

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“TIEMPO A CIRUGÍA Y RESULTADOS EN CÁNCER DIFERENCIADO DE  
TIROIDES (CDT)  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS”**

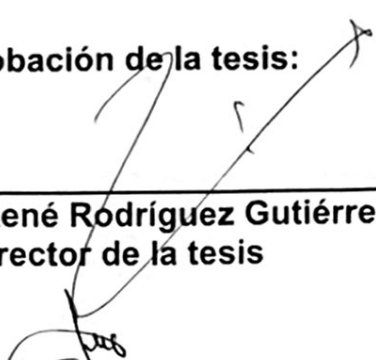
**Por**

**DR. JUAN ANGEL DIAZ DIAZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

**"TIEMPO A CIRUGÍA Y RESULTADOS EN CÁNCER DIFERENCIADO  
DE TIROIDES (CDT)  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS"**

**Aprobación de la tesis:**



\_\_\_\_\_  
**Dr. Med. René Rodríguez Gutiérrez**  
Director de la tesis



\_\_\_\_\_  
**Dr. Fernando Javier Lavalle González**  
Coordinador de Enseñanza



\_\_\_\_\_  
**Dr. C Adriana Sánchez García**  
Coordinador de Investigación



\_\_\_\_\_  
**Dr. Leonardo G. Mancillas Adame**  
Jefe de Servicio o Departamento



\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

**A Ligia, Sebastián, Emmanuel y Benjamín, mi esposa e hijos, por su amor, paciencia y apoyo incondicional a lo largo de este camino, siendo siempre mi mayor motivación.**

**A mis padres, hermanos, suegra y cuñados, por estar siempre presentes, aun en la distancia, brindándome su respaldo y confianza en cada etapa de este proceso.**

**Al Dr.med. René Rodríguez Gutiérrez y al Dr. Camilo González Velázquez, por su dedicación, guía y valiosa orientación durante la realización de esta tesis, así como por su compromiso con la formación académica y científica.**

**Finalmente, a los pasantes y al equipo de la Unidad KER, cuya participación y esfuerzo fueron fundamentales para la ejecución y conclusión de este estudio; sin su valiosa colaboración, este trabajo no habría sido posible.**

**TABLA DE CONTENIDO**

|                                        |        |
|----------------------------------------|--------|
| Capítulo I                             | Página |
| 1. RESÚMEN . . . . .                   | iv     |
| Capítulo II                            |        |
| 2. INTRODUCCIÓN . . . . .              | vi     |
| Capítulo III                           |        |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN . . . . . | ix     |
| Capítulo IV                            |        |
| 4. OBJETIVOS . . . . .                 | x      |
| Capítulo V                             |        |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .        | xv     |
| Capítulo VI                            |        |

6. RESULTADOS. . . . . xviii

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN . . . . .xx

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN . . . . . xxii

Capítulo IX

9.BIBLIOGRAFÍA . . . . .

Capítulo X

10.ANEXOS . . . . . 46

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO . . . . .

## INDICE DE TABLAS

| <b>Tabla</b>                                                 | <b>Página</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------|
| 1. Características generales de los estudios incluidos ..... | xxii          |
| 2. Resúmenes GRADE por desenlace.....                        | xxvi          |
| 3. Estadios del cáncer diferenciado de tiroides.....         | xxvii         |

## INDICE DE FIGURAS

| <b>Figura</b>                                                 | <b>Página</b> |
|---------------------------------------------------------------|---------------|
| 1. Diagrama PRISMA, Flujo de selección.....                   | xxii          |
| 2. Supervivencia global por categorías de demora .....        | xxiii         |
| 3. Supervivencia específica por enfermedad por estadio 1..... | xxiv          |
| 4. Supervivencia específica por enfermedad por estadio 2..... | xxiv          |
| 5. Supervivencia específica por enfermedad por estadio 3..... | xxv           |
| 6. Supervivencia específica por enfermedad por estadio 4..... | xxv           |

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ATA:** American Thyroid Association

**DTC/CDT:** (Differentiated) Cáncer diferenciado de tiroides

**PTC/FTC:** Carcinoma papilar / folicular de tiroides

**PTMC:** Microcarcinoma papilar de tiroides

**US:** Ultrasonido cervical

**FNA:** Aspiración con aguja fina

**TI-RADS:** Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR/EU)

**ACR / EU-TIRADS:** American College of Radiology / European TI-RADS

**ETE:** Extensión extra-tiroidea

**N1:** Metástasis ganglionares cervicales

**Tg / anti-Tg:** Tiroglobulina / anticuerpos anti-tiroglobulina

**TSH / rhTSH:** Hormona estimulante de tiroides / TSH recombinante

**RAI:** Radioyodo

**SPECT/CT:** Single-Photon Emission Computed Tomography / CT

**RAIR:** Refractario a radioyodo

**MKI / TKI:** Multikinasa inhibitor / Tyrosine kinase inhibitor

**OS / SG:** Overall Survival / Supervivencia global

**DSS / SEE:** Disease-Specific Survival / Supervivencia específica por enfermedad

**HR / IC95%:** Hazard Ratio / Intervalo de confianza al 95%

**REML / DL:** Restricted Maximum Likelihood / DerSimonian-Laird

**ROBINS-I:** Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions

**GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**PROs:** Patient-Reported Outcomes (resultados reportados por pacientes)

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**SoF:** Summary of Findings (tabla de resumen de hallazgos)

**MID:** Minimally Important Difference (diferencia mínimamente importante)

## CAPÍTULO I – RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de tiroides diferenciado (CTD) ha experimentado un aumento continuo en su incidencia durante las últimas décadas. Paralelamente, la reciente actualización de las guías clínicas y la experiencia acumulada han establecido el intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, con un enfoque en la transición del diagnóstico a la cirugía, como una posible medida de la calidad de la atención. Las recomendaciones de la ATA [1] continúan recomendando la cirugía como la piedra angular del manejo, pero la vigilancia activa puede servir como una alternativa viable en casos altamente seleccionados y enfocados [2]. No obstante, la evidencia clínica es mixta en cuanto al efecto del retraso quirúrgico en el tratamiento sobre la supervivencia y otros resultados específicos [3–7] y, hasta donde sabemos, no se debe excluir el aspecto psicosocial del proceso terapéutico [8].

**Objetivo:** Medir sistemáticamente y mediante un meta-análisis, el período transcurrido desde el diagnóstico hasta la resección quirúrgica (tiroidectomía/lobectomía) y la supervivencia general y específica de la enfermedad, así como la respuesta a 1 año y el resultado psicológico en el CTD.

**Métodos:**

Se realizó una revisión sistemática según el protocolo PRISMA (registro PROSPERO, CRD42024549121). Se obtuvieron ensayos clínicos y estudios observacionales en MEDLINE, EMBASE, Web of Science y artículos de Scopus desde el inicio de cada base de datos hasta el 13 de mayo de 2024 sin restricciones de idioma. La selección, extracción y análisis de sesgo se llevaron a cabo por pares y por duplicado con consenso para resolver la selección y la estimación del acuerdo (Kappa). Se emplearon modelos de efectos aleatorios como síntesis cuantitativas;  $p < 0.10$  se consideró como heterogeneidad significativa e  $I^2 > 50\%$ . El riesgo de sesgo se evaluó utilizando ROBINS-I y la certeza de la evidencia mediante GRADE.

**Resultados:** Se consideraron cuatro series retrospectivas de estudios entre 2021 y 2024 ( $n = 114,208$ ) con predominio de carcinoma papilar. Dos estudios proporcionaron datos para un meta-análisis de supervivencia general ( $n=111,982$ ; seguimiento medio de 3.8–12.5 años). Comparado con la cirugía en 0–90 días (referencia), 91–180 días tuvo HR 1.17 (95%CI 0.95–1.45) y >180 días HR 1.56 (95%CI 1.01–2.42) con heterogeneidad significativa ( $I^2=93\%$ ;  $\tau^2=0.0631$ ). En un estudio similar, la supervivencia específica de la enfermedad a 1 y 5 años entre grupos fue similar y disminuyó para >180 días a los 10 años (80.8% vs. ~90% en 0–90 y 91–180 días). En PTC T4, 91–180 días resultó en HR 0.98 (95%CI 0.72–1.33) y >180 días HR 0.49 (95%CI 0.24–1.00). En un estudio, no se notaron

diferencias en la respuesta a 1 año entre <6, 6–12 y >12 meses, todos sobre >60% de los pacientes incluso para T4. Otro estudio (n=652) reportó 14.1% con ansiedad y/o depresión; sin embargo, tuvieron intervalos más cortos (~55 versus 112 días) y no mostraron diferencias significativas después del ajuste.

**Conclusiones:** Se encontró que los retrasos mayores a 180 días se asociaron con una mayor mortalidad general, mientras que los intervalos entre 91 y 180 días no fueron distintos en comparación con la cirugía en 0–90 días. La certeza general es baja debido a la heterogeneidad y el riesgo de sesgo; se recomiendan definiciones estandarizadas de retraso y, particularmente en entornos prospectivos, la integración de resultados oncológicos y psicosociales dentro del diseño.

**Palabras clave:** cáncer diferenciado de tiroides; demora terapéutica; tiempo a cirugía; supervivencia; metaanálisis; resultados psicológicos.

## **CAPÍTULO II – INTRODUCCIÓN**

Antecedentes y relevancia clínica. El cáncer de tiroides diferenciado (CTD) constituye el porcentaje abrumador de tumores malignos de tiroides y su incidencia ha estado aumentando constantemente en las últimas décadas, en parte debido al sobrediagnóstico de lesiones de bajo riesgo y en parte debido a cambios epidemiológicos reales. Las guías ATA 2025 consolidan una tendencia hacia el tratamiento personalizado dado el marco DATA y una utilización más racional de la cirugía, el radioyodo (RAI) y la supresión de TSH [1–3]. Este marco está respaldado por la integración sistemática de las herramientas de estratificación de riesgo inicial y dinámico y permite más responsabilidad a la biología y genética del tumor en la toma de decisiones [1,4].

Tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía como indicador de calidad. Estudios observacionales a gran escala han analizado el impacto del retraso quirúrgico sobre la supervivencia [5,6], concluyendo que alargar el tiempo más allá de 90–180 días está relacionado con una menor supervivencia general, aunque con heterogeneidad entre los pacientes según el estadio, la edad y la carga tumoral. Análisis recientes también advierten que el tiempo hasta la cirugía interactúa con determinantes sociales, creando desigualdades por raza y estatus socioeconómico [7]. Estos resultados destacan la importancia de medir y hacer transparente el tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía en el CTD, con umbrales operativos basados en el contexto de atención.

Vigilancia activa y desescalada. Para los microcarcinomas papilares de bajo riesgo, diferentes cohortes han validado la seguridad oncológica a largo plazo de la vigilancia activa, con tasas muy bajas de crecimiento clínicamente relevante y necesidad pospuesta de cirugía [8–10,17]. Las guías 2025 integran esta evidencia y especifican escenarios donde la ablación térmica puede considerarse un sustituto de la cirugía, maximizando la preferencia informada del paciente [1,4].

Síntesis metodológica. Debido a la predominancia de estudios no aleatorizados en la literatura sobre el retraso quirúrgico, la evaluación de calidad se lleva a cabo con herramientas específicas [12–16], incluyendo ROBINS-I, y una calificación de certeza GRADE [12] enfatizando el confounding residual, la clasificación de la exposición (umbrales de retraso) y la precisión del efecto.

## **Planteamiento Del Problema**

¿Los retrasos en el tiempo de los procedimientos diagnósticos (por ejemplo, 91–180 días o >180 días) se correlacionan con peores resultados (OS, DSS, respuesta a 12 meses, PROs) en el CTD, y cómo se relaciona esto con la tendencia de desescalada y vigilancia activa en pacientes de bajo riesgo? [1,5,8–10]

## **Justificación**

La última década ha sido testigo de una transición en el manejo del CTD hacia la toma de decisiones personalizadas (DATA) y aplicaciones selectivas de RAI [1–4]. El conocimiento de los umbrales de oportunidad quirúrgica proporciona una métrica de calidad de atención que permite priorizar casos, sin socavar la vigilancia activa en PTMC [8–10,17].

### **CAPÍTULO III – OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Cuantificar la asociación entre tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía y resultados oncológicos/psicosociales en CTD [5–7].

#### **Objetivos específicos**

- Estimar efectos por categorías 0–90, 91–180 y >180 días [5,6].
- Explorar la heterogeneidad por estadio, edad, histología y volumen nodal [1,4,19].
- Evaluar la calidad/certeza con ROBINS-1 y GRADE

## **CAPÍTULO IV – MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño y registro**

Estudio de revisión sistemática con Meta Análisis según PRISMA. El protocolo para la investigación fue registrado en PROSPERO (CRD42024549121), incluyendo la pregunta de investigación, criterios de elegibilidad, método de búsqueda, métodos de investigación (extracción y evaluación) y plan de análisis. Registrarse para el estudio fomenta la transparencia metódica, reduciendo el potencial de informes selectivos.

### **Criterios de elegibilidad**

Población: adultos ( $\geq 18$  años) con DTC (carcinoma papilar y folicular). Intervención/Comparador: análisis de puntos de demora entre el diagnóstico y la cirugía (tiroidectomía total, subtotal o lobectomía) y mantener, en la medida de lo posible, los valores de punto de corte 0–90, 91–180 y  $>180$  días. Resultados: supervivencia general, supervivencia específica de la enfermedad, supervivencia libre de enfermedad, respuesta a 1 año (basada en los criterios operativos de cada estudio) y resultados psicológicos/sociales. Diseños: ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales (es decir, prospectivos o retrospectivos).

Exclusiones: tumores no diferenciados (medular, anaplásico) y microcarcinoma papilar en ausencia de una comparación de demora relevante; estudios sin resultados significativos o estratificación por tiempo hasta la cirugía. Idioma: sin restricciones.

## **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda fue realizada por un bibliotecario experto y posteriormente refinada por el equipo de revisión. Desde el inicio de cada base de datos hasta el 13 de mayo de 2024, se realizaron consultas a MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus. Se combinaron términos controlados y palabras libres asociadas con “neoplasias tiroideas”, “cáncer de tiroides diferenciado”, “retraso en el tratamiento”, “tiempo hasta la cirugía”, con operadores booleanos y filtros de estudio si era apropiado. Se encontraron citas adicionales de estudios y revisiones elegibles consultando listas de referencias. La estrategia total se describe en el material suplementario.

## **Proceso de selección**

Dos revisores evaluaron de manera independiente y duplicada los títulos y resúmenes siguiendo un proceso altamente sensible para limitar la pérdida de estudios elegibles. Un registro fue promovido a texto completo si al menos un

revisor podía ver que era potencialmente relevante. Durante la fase de texto completo, implementamos criterios de inclusión más estrictos; las diferencias se resolvieron en concordancia con un registro de las razones de exclusión. El coeficiente Kappa se calculó en la calibración inicial, así como durante cada etapa, para medir el nivel de acuerdo entre los evaluadores.

### **Extracción de datos**

Los datos fueron extraídos por cinco revisores, de manera independiente y duplicada, a un instrumento electrónico estandarizado. La recopilación de datos incluyó: diseño del estudio, año, lugar, financiación, población (edad, sexo), población total, subtipo de DTC (PTC/FTC), tamaño del tumor, estratificación de riesgo inicial, uso/dosis de yodo radiactivo, seguimiento y resultado de interés (OS, DSS, DFS, respuesta a 1 año, métricas psicológicas). En el punto de cuantificación de las estadísticas, se obtuvieron HR, IC del 95% y la definición precisa de las categorías de demora para la síntesis. Se aplicó resolución por consenso a los desacuerdos y si persistía, se empleó el arbitraje de un tercer revisor.

### **Evaluación del riesgo de sesgo y certeza**

El riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados se evaluó utilizando ROBINS-I tomando en cuenta la confusión, selección de participantes, clasificación de

intervenciones, desviaciones, datos faltantes, medición de resultados e informes selectivos. La certeza de toda la evidencia por resultado se determinó a través de GRADE, teniendo en cuenta el riesgo de sesgo, inconsistencia, ambigüedad, imprecisión y sesgo de publicación.

## **Síntesis de datos y análisis estadístico**

Se realizó una síntesis narrativa para todos los estudios y, donde se confirmó la homogeneidad conceptual, se utilizaron meta-análisis con modelos de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad clínica y metodológica. La heterogeneidad se probó con la prueba Q ( $p < 0.10$ ) e  $I^2$  (>50% mayor). Se empleó el método de Mantel–Haenszel, para eventos y se generó HR e IC del 95%. El análisis de datos se realizó en R (v4.1.1) con RStudio (v1.4.1717). No se imputaron datos faltantes. Se observó si los estudios daban estratificación en sub grupos basados en el estadio T u otras variables de importancia.

## **Diseño**

Revisión Sistemática y Meta-Análisis según PRISMA 2020; Literatura: MEDLINE, Embase, Cochrane, Scopus y bases de datos regionales 2000 - fecha. Elegibilidad: Adultos con DTC; Exposición: intervalo de Diagnóstico a Cirugía;

Comparadores: categorías de tiempo; Resultados: OS, DSS, respuesta a 12 meses (Tg), Imágenes (12 meses), PROs; Diseños observacionales/RCTs. Selección: en duplicado, pero con resolución de discrepancias (kappa objetivo  $\geq$  0.7). Extracción: en duplicado de hojas calibradas. Riesgo de sesgo: ROBINS-I para estudios no aleatorizados [12,13]. Síntesis: modelos de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird o REML), HR/OR/RR sobre estimaciones ajustadas. Heterogeneidad:  $I^2$ ,  $\tau^2$ ; sesgo de publicación: embudo/Harbord cuando  $\geq 10$  estudios. Certeza: GRADE, con imprecisión evaluada utilizando el enfoque actualizado y los criterios MID [14–16,24].

## **CAPÍTULO V – RESULTADOS**

### **Riesgo de sesgo**

La evaluación con ROBINS-I mostró un riesgo moderado de sesgo en la mayoría de los estudios. Los dominios más vulnerables fueron la confusión (D1) y la selección de participantes (D2), donde la naturaleza observacional y la posible indicación preferencial de cirugía temprana en ciertos perfiles clínicos podrían sesgar las estimaciones. La clasificación de intervenciones (D3) y las desviaciones de la intervención (D4) presentaron incertidumbres específicas debido a la heterogeneidad en las definiciones de retraso y co-intervenciones. La medición de resultados (D6) y la selección del resultado reportado (D7) tendieron a tener un bajo riesgo, ya que involucraban eventos duros (mortalidad) y definiciones relativamente estables en la literatura. En general, los juicios aconsejan interpretar las magnitudes del efecto con precaución.

### **Selección y características de los estudios**

.  
De 849 registros evaluados, se incluyeron 4 cohortes retrospectivas (n=114,208; 2021–2024), con predominio de PTC y una alta proporción de mujeres (70.4%). La edad promedio reportada fue de 50 años (sin desviación estándar especificada); la mediana de seguimiento varió de 3 a 31 años. Dos estudios proporcionaron datos sobre supervivencia global; uno reportó supervivencia específica; otro evaluó la

respuesta a 1 año; y uno abordó los resultados psicológicos. La Figura 1 resume el flujo PRISMA y la Tabla 1 describe las características generales.

### **Supervivencia global**

En el meta-análisis de 2 estudios (n=111,982; mediana de seguimiento 3.8–12.5 años), el grupo de 91–180 días presentó HR 1.17 (95%IC 0.95–1.45) frente a 0–90 días, sin diferencia estadísticamente significativa; en >180 días, HR 1.56 (95%IC 1.01–2.42), consistente con un mayor riesgo de mortalidad global. La heterogeneidad fue alta ( $I^2=93\%$ ;  $\tau^2=0.0631$ ), sugiriendo una variabilidad clínica y metodológica sustancial.

### **Supervivencia específica por enfermedad**

Un estudio reportó DSS similar a 1 y 5 años en 0–90, 91–180 y >180 días, con divergencia a 10 años desfavorable para el grupo de >180 días (80.8% vs ~90% en los otros dos grupos). Esta señal a más largo plazo podría reflejar acumulación de riesgo en subpoblaciones específicas, aunque la evidencia disponible es limitada.

### **Análisis por estadio**

En PTC T4, los HR estimados fueron: 91–180 días 0.98 (95%CI 0.72–1.33) y >180 días 0.49 (95%CI 0.24–1.00). Estas cifras, interpretadas con precaución, no sugieren un aumento de mortalidad con retrasos intermedios y muestran una señal no intuitiva para >180 días que probablemente se deba a la selección de casos y confusión residual (por ejemplo, biología diferente, decisión terapéutica condicionada, co-intervenciones).

### **Respuesta a 1 año**

Un estudio no encontró diferencias significativas entre <6, 6–12 y >12 meses en la respuesta a 1 año; además, en todos los grupos >60% de T4 logró una respuesta excelente, destacando la contribución de la biología tumoral y el tratamiento integral más allá del componente temporal aislado

### **Resultados psicológicos**

En un estudio (n=652), el 14.1% tenía antecedentes de ansiedad y/o depresión. Descriptivamente, estos pacientes tuvieron intervalos más cortos hasta la cirugía (~55 vs 112 días), aunque tales diferencias no persistieron con el ajuste multivariado. Este hallazgo sugiere que las preferencias y el contexto psicosocial

influyen en el momento del tratamiento, pero no necesariamente determinan la oportunidad quirúrgica por sí solas después de controlar los factores clínicos

## **CAPÍTULO VI – DISCUSIÓN**

Síntesis principal. Nuestros hallazgos deben interpretarse a la luz de la reciente estratificación de riesgo y el marco de datos propuesto por ATA 2025 [1–3]. La asociación entre mayor retraso y menor OS, descrita por grandes bases de datos, parece concentrarse en subgrupos con mayor riesgo biológico o carga tumoral [5–7,11].

Implicaciones clínicas. En pacientes de bajo riesgo elegibles para vigilancia activa, retrasar la cirugía no equivale a un retraso perjudicial, sino a una estrategia intencionada con seguimiento protocolizado [8–10,17]. Por el contrario, en enfermedad de riesgo intermedio-alto, priorizar tiempos quirúrgicos razonables mantiene la plausibilidad biológica y el apoyo observacional [1,4–7,19]. RAI y supresión de TSH. La intensificación del uso de RAI y la intensidad de la supresión de TSH en bajo riesgo reduce la toxicidad y la carga asistencial, sin comprometer el control oncológico cuando hay una respuesta excelente [1–4].

Limitaciones. Predominio de estudios no aleatorizados con posible confusión residual; variabilidad en las definiciones de retraso; medición imperfecta de comorbilidad y etapa; sesgo de indicación quirúrgica [5–7,12,13].

Futuro. Priorizar estudios con definición uniforme de intervalos y ajuste robusto; integrar marcadores moleculares y PROs; evaluar impactos en equidad y acceso [1,4,7,9,19].

## **CAPÍTULO VII – CONCLUSIONES**

En pacientes con DTC para quienes se ha elegido tratamiento quirúrgico, los retrasos mayores a 180 días después del diagnóstico se asocian con una peor supervivencia global, mientras que los intervalos intermedios (91–180 días) no muestran diferencias estadísticas claras en comparación con la cirugía a 0–90 días. La evidencia sobre supervivencia específica, respuesta a 1 año y resultados psicológicos es sugestiva pero limitada. Dada la heterogeneidad y el riesgo de sesgo, la certeza general es baja. Estandarizar el tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía como una métrica de calidad y generar evidencia prospectiva de mayor calidad son prioridades inmediatas.

### **AGRADECIMIENTOS**

A los equipos de revisión, extracción y metodología por su trabajo por duplicado y la asesoría estadística para el plan analítico.

### **DECLARACIÓN ÉTICA**

No fue necesaria aprobación ética adicional por tratarse de síntesis de estudios publicados. No se utilizaron datos individuales identificables.

## **FINANCIAMIENTO**

No se declara financiamiento específico para este trabajo.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con esta investigación.

## FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama PRISMA (flujo de selección).

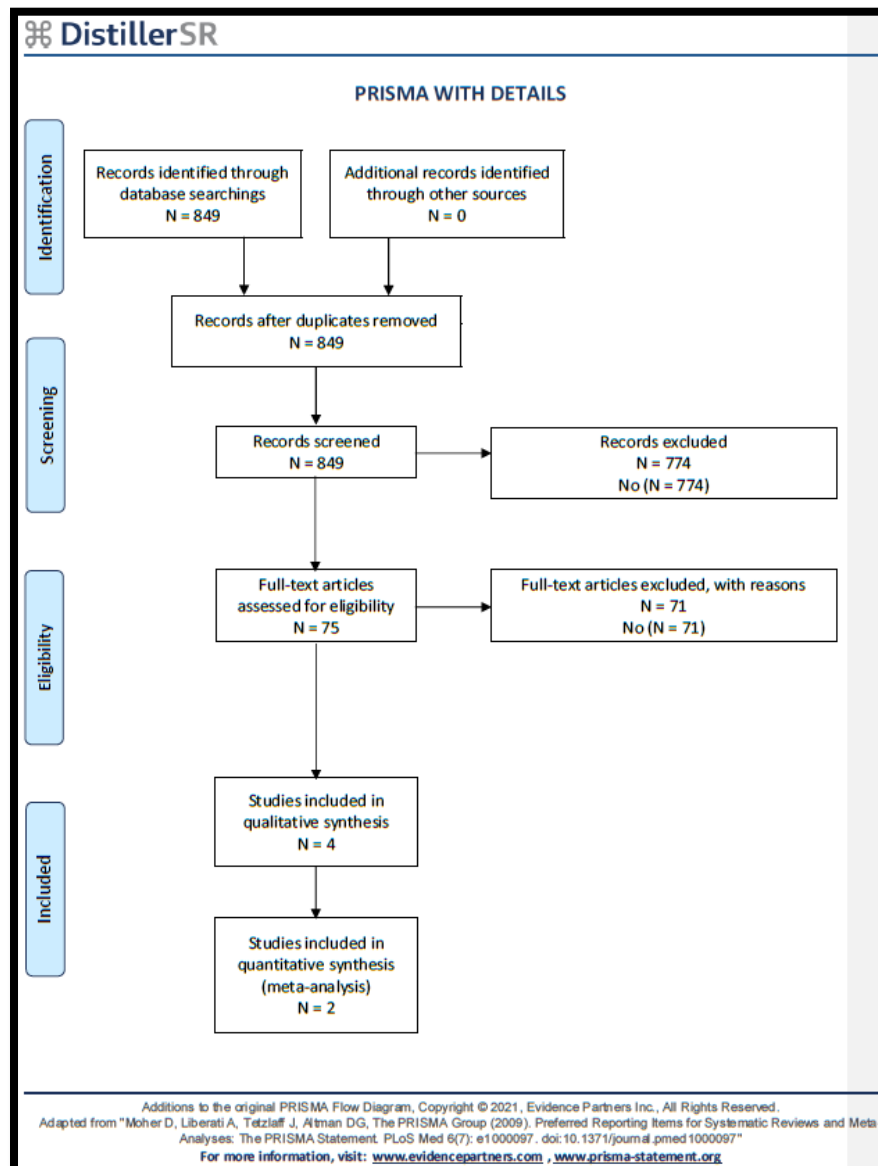


Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.

|  |                              |         |               |                 |                                          |          |                      |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------|---------------|-----------------|------------------------------------------|----------|----------------------|---------------------------------------------|
| Table 1. Characteristics of included studies                                      |                              |         |               |                 |                                          |          |                      |                                             |
| REF ID                                                                            | Author and year              | Country | Study design  | No. of patients | Age in years                             | Female % | Type of DTC          | Reported outcome of interest                |
| 4                                                                                 | Chaves, et al. 2023          | USA     | Retrospective | 8 170           | 69.3 ± 11.4                              | 69.6     | Papillar             | Overall survival, Disease-specific survival |
| 456                                                                               | Fligor and Lopez et al. 2021 | USA     | Retrospective | 103 812         | 48.2                                     | 75       | Papillar             | Overall survival                            |
| 68                                                                                | Mazzaferri et al. 1994       | USA     | Ambispective  | 1 355           | 35.7 (5-91)                              | 69       | Papillar             | All-Cause mortality, Cancer mortality       |
| 284                                                                               | Zhou et al. 2022             | China   | Retrospective | 871             | ≤ 55 = 761 (87.4%)<br>> 55 = 110 (12.6%) | 68       | Papillar, Follicular | Response to initial therapy                 |
|                                                                                   |                              |         |               |                 |                                          |          |                      |                                             |

Figura 2. Supervivencia global por categorías de demora (0–90; 91–180; >180 días).

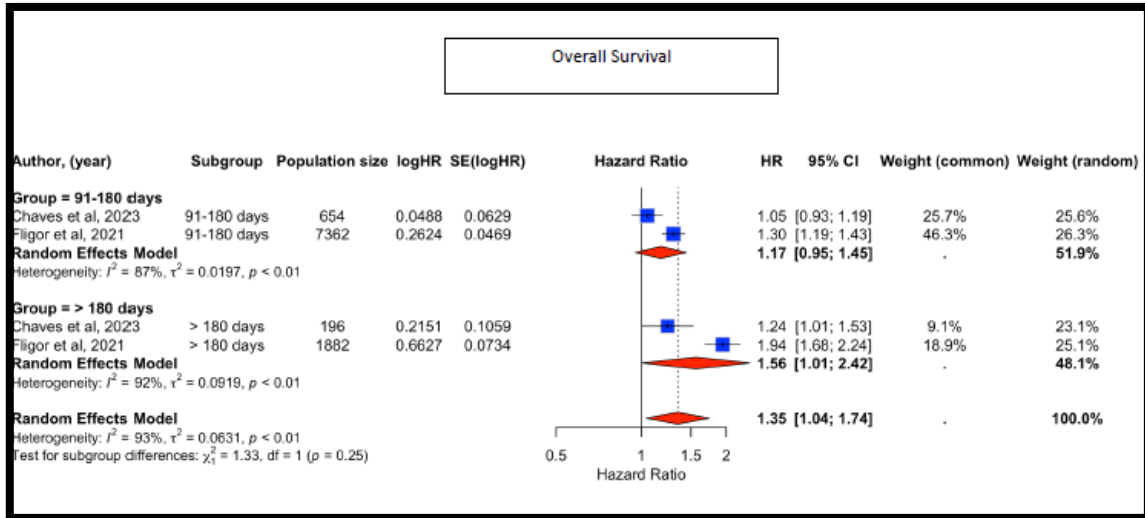


Figura 3. Supervivencia específica por enfermedad por categorías de demora T1

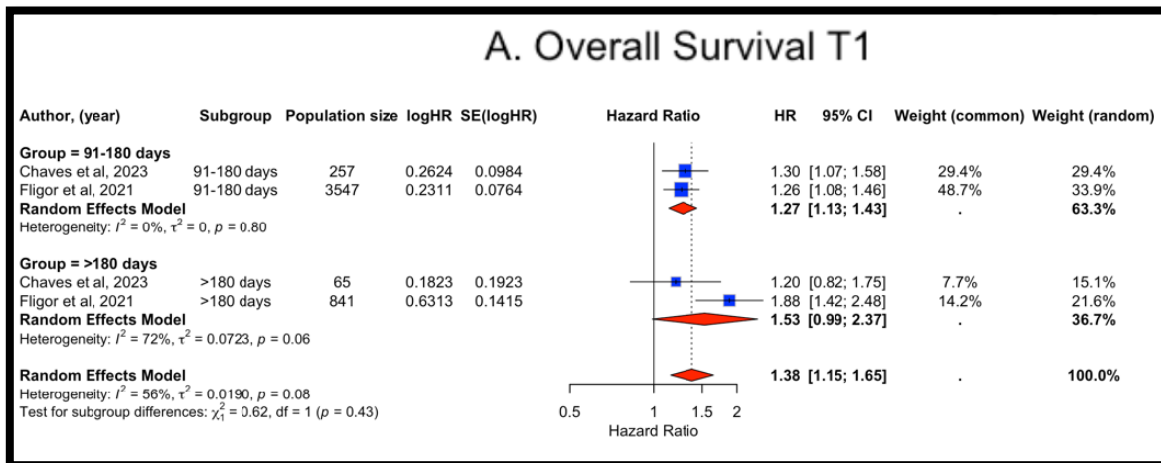


Figura 4. Supervivencia específica por enfermedad por categorías de demora T2

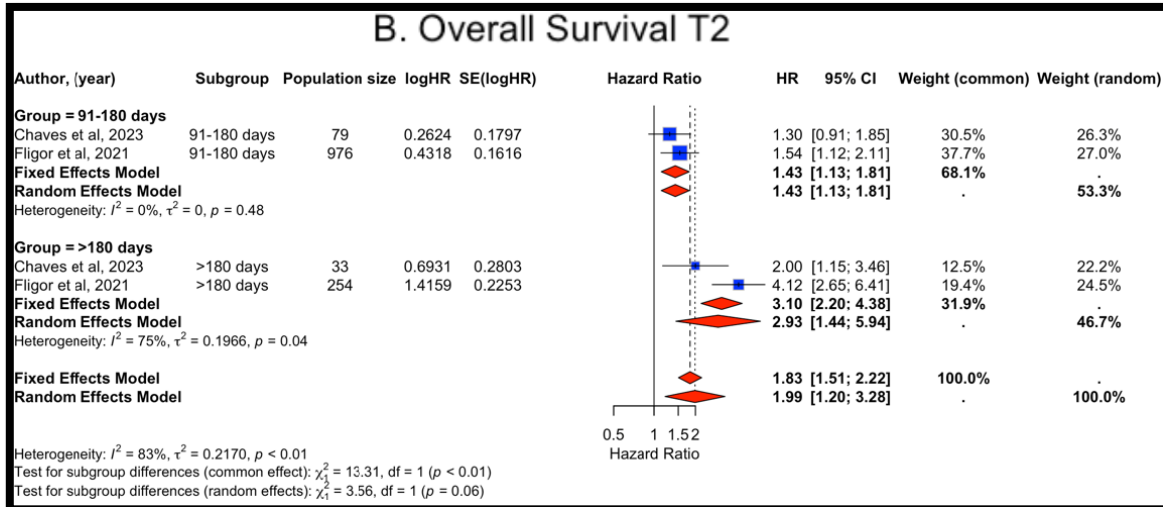


Figura 5. Supervivencia específica por enfermedad por categorías de demora T3

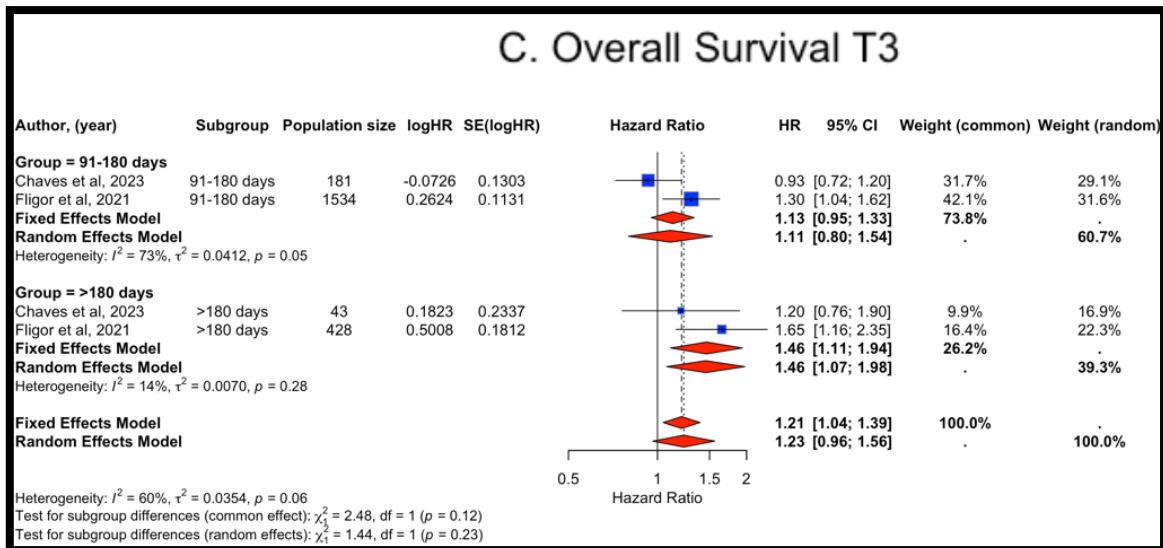


Figura 6. Supervivencia específica por enfermedad por categorías de demora T4

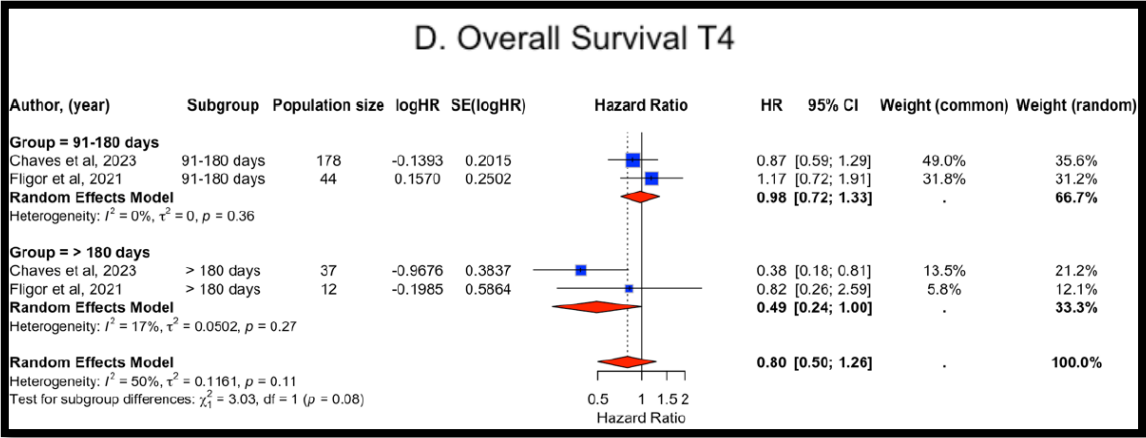
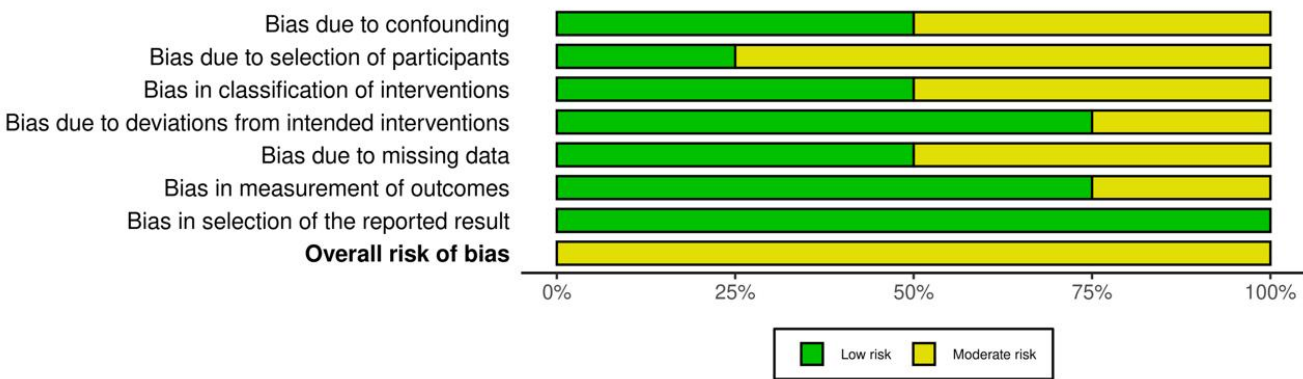


Tabla 2. Resumen GRADE por desenlace (SG, SEE, respuesta a 1 año, desenlaces psicológicos).



|       |                     | Risk of bias domains |    |    |    |    |    |    |         |
|-------|---------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
|       |                     | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | Overall |
| Study | Seo et al. 2023     |                      |    |    |    |    |    |    |         |
|       | Chaves et al. 2023  |                      |    |    |    |    |    |    |         |
|       | Vujovic et al. 2024 |                      |    |    |    |    |    |    |         |
|       | Fligor et al. 2021  |                      |    |    |    |    |    |    |         |

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

Moderate

Low

Tabla 3. Estadios del DTC

| Estadio | Grupo etario | Agrupación TNM dominante             | Descripción anatómica resumida                                                                                                |
|---------|--------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I       | < 55 años    | Any T, Any N, M0                     | Tumor de cualquier tamaño, con o sin ganglios positivos, <b>sin metástasis a distancia.</b>                                   |
| II      | < 55 años    | Any T, Any N, M1                     | Tumor de cualquier tamaño, con o sin N1, <b>con metástasis a distancia.</b>                                                   |
| I       | ≥ 55 años    | T1–T2, N0/NX, M0                     | Tumor ≤ 4 cm, confinado a la tiroides, sin metástasis ganglionares demostradas ni metástasis a distancia.                     |
| II      | ≥ 55 años    | T1–T2 con N1, M0 o T3a/T3b Any N, M0 | Tumores ≤ 4 cm con metástasis ganglionares, o tumores > 4 cm o con invasión mínima extratiroidea, sin metástasis a distancia. |
| III     | ≥ 55 años    | T4a, Any N, M0                       | Invasión macroscópica a laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente, sin metástasis a distancia.                   |
| IVA     | ≥ 55 años    | T4b, Any N, M0                       | Invasión a columna, fascia prevertebral o grandes vasos (carótida, mediastínicos).                                            |
| IVB     | ≥ 55 años    | Any T, Any N, M1                     | Metástasis a distancia presentes.                                                                                             |

## REFERENCIAS

- [1] Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2025;35(8):841-985. PMID: 40844370.
- [2] Praw SS, et al. Executive Summary of the 2025 American Thyroid Association Thyroid Cancer Guidelines. *Thyroid*. 2025;35(11):ePub Oct 29. PMID: 41173539.
- [3] Kopp PA. The 2025 American Thyroid Association Thyroid Cancer Guidelines—Praise and Pleas. *Thyroid*. 2025;35(11):1211-1213. PMID: 41173538.
- [4] Petranović Ovčariček P, et al. The 2025 ATA guidelines for differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025; DOI:10.1007/s00259-025-07647-8.
- [5] Fligor SC, et al. Time to Surgery and Thyroid Cancer Survival in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(8):4525-4536. PMID: 33768394.
- [6] Krumeich LN, et al. Editorial: Time to Surgery and Thyroid Cancer Survival. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(6):544-545. PMCID: PMC8095222.
- [7] Gillis A, et al. Racial implications of time to surgery in disparities for thyroid cancer. *Am J Surg*. 2024;228(3):555-561.
- [8] Sawka AM, et al. Long-Term Durability of Active Surveillance of Small, Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Surg*. 2025;160(10):1117-1124.
- [9] Kang DS, et al. Global research landscape on active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2025; DOI:10.1007/s12672-025-02789-5.
- [10] Effraimidis G, et al. Active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Thyroid J*. 2025;14(2):e25-0013.

- [11] Luo CW, et al. Long-Term Survival After Thyroidectomy for Thyroid Cancer: A real-world cohort study. *Cancers (Basel)*. 2025;17(18):3051.
- [12] Sterne JAC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- [13] Higgins JPT, et al. Detailed Guidance for ROBINS-I. University of Bristol; 2016.
- [14] Schünemann HJ, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2022;148:16-29.
- [15] GRADE Working Group. GRADE Handbook. Cochrane; 2020–2024.
- [16] GRADEpro Handbook. <https://gradepro.org/handbook> (accessed 2025).
- [17] Yoon JH, et al. Active Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(1):15-28.
- [18] Verburg FA, et al. Why EANM declined endorsement of ATA 2015. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1001–1005.
- [19] Tuttle RM, et al. Risk-adapted management of DTC—progress and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(4):203-220.
- [20] Haugen BR, et al. 2015 ATA Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.