación sobre cómo responder cada pregunta.

Es importante destacar que las respuestas de "sí" y "probablemente sí" tienen el mismo significado en términos de riesgo de sesgo, al igual que las respuestas de "no" y "probablemente no". Por lo general, se interpreta que "sí" y "no" representan indicadores opuestos de riesgo de sesgo.

Los dominios de RoB 2 (Risk of Bias 2) son los siguientes:

1. Sesgo de selección: se refiere a la asignación inapropiada de los participantes a los grupos de tratamiento y control, lo cual no se realiza de manera adecuada.
2. Sesgo de desempeño: se refiere a las diferencias en la atención brindada a los participantes en los grupos de tratamiento y control, lo cual puede influir en los resultados.
3. Sesgo de detección: se refiere a las diferencias en la forma en que se miden los

resultados entre los grupos de tratamiento y control, lo cual puede introducir distorsiones en los hallazgos.

4. Sesgo de deserción: se refiere a las diferencias en la cantidad y las razones por las que los participantes abandonan el estudio entre los grupos de tratamiento y control, lo cual puede afectar la validez de los resultados.
5. Sesgo de informe: se refiere a las diferencias en la forma en que se informan los resultados entre los grupos de tratamiento y control, lo cual puede sesgar la interpretación de los hallazgos.

Sesgo de otros: se refiere a cualquier otro sesgo que no esté abordado por los dominios anteriores, abarcando posibles factores adicionales que puedan influir en la validez de los resultados. (Higgins, J. P., Savović, J., & Page, M. J. (2019))

A continuación, se describe la interpretación de los dominios calificados y evaluados:

Interpretación:

Se considerará si el ECA tiene alto riesgo de sesgos, bajo riesgo de sesgos o algunas preocupaciones en cada uno de los dominios y globalmente. Las opciones de respuesta para un juicio global de riesgo de sesgo son las mismas que para los dominios individuales. El riesgo global de sesgo generalmente corresponde al peor riesgo de sesgo en cualquiera de los dominios. Sin embargo, si se considera que un estudio tiene "algunas preocupaciones" sobre el riesgo de sesgo en varios dominios, podría considerarse que tiene un alto riesgo de sesgo en general.

Tabla 3. Enfoque para alcanzar un juicio general de riesgo de sesgo para un resultado específico.

Juicio general de riesgo de sesgo	Criterios
Bajo riesgo de sesgo	Se considera que el estudio tiene bajo riesgo de sesgo para todos los dominios para este resultado.
Algunas preocupaciones	Se considera que el estudio plantea algunas preocupaciones en al menos un dominio para este resultado, pero no tiene un alto riesgo de sesgo para ningún dominio.
Alto riesgo de sesgo	Se considera que el estudio tiene alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado, o se considera que el estudio tiene algunas preocupaciones para múltiples dominios en una forma que reduce sustancialmente la confianza en el resultado.

4.2.4 **Síntesis de la información y presentación de los datos.**

Se hará análisis narrativo de los ECAs identificados con el siguiente orden

- Cantidad de estudios incluidos y tipo
- Población
- Intervenciones evaluadas
- Evaluación del riesgo del riesgo de sesgos
- Evaluación de la medida de los efectos
- Medida del efecto: se utilizarán las mismas medidas que los estudios originales
- Se utilizarán los mismos estimadores de los estudios base y se presentaran agrupados con su respectivo intervalo de confianza, si es relevante la interpretación de los datos agrupados

Unidad de análisis: pacientes

La unidad de análisis serán los pacientes

Qué se hace si hay tres brazos o más en un estudio

La unidad de análisis serán los individuos que recibieron el tratamiento, en caso de encontrar ECA en paralelo con más de dos brazos se comparará el grupo control contra un grupo que contenga los brazos de intervención o se dividirá el grupo control en una proporción que se distribuya en porciones iguales.

Manejo de los datos ausentes

No se hará imputación de datos y se buscará comunicación con los autores con el fin de obtener los datos faltantes y en los sujetos que no se conoce el desenlace no se incluirán en el análisis.

Agrupamiento de los datos

Se hará agrupamiento de los datos cuando tenga sentido de acuerdo con que la población y la intervención entre los estudios tengan características similares y no haya sustancial heterogeneidad entre los resultados. En caso de que no tenga sentido el agrupamiento, o los niveles de heterogeneidad sean altos o sustanciales, no se hará agrupamiento y se eliminarán los datos.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluará desde tres puntos de vista. El primero visualmente, se evaluará si el estimador del efecto tiene la misma dirección y que los IC tengan traslapamiento. Segundo, se utilizará el estimador estadístico I² y se interpretará de la siguiente manera 0-40 No importante, 40 a 70 importante y significativa, mayor de 70%. Si se identifica heterogeneidad ni importante se utilizará el modelo de efectos fijos, en caso de que la heterogeneidad sea importante se aplicará el modelo de efectos aleatorios y en caso de encontrar heterogeneidad importante o significativa se buscará dar la explicación de esta mediante el análisis de subgrupos “edad, sexo, tipo histológico,

marcadores tumorales". Si no se encuentra la explicación de la heterogeneidad entre los subgrupos, no se aplicará el estimador y no se presentará agrupamiento de los datos. Tercero, se considerará que hay heterogeneidad cuando la P sea mayor a 0,1 en la prueba de chi cuadrado.

Investigación de la heterogeneidad y análisis de subgrupos

Se hará análisis de subgrupos independiente de la heterogeneidad para evaluar a edad el sexo tipo histológico y los marcadores tumorales en caso de encontrar la información.

- **Evaluación del riesgo de sesgos de reporte**

En caso de encontrar más de 10 estudios se aplicará la herramienta del Funnel Plot para estimar el sesgo de estudios con resultados negativos.

Análisis de sensibilidad

Las recomendaciones pueden ser sensibles a los tipos de estudios analizados, por esa razón se realizará un análisis de sensibilidad en el que se evalúe si las conclusiones cambian en caso de que únicamente se incluyan los estudios con bajo riesgo de sesgos, o en comparación cuando se incluyen estudios de bajo y alto riesgo de sesgo.

Elaboración tablas GRADE

La evaluación de la certeza de la evidencia se realizará considerando varios factores, que incluyen el riesgo de sesgos, la heterogeneidad, la evidencia indirecta, la precisión y otros aspectos relevantes. Estos elementos nos permitirán determinar el nivel de confianza que se puede tener en los resultados obtenidos. (Schünemann et al., 2019)

Con el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), la certeza de la evidencia se calificará en cuatro niveles: ALTA, MODERADA, BAJA y MUY BAJA. Esta calificación se realizará considerando los diferentes factores mencionados anteriormente, como el riesgo de sesgos, la heterogeneidad, la evidencia indirecta, la precisión y otros aspectos relevantes.

La certeza se evalúa en función de la confianza que se puede tener en los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Una certeza ALTA indica que existe un alto grado de confianza en los resultados y que es poco probable que futuros estudios cambien las conclusiones. Una certeza MODERADA indica que existe una confianza moderada en los resultados, pero es posible que futuros estudios modifiquen las conclusiones. Una certeza BAJA indica que existe una confianza limitada en los resultados y es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en las conclusiones. Una certeza MUY BAJA indica que hay una gran incertidumbre en los resultados y es probable que futuros estudios cambien significativamente las conclusiones.

(Schünemann et al., 2019)

Además de calificar la certeza de la evidencia, el nivel de certeza también se tiene en cuenta al evaluar la asociación desde el punto de vista de la magnitud del efecto en las conclusiones. Por ejemplo, si la certeza de la evidencia es ALTA y el efecto es significativo y clínicamente relevante, se puede llegar a una conclusión más contundente. Sin embargo, si la certeza de la evidencia es BAJA o MUY BAJA, se deben expresar conclusiones con mayor cautela debido a la mayor incertidumbre en los resultados. (Schünemann et al., 2019)

En las tablas de GRADE se presentará la siguiente información para cada desenlace evaluado:

1. **Número de estudios incluidos:** Se indicará la cantidad de estudios que fueron incluidos en el análisis para ese desenlace en particular.
2. **Población incluida:** Se describirá la población de los estudios incluidos, es decir, las características demográficas y clínicas de los participantes.
3. **Estimador del efecto:** Se proporcionará el estimador del efecto calculado para el desenlace, como puede ser el riesgo relativo (RR), la Odds ratio (OR), la diferencia de medias (DM) u otro estimador relevante.
4. **I²:** Se presentará el valor de I², que es una medida de la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Este valor indica la proporción de la variabilidad total que se debe a la heterogeneidad en lugar del azar. Un valor alto de I² sugiere una mayor heterogeneidad entre los estudios.
5. **Certeza de la evidencia:** Se proporcionará una evaluación de la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE. La certeza puede clasificarse en alta, moderada, baja o muy baja, y refleja la confianza en los resultados y la posibilidad de que futuros estudios cambien la estimación del efecto.

Estos datos se presentarán de forma tabular para facilitar la comprensión y comparación de los resultados entre los diferentes desenlaces evaluados. De esta manera, se podrá tener una visión clara de los estudios incluidos, los efectos estimados, la heterogeneidad y la certeza de la evidencia para cada desenlace.

Resultados Esperados de la Tesis.

Mi objetivo principal es obtener el título de Magíster en Salud Pública al finalizar esta tesis. Sin embargo, más allá de la obtención del título, mi expectativa es adquirir todas las herramientas necesarias para tomar decisiones fundamentadas en mi futuro trabajo como Magíster.

Esta investigación me ha brindado la oportunidad de desarrollar competencias específicas que me permiten sintetizar la evidencia científica actual sobre temas relevantes en el campo de la salud pública y la epidemiología. A lo largo del trabajo, he podido aplicar y analizar herramientas específicas, así como comprender su correcto uso en relación con diferentes tipos de estudios y los sesgos que pueden presentarse en ellos. Esto resulta fundamental para tomar decisiones informadas en el ámbito de la salud y evaluar la calidad de la evidencia actualizada.

Aspiro a que esta investigación me proporcione las bases sólidas y el conocimiento necesario para enfrentar los desafíos que encontraré en mi carrera profesional. Estoy segura de que las herramientas y competencias adquiridas me permitirán abordar futuros trabajos de manera rigurosa, basada en la evidencia científica y con un enfoque crítico, para afrontar cualquier enfermedad en su historia natural. Estoy emocionada por aplicar todo lo aprendido y contribuir de manera significativa al campo de la salud pública.

Bibliografía

1. Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., & Richter, B. (2014). Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2014, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004098.pub2>
2. Biondi, B., Fazio, S., Carella, C., Amato, G., Cittadini, A., Lupoli, G., Sac@, L., Bellastella, A., Lombard1, G., Lu, G., & Lo, G.). (n.d.). Cardiac Effects of Long-Term Thyrotropin-Suppressive Therapy with Levothyroxine*. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metahuhm Copyright cc> 1993 by The Endocrine Society* (Vol. 77, Issue 2).
3. Botella-Carretero, J. I., Galá, J. M., Caballero, C., Sancho, J., & Escobar-Morreale, H. F. (n.d.). *Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma*. [Http://www.endocrinology.org](http://www.endocrinology.org)
4. (Gonzalez, 2022, n.d.)
5. Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., Mciver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Steward, D. L., & Tuttle, R. M. (n.d.). *Original studies, reviews, and scholarly dialog thyroid cancer and nodules Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer the American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. [Www.liebertpub.com](http://www.liebertpub.com)
6. Cuenta de alto costo. (2021). *Situacion del cancer en la poblacion adulta atendida en el sgsss de colombia 2021*.
7. De, e. E. (2017). *Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad tecnológica: manual metodológico*. [Www.iadb.org/salud](http://www.iadb.org/salud)
8. Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. (2016). *Joanne E mckenzie, Sue E Brennan, Rebecca E Ryan, Hilary J Thomson, Renea V Johnston, James Thomas*, 33–65.
9. Felipe, J., Ochoa, V., & -Ecuador, G. (n.d.-a). Cáncer de tiroides: perfil clínico-epidemiológico Thyroid cancer: clinical-epidemiological profile Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-nocomercial-compairigual 4.0 Internacional. In *Journal of American health enero-Junio* (Vol. 6). [Http://www.jah-journal.com/index.php/jah](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

10. Felipe, J., Ochoa, V., & -Ecuador, G. (n.d.-b). Cáncer de tiroides: perfil clínico-epidemiológico Thyroid cancer: clinical-epidemiological profile Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-nocomercial-compartirigual 4.0 Internacional. In *Journal of American health enero-Junio* (Vol. 6). [Http://www.jah-journal.com/index.php/jah](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)
11. Fernando, D., & Sierra, L. (2023a). *Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total ¿qué tan frecuente es?*
12. Fernando, D., & Sierra, L. (2023b). *Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total ¿qué tan frecuente es?*
13. Garritty, C., Gartlehner, G., Nussbaumer-Streit, B., King, V. J., Hamel, C., Kamel, C., Affengruber, L., & Stevens, A. (2021). Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 130, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>
14. González Rivero, L., Dra Silvia Elena Turcios Tristá, I., Dra Milagros Velasco Mirabal III Hospital General Docente, I. I., & Fernández, A. (2012). Aplicaciones clínicas del radioyodo 131 (I 131) en las enfermedades del tiroides Clinical applications of radioiodine 131 (I 131) in the thyroid diseases. In *Revista Cubana de Endocrinología* (Vol. 23, Issue 3). [Http://scielo.sld.cu](http://scielo.sld.cu)
15. Granados-García, M., gallegos-Hernández, F., Quintero-Rodríguez, C. E., Gurrola-Machuca, H., Acuña-Tovar, M., Pacheco-Bravo, I., Flores-Hernández, L., Cano-Valdez, A. M., Maldonado-Magos, F., Villavicencio-Queijeiro, M. A., García-Pérez, F. O., Medina-Ornelas, S. S., Cruz-López, J. C., Serrano-Arévalo, M. L., González, L. F. V., Gómez-Pedraza, A., Abrego-Vásquez, J. A., Guadarrama-Orozco, J. A., Rivera, S. R., ... Carrillo, F. J. O. (2019). Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of the thyroid nodule and differentiated thyroid carcinoma. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 18(2), 53–101. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M19000165>
16. Haugen, B. R., Sawka, A. M., Alexander, E. K., Bible, K. C., Caturegli, P., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Morris, J. C., Nassar, A., Pacini, F., Schlumberger, M., Schuff, K., Sherman, S. I., Somerset, H., Sosa, J. A., Steward, D. L., Wartofsky, L., & Williams, M. D. (2017). American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. In *Thyroid* (Vol. 27, Issue 4, pp. 481–483). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0628>
17. Higgins, J. P. T., Green, S. (Sally E., & Cochrane Collaboration. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Wiley-Blackwell.
18. Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons.
19. James, D. L., Ryan, É. J., Davey, M. G., Quinn, A. J., Heath, D. P., Garry, S. J., Boland, M. R., Young, O., Lowery, A. J., & Kerin, M. J. (2021). Radioiodine Remnant

- Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 147(6), 544–552. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0288>
20. López-Tinoco, C., Gavilán Villarejo, I., Coserria Sánchez, C., & García Curiel, A. (2012). Protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Medicine (Spain)*, 11(14), 854–858. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70396-7](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70396-7)
21. Luster, M., Lippi, F., Jarzab, B., Perros, P., Lassmann, M., Reiners, C., & Pacini, F. (2005). Rhtsh-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: A comprehensive review. In *Endocrine-Related Cancer* (Vol. 12, Issue 1, pp. 49–64). <https://doi.org/10.1677/erc.1.00830>
22. Maritza, E., Cabezas, G., Noemí, I., Encalada, J., Paola, K., Urgiles, G., Judith, S., & Jara, V. (2020). The Role of Radiotherapy in the Different Cancer of Tiroides: Case Series and Literature Review. *Rev. Oncol. Ecu*, 30(3), 215–228. <https://doi.org/10.33821/491>
23. Miguel domínguez, J., Teresa martínez, M., Miguel massardo, J., Muñoz, suelí, droppelmann, nicolás, gonzález, H., & Mosso, lorena. (2018). Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL Risk of recurrence in differentiated thyroid cancer. In *Artículo de investigación rev Med chile* (Vol. 146).
24. Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Melinda, Huang, G., Young, Park, I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). *Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer* (Vol. 8, Issue 1). www.ahdbonline.com
25. Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J. W. A., Wiersinga, W., Moreno-Reyes, R., Van den Bruel, A., Zira, C., Feldt-Rasmussen, U., Godballe, C., Corone, C., Borson-Charzot, F., Reiners, C., Alevizaki, M., Duntas, L., Vlassopoulou, B., Esik, O., Mezosi, E., ... Harmer, C. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*, 154(6), 787–803. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02158>
26. Page, M. J., mckenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., mayo-Wilson, E., mcdonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
27. Pasamontes Pingarrón, J. A., Cabrera Martín, M. N., Carreras Delgado, J. L., Scola Yurrita, B., Calvo Manuel, F., & Delgado Bolton, R. C. (2006). Comparison between 18F-FDG PET and conventional imaging techniques (CT SCAN and MRI) in the diagnosis of head and neck tumor suspicion of recurrence. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 57(10), 441–445. [https://doi.org/10.1016/s0001-6519\(06\)78745-3](https://doi.org/10.1016/s0001-6519(06)78745-3)
28. Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard Ba, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014a). Guidelines for

the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(SUPPL. 1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>

29. Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard Ba, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014b). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(SUPPL. 1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>

30. Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F., Reiners, C., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Cooper, D. S., Schuff, K. G., Braverman, L. E., Skarulis, M. C., Davies, T. F., Mazzaferri, E. L., Daniels, G. H., Ross, D. S., Luster, M., Samuels, M. H., Weintraub, B. D., Ridgway, E. C., & Ladenson, P. W. (2006a). A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3), 878–884. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2064>

31. Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F., Reiners, C., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Cooper, D. S., Schuff, K. G., Braverman, L. E., Skarulis, M. C., Davies, T. F., Mazzaferri, E. L., Daniels, G. H., Ross, D. S., Luster, M., Samuels, M. H., Weintraub, B. D., Ridgway, E. C., & Ladenson, P. W. (2006b). A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(3), 878–884. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2064>

32. Schünemann, H. J., Higgins, J. P., Vist, G. E., Glasziou, P., Akl, E. A., Skoetz, N., Guyatt, G. H., & Jpt, H. (2019). *Completing “Summary of findings” tables and grading the certainty of the evidence*. www.gradepro.org

33. Sharon Straus, P. G. W. S. R. R. B. H. (2018). *Evidence Based Medicine. How to practice and teach it*. (G. P. R. W. H. B. C. 1 A. Answerable clinical questions en S. S. G. P. R. W. H. B. Straus S, Ed.; 4th ed., Vol. 2).

34. Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter, A. C., Tugwell, P., Moher, D., & Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>

35. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*, 358. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

36. Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). Rob 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 366. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

intelectual, negociación tecnológica, vigilancia tecnológica, estudios de mercados.				
Totales	\$8.700.000	\$0	\$7.400.000	\$16.100.000

7. Bibliografía.

3.1. *Intervenciones colectivas.* (n.d.).

About Thyroid Cancer What Is Thyroid Cancer? (n.d.).

Aguayo-Albasini, J. L., Flores-Pastor, B., & Soria-Aledo, V. (2014). Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*, 92(2), 82–88. <https://doi.org/10.1016/J.CIRESP.2013.08.002>

Aguilera Eguía, R. (2014). ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 21(6), 359–360. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000600010>

Alarcón Palacios, M., Carlos Ojeda Gómez, R., Lucy Ticse Huaricancha, I., & Cajachagua Hilario, K. (2015). Artículo de Revisión / Review Article Rev Estomatol Herediana. In *Oct-Dic* (Vol. 25, Issue 4).

Alvarado, 2023. (n.d.).

Arias, M. M., & Molina, M. (n.d.-a). *Lectura crítica en pequeñas dosis Aspectos metodológicos del metaanálisis (2)*. www.cienciasinseso.com

Arias, M. M., & Molina, M. (n.d.-b). *Lectura crítica en pequeñas dosis El ensayo clínico aleatorizado*.

Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., & Richter, B. (2014). Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2014, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004098.pub2>

Beatriz, D., Soto, L., Ana, D., Nogueira, C., Ospina, M. L., Guibovich, G., Ramirez, F., Vásquez, H., Osorio, E., Moreno, E., Supervisor, N., Convenio, D., Moreno, P. V., & Campos, F. R. (n.d.). *DIRECTIVOS DELEGADOS COMITÉ TÉCNICO DEL CONVENIO LINEA ESTILOS DE VIDA SALUDABLES Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES*.

Biondi, B., Fazio, S., Carella, C., Amato, G., Cittadini, A., Lupoli, G., Sac@, L., Bellastella, A., Lombard1, G., Lu, G., & Lo, G.). (n.d.). Cardiac Effects of Long Term Thyrotropin-

- Suppressive Therapy with Levothyroxine*. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metahuhm Copyright cc> 1993 by The Endocrine Society* (Vol. 77, Issue 2).
- Botella-Carretero, J. I., Galá, J. M., Caballero, C., Sancho, J., & Escobar-Morreale, H. F. (n.d.). *Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma*. <http://www.endocrinology.org>
- Boucher, A., Ezzat, S., Hotte, S., Rachinsky, I., Rajaraman, M., Ruether, D., Wiseman, S. M., Brierley, J., Ho, C., Krzyzanowska, M., Lamond, N., Massicotte, M. H., Joseph, S., Herscovitch, K., Sikora, L., & Winquist, E. (2021). Canadian consensus statement on the management of radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancer. In *Oral Oncology* (Vol. 121). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105477>
- Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). Thyroid cancer. In *The Lancet* (Vol. 388, Issue 10061, pp. 2783–2795). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
- Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., Mciver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Steward, D. L., & Tuttle, R. M. (n.d.). *ORIGINAL STUDIES, REVIEWS, AND SCHOLARLY DIALOG THYROID CANCER AND NODULES Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. www.liebertpub.com
- Cortazar Jaime. (1958). *Terapia mediante yodo radioactivo*. (Vol. 2). Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo.
- Crisol-Moya, E., Herrera-Nieves, L., & Montes-Soldado, R. (2020). Virtual education for all: Systematic review. In *Education in the Knowledge Society* (Vol. 21). Ediciones Universidad de Salamanca. <https://doi.org/10.14201/eks.20327>
- De, E. E. (2017). *BÚSQUEDA, EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD TECNOLOGÍA: MANUAL METODOLÓGICO*. www.iadb.org/salud
- Duarte, H. G., Ximena, -María, & Reyes, R. (n.d.-a). *Manual para búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia que soporta las Evaluaciones de Tecnología Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG*.

- Duarte, H. G., Ximena, -María, & Reyes, R. (n.d.-b). *Manual para búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia que soporta las Evaluaciones de Tecnología Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG*.
- Felipe, J., Ochoa, V., & -Ecuador, G. (n.d.-a). Cáncer de tiroides: perfil clínico-epidemiológico Thyroid cancer: clinical-epidemiological profile Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. In *Journal of American health Enero-Junio* (Vol. 6). <http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
- Felipe, J., Ochoa, V., & -Ecuador, G. (n.d.-b). Cáncer de tiroides: perfil clínico-epidemiológico Thyroid cancer: clinical-epidemiological profile Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. In *Journal of American health Enero-Junio* (Vol. 6). <http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
- Fernando, D., & Sierra, L. (2023a). *Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total ¿qué tan frecuente es?*
- Fernando, D., & Sierra, L. (2023b). *Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total ¿qué tan frecuente es?*
- Gil León, R. (2004). Revista cubana de endocrinología. In *Revista Cubana de Endocrinología* (Vol. 15, Issue 1). Editorial Ciencias Médicas. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Gonzalez, 2022. (n.d.).
- González Rivero, L., Dra Silvia Elena Turcios Tristán, I., Dra Milagros Velasco Mirabal III Hospital General Docente, I. I., & Fernández, A. (2012). Aplicaciones clínicas del radioyodo 131 (I 131) en las enfermedades del tiroides Clinical applications of radioiodine 131 (I 131) in the thyroid diseases. In *Revista Cubana de Endocrinología* (Vol. 23, Issue 3). <http://scielo.sld.cu>
- Granados-García, M., Gallegos-Hernández, F., Quintero-Rodríguez, C. E., Gurrola-Machuca, H., Acuña-Tovar, M., Pacheco-Bravo, I., Flores-Hernández, L., Cano-Valdez, A. M., Maldonado-Magos, F., Villavicencio-Queijeiro, M. A., García-Pérez, F. O., Medina-Ornelas, S. S., Cruz-López, J. C., Serrano-Arévalo, M. L., González, L. F. V., Gómez-Pedraza, A., Abrego-Vásquez, J. A., Guadarrama-Orozco, J. A., Rivera,

- S. R., ... Carrillo, F. J. O. (2019). Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of the thyroid nodule and differentiated thyroid carcinoma. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 18(2), 53–101. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M19000165>
- Guirao Goris, S. J. A. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Ene*, 9(2), 0–0. <https://doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002>
- Haugen, B. R., Sawka, A. M., Alexander, E. K., Bible, K. C., Caturegli, P., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Morris, J. C., Nassar, A., Pacini, F., Schlumberger, M., Schuff, K., Sherman, S. I., Somers, H., Sosa, J. A., Steward, D. L., Wartofsky, L., & Williams, M. D. (2017). American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. In *Thyroid* (Vol. 27, Issue 4, pp. 481–483). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0628>
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons.
- History of cancer*. (2011).
- Instituto Nacional de Cáncer. (2021, May 5). *¿Qué es el cáncer?*
- Introducción al meta-análisis tradicional*. (2014).
- Javier, R. T., & Butel, J. S. (2008). The history of tumor virology. In *Cancer Research* (Vol. 68, Issue 19, pp. 7693–7706). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3301>
- José María Carrión-Pérez, A., Correa-Romero, A., Alvarado-Gómez, F., María Carrión-Pérez, J., clave, P., & Correa-Romero A Alvarado-Gómez F El, C.-P. J. (n.d.). *S A N U M Revista Científico-Sanitaria 2020 4(1):46 Resumen El MeSH y la pregunta pico. Una herramienta clave para la búsqueda de información Búsqueda bibliográfica El MeSH y la pregunta PICO. Una herramienta clave para la búsqueda de información.*
- Ladenson, P. W., Singer, P. A., Ain, K. B., Bagchi, N., Thomas Bigos, ; S, Levy, E. G., Smith, S. A., & Daniels, G. H. (2000). American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. In *Arch Intern Med* (Vol. 160). <http://www.thyroid.org>
- Lam de Calvo, O., & Castellero de Santos, L. (2021). EXPERTOS EN FISIOLÓGÍA: RESUMEN DE LO QUE DEBES SABER DE LAS HORMONAS TIROIDEAS. *Revista Médico Científica*, 33(2), 31–45. <https://doi.org/10.37416/rmc.v33i2.604>

- López-Tinoco, C., Gavilán Villarejo, I., Coserria Sánchez, C., & García Curiel, A. (2012). Protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Medicine (Spain)*, *11*(14), 854–858. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70396-7](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70396-7)
- Luster, M., Lippi, F., Jarzab, B., Perros, P., Lassmann, M., Reiners, C., & Pacini, F. (2005). rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: A comprehensive review. In *Endocrine-Related Cancer* (Vol. 12, Issue 1, pp. 49–64). <https://doi.org/10.1677/erc.1.00830>
- Ma, C., Kuang, A., & Xie, J. (2009). Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006988.pub2>
- Mamédio, C., Santos, C., Andrucio De Mattos Pimenta, C., Roberto, M., & Nobre, C. (n.d.). *Online ESTRATEGIA PICO PARA LA CONSTRUCCIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIAS A ESTRATÉGIA PICO PARA A CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA E BUSCA DE EVIDÊNCIAS*. www.eerp.usp.br/rlaeArtigodeAtualização
- Manterola, C., & Otzen, T. (2015a). Los Sesgos en Investigación Clínica Bias in Clinical Research. In *Int. J. Morphol* (Vol. 33, Issue 3).
- Manterola, C., & Otzen, T. (2015b). Los Sesgos en Investigación Clínica Bias in Clinical Research. In *Int. J. Morphol* (Vol. 33, Issue 3).
- Maritza, E., Cabezas, G., Noemí, I., Encalada, J., Paola, K., Urgiles, G., Judith, S., & Jara, V. (2020). The Role of Radiotherapy in the Different Cancer of Tiroides: Case Series and Literature Review. *Rev. Oncol. Ecu*, *30*(3), 215–228. <https://doi.org/10.33821/491>
- Medina-Ornelas, S., García-Pérez, F., & Granados-García, M. (2018). Impacto de la medicina nuclear en el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Gaceta Medica de Mexico*, *154*(4), 509–519. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003206>
- Miguel, J., & Rojas, P. (n.d.). *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII (618) 135-137, 2016 LEVOTIROXINA EN D O C R I N O L O G Í A*.
- Moreno, B., Muñoz, M., Cuellar, J., Domancic, S., & Villanueva, J. (2018). Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista Clínica de Periodoncia*,

Implantología y Rehabilitación Oral, 11(3), 184–186. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072018000300184>

Navarro Despaigne, D. A. (2004). Uso del yodo radiactivo: lo nuevo y lo viejo. *Revista Cubana de Endocrinología*, 15(3), 0–0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Neumann, I., Pantoja, T., Peñaloza, B., Cifuentes, L., & Rada, G. (2014). El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones. *Revista Médica de Chile*, 142(5), 630–635. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000500012>

Nguyen, Q. T., Lee, E. J., Melinda, ;, Huang, G., Young, ;, Park, I., Khullar, A., & Plodkowski, R. A. (2015). *Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer* (Vol. 8, Issue 1). www.AHDBonline.com

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pasamontes Pingarrón, J. A., Cabrera Martín, M. N., Carreras Delgado, J. L., Scola Yurrita, B., Calvo Manuel, F., & Delgado Bolton, R. C. (2006). Comparison between 18F-FDG PET and conventional imaging techniques (CT SCAN and MRI) in the diagnosis of head and neck tumor suspicion of recurrence. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 57(10), 441–445. [https://doi.org/10.1016/s0001-6519\(06\)78745-3](https://doi.org/10.1016/s0001-6519(06)78745-3)

Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard Ba, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(SUPPL. 1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>

Revisión Sistemática versus Revisión narrativa. (n.d.).

RM Tuttle, D. R. J. M.-R. D. 2013-medilib. ir. (2022, May 4). *Differentiated thyroid cancer: overview of management*.

- Rosa, D., Lam Díaz, M., & Porfirio Hernández Ramírez, D. (n.d.). *Los términos: eficiencia, eficacia y efectividad ¿son sinónimos en el área de la salud? Are the terms efficiency, efficacy and effectiveness synonyms in the health area?*
- Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F., Reiners, C., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Cooper, D. S., Schuff, K. G., Braverman, L. E., Skarulis, M. C., Davies, T. F., Mazzaferri, E. L., Daniels, G. H., Ross, D. S., Luster, M., Samuels, M. H., Weintraub, B. D., Ridgway, E. C., & Ladenson, P. W. (2006a). A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(3), 878–884. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2064>
- Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F., Reiners, C., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Cooper, D. S., Schuff, K. G., Braverman, L. E., Skarulis, M. C., Davies, T. F., Mazzaferri, E. L., Daniels, G. H., Ross, D. S., Luster, M., Samuels, M. H., Weintraub, B. D., Ridgway, E. C., & Ladenson, P. W. (2006b). A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(3), 878–884. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2064>
- Schroeder, P. R., Haugen, B. R., Pacini, F., Reiners, C., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Cooper, D. S., Schuff, K. G., Braverman, L. E., Skarulis, M. C., Davies, T. F., Mazzaferri, E. L., Daniels, G. H., Ross, D. S., Luster, M., Samuels, M. H., Weintraub, B. D., Ridgway, E. C., & Ladenson, P. W. (2006c). A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(3), 878–884. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2064>
- Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter, A. C., Tugwell, P., Moher, D., & Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, *7*. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>

- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*, 358. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 366. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Thomas, J., Kneale, D., McKenzie, J. E., Brennan, S. E., & Bhaumik, S. (2019). *Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address 2.1 Rationale for well-formulated questions.*
- Thyroid cancer: assessment and management NICE guideline.* (2022a). www.nice.org.uk/guidance/ng230
- Thyroid cancer: assessment and management NICE guideline.* (2022b). www.nice.org.uk/guidance/ng230
- Vallejo, J. A., & Muros, M. A. (2017). Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 36(6), 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2017.04.005>
- Vargas-Uricoechea, H., Herrera-Chaparro, J., Meza-Cabrera, I., Agredo-Delgado, V., Epidemiología, D., & Cáncer, D. T. (n.d.). Artículo de Revisión. In *MEDICINA* (Vol. 37, Issue 2).
- Zurita-Cruz, J. N., Márquez-González, H., Miranda-Navales, G., & Villasís-Keever, M. Á. (2018). Experimental studies: Research designs for the evaluation of interventions in clinical settings. *Revista Alergia Mexico*, 65(2), 178–186. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.376>