

Artículo original de Investigación

Tendencias epidemiológicas del cáncer de tiroides en la zona centro de Ecuador en el periodo 2012-2016
Epidemiological trends of thyroid cancer in the central zone of Ecuador in the period 2012-2016

Jorge Isaac Sánchez Miño*; Zenia Batista Castro**; María de la Caridad García Barceló*** ; Ricardo Xavier Proaño Alulema**** ; Dolores Krupskaya Salazar Garcés ***** ; Lucas García Orozco *****; Aida Fabiola Aguilar Salazar *****

* Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0000-0002-1040-8996

** Facultad de Ciencias de la Salud , Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0000-0002-8083-2805

*** Facultad de Ciencias de la Salud , Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0000-0002-9261-6499

**** Facultad de Ciencias de la Salud , Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0000-0003-0529-8195

***** Facultad de Ciencias de la Salud , Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato ORCID 0000-0002-8683-6305

***** Hospital Asdrúbal de la Torre , Imbabura, Ecuador. ORCID 0000-0002-9204-3416

***** Facultad de Ciencias de la Salud , Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. ORCID 0000-0002-4562-8868

jorgeisanchez@uta.edu.ec

Resumen.

Introducción: la relevante incidencia mundial y local de las neoplasias de la tiroides por influencia de factores ambientales, implicó la necesidad de establecer la frecuencia y descripción epidemiológica de esta patología en la zona central de la República del Ecuador

Objetivo: describir las características epidemiológicas de las neoplasias de la tiroides en la zona central del Ecuador durante los años 2012-2016.

Materiales y métodos: los datos se obtuvieron de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides en el Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes, en el lapso establecido, analizándose variables como sexo, distribución demográfica porcentual provincial y cantonal, así como, los diferentes subtipos histopatológicos, antecedentes familiares y personales.

Resultados: se estableció un incremento exponencial de la casuística sobre todo en el sexo femenino, constatándose que la incidencia de cáncer de tiroides en ambos sexos aumentó con la edad, siendo el grupo etario de mayor incidencia el de 40 a 49 años. El 14% de pacientes tuvo como antecedente patológico familiar el diagnóstico de cáncer de tiroides y otros trastornos tales como hipotiroidismo el 34%; bocio sin especificar funcionalidad el 21%. Se demostró una elevada incidencia de esta neoplasia en las provincias: Tungurahua, en el cantón Ambato, su capital con 76% y Cotopaxi en la ciudad de Latacunga su capital provincial con 65%, con prevalencia del carcinoma papilar diferenciado.

Conclusiones: se constató alta incidencia de cáncer tiroideo a expensas del subtipo papilar y en menor grado los tipos papilar variante folicular y folicular. Consideramos que, la alta incidencia se asocia a marcadores sociodemográficos con el mejoramiento en la atención de salud y su capacidad diagnóstica.

Palabras clave: Epidemiología, Incidencia, Neoplasias de la Tiroides, Ecuador

Abstract.

Introduction: the importance of global and local incidence of thyroid neoplasms caused by environmental factors, created the need to describe this pathology's frequency and epidemiological status in the central area of the Republic of Ecuador.

Objective: describe the epidemiological characteristics of thyroid neoplasms in the central zone of Ecuador during the years 2012-2016.

Materials and methods: data were obtained from medical records of patients diagnosed with thyroid cancer at the Oncology Hospital Dr. Julio Enrique Paredes, in the established period. Variables such as sex, provincial and cantonal demographic distribution percentage, histopathologic subtypes, family antecedents, and personal history were analyzed.

Results: an exponential increase in the casuistry was shown especially in the female sex, verifying that the incidence of thyroid cancer in both sexes increased with age. The age group with the highest incidence was between 40 and 49 years of age. A 14% of the patients present a family background of thyroid cancer, 34% disorders such as hypothyroidism, and 21% goiter without specifying functionality. A high incidence of neoplasm was presented in the following provinces: with 76% in Tungurahua, Ambato, and 65% in Cotopaxi, Latacunga city, with a prevalence of differentiated papillary carcinoma.

Conclusions: a high incidence of papillary thyroid carcinoma subtype was found and in a less proportion the follicular and follicular papillary variant. It is suggested that the high incidence is associated with sociodemographic markers, related to the improvement in health care and diagnostic capacity.

Key words: Epidemiology, Incidence, Thyroid Neoplasms, Ecuador

Recibido: 21-04-2021

Revisado: 28-05-2021

Aceptado: 02-06-2021

Introducción.

En los tres últimos decenios, la incidencia del neoplasias de tiroides ha presentado un vertiginoso incremento, siendo esta patología la más frecuente de las neoplasias endocrinas(1–3). Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), la tasa de incidencia de neoplasias de tiroides a nivel mundial fue de 6.7 por cada 100 000 habitantes en el año 2018, ocupando la novena causa dentro de los diez tipos más frecuentes, con una distribución geográfica muy variada, siendo Norteamérica, Oceanía, Latinoamérica y el Caribe las regiones de mayor incidencia con una tasa de 14.3, 10.1 y 7.6 por cada 100 000 habitantes respectivamente(4). Comportamiento similar se observó en el Ecuador para el mismo año, reportándose una tasa de 9.3 por cada 100 000 habitantes, superando incluso la tasa mundial registrada para este tipo de neoplasia, según la IARC en el 2019(5).

Según los cálculos de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (SACC), para el año 2020 se diagnosticará en los Estados Unidos alrededor de 52890 nuevos casos de cáncer de tiroides, 12720 en hombres (24%) y 40170 (76%) en mujeres(6). Estudios de Estados Unidos de Norteamérica, Francia, España, Italia, y Corea, reportan que las mujeres tienen tres veces más probabilidades de

padecer cáncer tiroideo que los hombres(7–10). En el Ecuador, entre 2011 y 2015 la tasa de incidencia reportada por el Registro de Tumores de Quito en las mujeres fue de 40.6 x 100 000 hab., ubicándose en el segundo lugar después del cáncer de mama, diferenciándose del sexo masculino que fue 7.9 x 100 000 hab., ubicándose en el séptimo lugar, siendo el carcinoma de tiroides diferenciado el de mayor frecuencia, con un 95% de los casos y el carcinoma papilar el subtipo histológico más común con un 89,5 % de los casos(11).

La etiopatogenia de esta enfermedad es multifactorial y se ha propuesto que el incremento de la detección tenga como causa principal el sobrediagnóstico de microcarcinomas subclínicos jugando importante rol para el aumento de casos(12). Hay señaladas evidencias para considerar que este aumento se deba probablemente a otros factores como el alto nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH), los nódulos tiroideos, el sobrepeso y la obesidad, la resistencia a la insulina y los contaminantes de nutrientes y ambientales. Recientemente, se ha prestado mayor atención a los contaminantes medioambientales(13–18).

En la zona centro del Ecuador, donde geográficamente se encuentra la provincia de Tungurahua, no se cuenta con registro estadístico

de tumores a nivel local, por lo que, no se dispone de datos procesados. Por lo expuesto, nos trazamos como objetivo describir las características epidemiológicas de las neoplasias de la glándula tiroides en las provincias de la zona central del Ecuador durante los años 2012 al 2016.

Material y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo siendo el universo de estudio constituido por 363 pacientes con neoplasias de la glándula tiroides, residentes en las provincias de Tungurahua, Pastaza, Cotopaxi y Chimborazo, atendidos en el Hospital Dr. Julio Enrique Paredes, (Unidad Oncológica de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer-SOLCA-Tungurahua). La muestra se constituyó por los pacientes que reunieron criterios de inclusión como: diagnóstico de cáncer de tiroides que fueron tratados en el hospital mencionado; constancia de diagnóstico citológico pre quirúrgico realizado por PAAF; estudio histopatológico postquirúrgico. Los criterios de exclusión fueron: registros clínicos y/o citológicos e histopatológicos incompletos. La fuente primaria fueron las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico para el estudio.

Este artículo es parte integral de un amplio propósito de investigación, constituyéndose en un aporte del mismo como trabajo descriptivo, por lo que, cuenta con todos los protocolos y consentimientos respectivos en la recolección de datos. Por lo expuesto, el Comité de Ética de Investigación de la Universidad San Francisco de Quito, Ecuador, aprobó debidamente el estudio. La investigación documental no afectó el manejo diagnóstico ni terapéutico de los pacientes; se aseguró el anonimato de estos y la confidencialidad de la información asignándole a cada caso un código alfanumérico utilizado sólo por los investigadores del equipo, con propósitos únicamente científicos.

El principio de autonomía de los pacientes se realizó a través de consentimientos informados.

La revisión de las historias clínicas permitió recoger información sobre variables epidemiológicas como: edad, género, ubicación geográfica según cantón y provincia, antecedentes familiares de la enfermedad, así como, antecedentes personales de disfunción tiroidea y sus manifestaciones clínicas. Las variables histopatológicas incluídas resultaron del estudio pre y postoperatorio. El citodiagnóstico preoperatorio se realizó a partir de la observación y análisis de muestras celulares obtenidas a través

de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica que permitieron corroborar la estirpe histopatológica.

Para la recolección de la información se diseñó una encuesta online con el uso del software Survey Lime, aplicación en línea de código abierto escrita en PHP que, utiliza la base de datos MySQL; esta aplicación permitió precautelar la integridad, seguridad y confidencialidad de la información, asignando un usuario y contraseña según la etapa del proyecto a las personas acreditadas para el levantamiento y análisis de la información. Para los diversos análisis se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 24.0 sobre plataforma Windows. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos, así como estadígrafos descriptivos e inferenciales.

Resultados.

Desde enero 2012 hasta diciembre 2016, un total de 363 pacientes fueron diagnosticados con neoplasias de la glándula tiroides de los que, 86% corresponde a mujeres y el 14 % a hombres, observándose un incremento exponencial de la casuística sobre todo en el sexo femenino a partir del año 2013, con mayor incidencia en el año 2016, con un total de 152 casos. (Fig. 1).

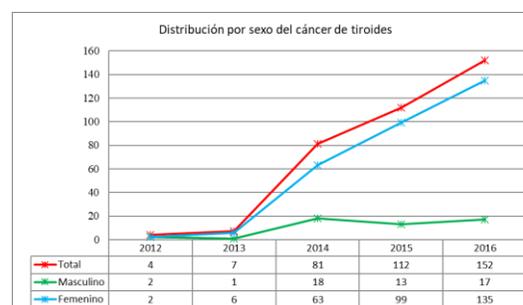


Figura 1: Diferencias por sexo en pacientes con neoplasias de la glándula tiroides en las provincias de la zona central del Ecuador entre 2012 y 2016. Fuente: historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides en el Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes

Podemos evidenciar que en nuestro estudio las mujeres tienen un riesgo 6,7 veces mayor que los hombres de contraer cáncer de tiroides, siendo mayor esta incidencia que lo establecido en otros estudios como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) que, expresa que las mujeres tienen 3 veces más probabilidades de tener cáncer de tiroides que los hombres.

La distribución geográfica de los pacientes con neoplasias de la glándula tiroides de la zona 3 del Ecuador incluye a las provincias de Cotopaxi, Tungurahua, Chimborazo y Pastaza; la provincia de Bolívar fue incluida a pesar de que no pertenece a la zona 3, ya que hubo pacientes atendidos en la misma unidad docente asistencial en estudio. De la casuística revisada, el 90% correspondió a pacientes originarios y radicados en Tungurahua y Cotopaxi, mientras que, solo un 10% perteneció al resto de las provincias involucradas. En la provincia de Tungurahua, el cantón Ambato tuvo mayor prevalencia con 76%, y en Cotopaxi, el cantón Latacunga con 62%. (Fig. 2)

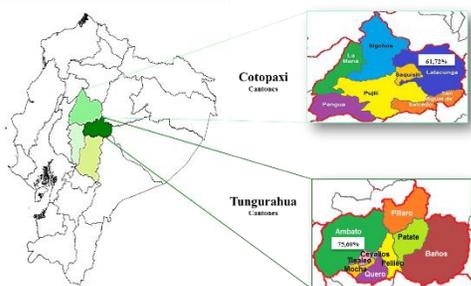


Figura 2: Distribución geográfica de las neoplasias de la glándula tiroides en las provincias Tungurahua y Cotopaxi

Fuente: historias clínicas de pacientes diagnosticados con neoplasias de la glándula tiroides en Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes

En el análisis realizado, se constata que la incidencia de neoplasias de la glándula tiroides en ambos sexos aumenta con la edad, observándose que los grupos etarios más afectados están entre los 30 a los 59 años, con mayor incidencia en el grupo de 40 a 49 años en el que se ubicó el 40% de pacientes del estudio. (Fig. 3)

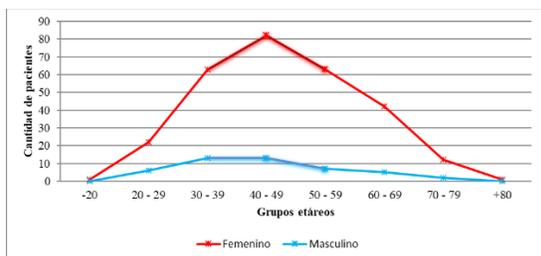


Figura 3: Diferencias por sexo y grupos etarios de neoplasias de la glándula tiroides.

Fuente: historias clínicas de pacientes diagnosticados con neoplasias de la glándula

tiroides en Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes

Solo el 14% de pacientes tuvo como antecedente patológico familiar el diagnóstico de neoplasias de la glándula tiroides, principalmente madres o hermanos. Sin embargo, en los antecedentes patológicos personales se observó un significativo porcentaje de pacientes con afecciones tiroideas como hipotiroidismo 34% y bocio sin especificar funcionalidad en 21%.

De la casuística estudiada se observa que la variante histopatológica de mayor prevalencia es el carcinoma papilar y su variante folicular, dato estadístico que coincide con lo reportado a nivel nacional. (Fig. 4)

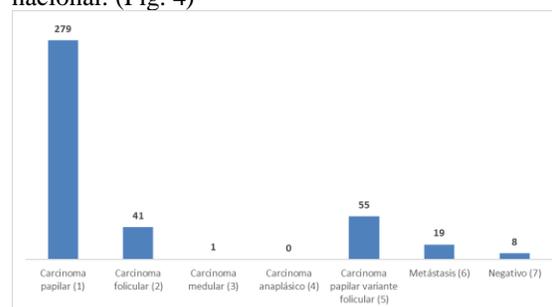


Figura 4: Distribución porcentual de los diferentes subtipos histopatológicos de neoplasias de la glándula tiroides en la región sierra del Ecuador

Fuente: historias clínicas de pacientes diagnosticados con neoplasias de la glándula tiroides en Hospital Oncológico Dr. Julio Enrique Paredes.

Discusión.

La provincia de Tungurahua con la dinamización de su modelo productivo y desarrollo industrial, ha implicado cambios en el estilo de vida de su población y, el mejoramiento de detección diagnóstica, probablemente influyen para constatar una elevada incidencia de neoplasias, particularmente de tiroides, siendo la mayor en Latinoamérica, comparándose solamente con los países en los que su desarrollo humano es alto (19-21). El creciente numérico de neoplasias de la glándula tiroides se asocia a mayor estatus socioeconómico en el País, mejorándose el acceso a la atención médica con la implementación tecnológica concomitante para exámenes paraclínicos, mayor capacidad de detección de la patología en mención en el último decenio. En nuestra zona territorial desde la década de los 90 y en especial los años del presente siglo, el aumento de la casuística tiroidea se deba probablemente a

un sobrediagnóstico, resultado de la introducción de la ecografía de cuello y biopsia por aspiración con aguja fina, estudiándose citológicamente inclusive nódulos menores de 10 mm de diámetro(22–24), y en menor medida como resultado de cambios en la exposición a factores de riesgo ambiental(25).

La predisposición genética y los múltiples factores epigenéticos constituyen diversos carcinógenos, incluyendo factores ambientales como la radiación (principalmente radiación médica), la masificación en el consumo de yodo y las tiroiditis crónicas, en ocasiones con hipotiroidismo(26–28). Importante rol tienen los contaminantes ambientales como: metales pesados, nitratos, y múltiples compuestos químicos usados en sociedades en desarrollo industrial(29,30). Estos posibles mecanismos requieren de prolija investigación.

Es importante el crecimiento de neoplasias de la glándula tiroides con importante prevalencia de mujeres a nivel mundial, regional y local, contribuyendo a señalar con nuestra estadística que, el porcentaje de mujeres, supera a los reportes sobre el tema, como asevera la SACC para esta patología, siendo 76%; el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos 67.1 %, y en el registro de tumores de SOLCA Quito 86%, este último porcentaje coincidente con el de nuestro estudio. Con esta constatación, se considera que las hormonas sexuales son parte causal de la alta incidencia de neoplasias de la glándula tiroides en las mujeres, especialmente en su edad reproductiva(31,32). Se puede inferir la relación entre el cáncer de tiroides papilar y las exposiciones hormonales durante la adolescencia, la duración de los ciclos menstruales y embarazos entre mujeres más jóvenes. Sin embargo, hay hallazgos en estudios que, el riesgo de neoplasias de la glándula tiroides aumenta con edad avanzada después de la menopausia, lo que significa que los factores hormonales en el cáncer de tiroides, debe dilucidarse.

Haciendo hincapié en la información expresada por la SACC, tanto en hombres como en mujeres las neoplasias malignas aumentaron en una tasa aproximada de 4 % por año desde 2007 hasta 2016; si comparamos con los datos obtenidos en nuestro estudio, podemos decir que el crecimiento de la tasa de incidencia del cáncer de tiroides en los dos últimos años es de 19.5%, duplicando el porcentaje señalado por la SACC. La estadística del Hospital Julio Enrique Paredes de SOLCA Tungurahua señala la prevalencia de las

neoplasias de la glándula tiroides sobre las de piel y otras patologías incluidas el cáncer de mama y útero, lo que induce a pensarse como tendencia que, el crecimiento socioeconómico conlleva a la mayor incidencia de neoplasias de la glándula tiroides ocupando en perspectiva el primer lugar en la mujer en Ecuador.

En reportes de estudios similares, se establece que el mayor porcentaje de pacientes afectados por esta patología con un 65%, están entre 30 y 60 años, con mayor incidencia entre los 40 y 50 años. En el estudio, se constata que el grupo etario más afectado, está entre 30 a 59 años con 241 casos, constituyendo el 67% del universo de pacientes del estudio, tanto hombres como mujeres. De este porcentaje el 40% de los pacientes de ambos sexos está entre los 40 a 49 años. No existen claras razones por que las neoplasias tiroides, como otras patologías de esta, ocurran alrededor de tres veces más en las mujeres que en los hombres, pudiendo también ocurrir en cualquier edad(33).

El señalamiento de un significativo porcentaje de pacientes del estudio con antecedentes personales de 35% de hipotiroidismo y 21 % bocio sin especificar funcionalidad, concita a pensarse que este estado conlleva a que la alteración en la producción de TSH, predisponga a cambios de carácter proliferativo en el tejido tiroideo con la posibilidad degenerativa del mismo y probabilidad de cáncer. La deficiencia de yodo implica alteraciones funcionales y morfológicas de la glándula, así como, la insuficiente ingesta de selenio, recordando que el tejido tiroideo contiene más selenio por gramo que cualquier otro órgano. Este elemento actúa en el mecanismo de defensa contra el estrés oxidativo(34).

En estudios retrospectivos en pacientes tratados por neoplasias de la glándula tiroides la mayoría son eutiroides; en un estudio revisado, el 16% presentaban tiroiditis crónica con hipotiroidismo(35), lo que, representa el 34% de la casuística presentada por nuestra investigación.

El vertiginoso aumento de pacientes atendidos en las dependencias del Hospital Julio Enrique Paredes, se explica con el crecimiento cualitativo por la atención gratuita para toda la población referida por una unidad perteneciente al Ministerio de Salud Pública del Ecuador o Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, a través de un convenio de cooperación interinstitucional para garantizar la prestación de servicios de salud en especialidades oncológicas, clínicas y quirúrgicas a la población desde el año 2011, acogiendo los

principios constitucionales de universalidad, solidaridad, equidad y gratuidad en la atención de salud como versa en la Constitución de la República de 2008.

Con lo señalado respecto a las características de la Provincia, se considera que, su desarrollo productivo podría provocar cambios de carácter epigenético, alterando la susceptibilidad tiroidea en los miembros de la comunidad. La creciente presencia de nitritos y nitratos ingeridos a través del agua de consumo humano, así como, el uso de fertilizantes aumenta el riesgo de neoplasias de la glándula tiroides. Probables carcinógenos se relacionan con la producción industrial como disolventes, componentes plásticos y metales pesados, lo que inquieta la necesidad de investigarse(36).

El proceso eruptivo del volcán Tungurahua desde hace 20 años hasta la presente fecha, incita a estudiarse como un factor importante, ya que en el mundo hay información que, en este proceso volcánico hay aumento de la incidencia de neoplasias de la glándula tiroides(37). Lo expuesto, coadyuva a la explicación de su importante crecimiento, por cuanto el 97% de los pacientes son de la sierra ecuatoriana, es decir zona volcánica.

Conclusiones

El estudio epidemiológico de las neoplasias de la glándula tiroides es fundamental para la implementación de políticas públicas de salud dirigidas a la solución y prevención de esta patología. Los resultados del presente trabajo nos permitieron describir las características epidemiológicas del cáncer tiroideo en la zona central del Ecuador, demostrándose una elevada incidencia de esta neoplasia en las provincias Tungurahua y Cotopaxi, en los cantones de Ambato y Latacunga respectivamente, siendo el grupo etario de 40 a 49 años el de mayor número de pacientes en ambos sexos, observándose una preponderancia significativa del sexo femenino en esta enfermedad, con antecedentes patológicos familiares de cáncer de tiroides y personales de hipotiroidismo y bocio, siendo el carcinoma papilar la variante histopatológica predominante. Se necesitan estudios adicionales dirigidos a la identificación de factores de riesgo relacionados con la alta incidencia de esta neoplasia en áreas volcánicas como lo es la zona central del Ecuador, que nos permitan una mayor comprensión de la biología del cáncer de tiroides.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias bibliográficas:

1. Perros P. A decade of thyroidology. Hormones [Internet]. 2018 [Consultado 22 de noviembre de 2019];17(4):491-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0068-7>
2. Izkhakov E, Barchana M, Liphshitz I, Silverman BG, Stern N, Keinan-Boker L. Trends of Second Primary Malignancy in Patients with Thyroid Cancer: A Population-Based Cohort Study in Israel. Thyroid [Internet]. 2017 [Consultado 22 de noviembre de 2019];27(6):793-801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338430/>
3. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. The Lancet [Internet]. 2016 [Consultado 12 de octubre de 2019];388(10061):2783-95. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30172-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30172-6/abstract)
4. Global Cancer Observatory [Internet]. France: GLOBOCAN; 2020 [Consultado 12 de abril de 2020] p. 2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/population/s/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
5. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides [Internet]. American Cancer Society. 2020 [Consultado 22 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/estadisticas-clave.html>
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2020 [Consultado 22 de febrero de 2020];70(1):7-30. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21590>
7. Rojo Álvaro J, Bermejo Fraile B, Menéndez Torre E, Ardanaz E, Guevara M, Anda Apiñániz E. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. Endocrinología, Diabetes y Nutrición [Internet]. 2017 [Consultado 22 de octubre de 2020];64(6):303-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016417301179>
8. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, et al. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. Cancer Epidemiology [Internet]. 2015 [Consultado 22 de octubre de 2019];39(4):511-8.

- Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115000971>
9. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, Serraino D, Buzzoni C, Busco S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998–2012. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2018 [Consultado 25 de octubre de 2019];94:6-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.083>
 10. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid* [Internet]. 2016 [Consultado 27 de octubre de 2019];26(11):1535-40. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0075>
 11. Cueva P, Yépez J, Tarupi W. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015. *Sociedad de Lucha contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores* [Internet]. [Consultado 29 de octubre de 2019];(16 Ed.). Disponible en: https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiolog_a_del_c_ncer_en_quito_2011-2015
 12. La Vecchia C, Negri E. Thyroid cancer: The thyroid cancer epidemic - overdiagnosis or a real increase? *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017 [Consultado 23 de noviembre de 2019];13(6):318-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.53>
 13. Lee I-S, Hsieh A-T, Lee T-W, Lee T-I, Chien Y-M. The Association of Thyrotropin and Autoimmune Thyroid Disease in Developing Papillary Thyroid Cancer. *International Journal of Endocrinology* [Internet]. 2017 [Consultado 20 de noviembre de 2019]; Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/5940367/>
 14. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *MPP* [Internet]. 2020 [Consultado 9 de marzo de 2020];29(1):1-5. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/503575>
 15. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and Risk of Thyroid Cancer: Evidence from a Meta-Analysis of 21 Observational Studies. *Med Sci Monit* [Internet]. 2015 [Consultado 1 de noviembre de 2019];21:283-91. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/msm.892035>
 16. Malaguarnera R, Vella V, Nicolosi ML, Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol* [Internet]. 2017 [Consultado 3 de noviembre de 2019];8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00314>
 17. Benvenga S, Antonelli A, Vita R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2015 [Consultado 15 de abril de 2020];16(4):319-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9327-6>
 18. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, Azadi NA, Mehrpour O, Nakhaee S. Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2019 [Consultado 18 de enero de 2020];26(35):35787-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06632-7>
 19. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2016 [Consultado 22 de noviembre de 2019];44:S150-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.017>
 20. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Maso LD, Vaccarella S. Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low- and middle-income countries. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2019 [Consultado 14 de abril de 2020];144(9):2082-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.31884>
 21. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid* [Internet]. 2015 [Consultado 14 de abril de 2020];25(10):1127-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0116>
 22. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 [Consultado 7 de noviembre de 2019]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmp1604412>
 23. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2020 [Consultado 3 de marzo de 2020];8(1):81-8.

Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30324-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30324-9)

24. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2017 [Consultado 28 de noviembre de 2019];24(5):332-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000359>

25. Aravena F, Isabel C. Alteraciones tiroideas en agricultores de la comunidad CHISILIVI en Cotopaxi y su relación con el uso de plaguicidas como factor de riesgo [Internet] [Thesis]. QUITO/UIDE/2020; 2020 [Consultado 28 de abril de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.uide.edu.ec/handle/37000/4104>

26. Hernandez BY, Rahman M, Loo LWM, Chan OTM, Horio D, Morita S, et al. BRAFV600E, hypothyroidism, and human relaxin in thyroid carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2021 [Consultado 23 de abril de 2021];147(1):183-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03401-9>

27. Fiore M, Oliveri Conti G, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, et al. Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2019 [Consultado 22 de octubre de 2019];16(7):1185. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph16071185>

28. Cao L-Z, Peng X-D, Xie J-P, Yang F-H, Wen H-L, Li S. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2017 [Consultado 28 de noviembre de 2019];96(20):e6734. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006734>

29. Rodríguez-Rodero S, Delgado-Álvarez E, Díaz-Naya L, Martín Nieto A, Menéndez Torre E. Epigenetic modulators of thyroid cancer. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 2017 [Consultado 22 de noviembre de 2019];64(1):44-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.09.006>

30. Drozd VM, Branovan I, Shiglik N, Biko J, Reiners C. Thyroid Cancer Induction: Nitrates as Independent Risk Factors or Risk Modulators after Radiation Exposure, with a Focus on the Chernobyl Accident. *ETJ* [Internet]. 2018 [Consultado 30 de noviembre de 2019];7(2):67-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000485971>

31. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard A-V, Schwartz C, et al.

Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer: A population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2017 [Consultado 5 de octubre de 2019];48:78-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.001>

32. Wang P, Lv L, Qi F, Qiu F. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumor Biol* [Internet]. 2015 [Consultado 10 de septiembre de 2019];36(7):5127-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3165-0>

33. Cubero Alpízar C, González Monge A, Cubero Alpízar C, González Monge A. Factores de riesgo para cáncer de tiroides. Estudio de casos y controles. *Horizonte sanitario* [Internet]. 2019 [Consultado 29 de abril de 2020];18(2):167-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.19136/hs.al8n2.2511>

34. De Oliveira Maia M, Batista BAM, Sousa MP, De Souza LM, Maia CSC. Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutrition and Cancer* [Internet]. 2020 [Consultado 3 de diciembre de 2019];72(8):1255-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1679194>

35. Montúfar Silva MR, Cevallos Montalvo JP, Sánchez Andino BM, Villavicencio Soledispa JL, Espinoza López SE. Relación entre hipotiroidismo y cáncer de tiroides en el Hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito de enero 2014 a diciembre 2017. *La Ciencia al Servicio de la Salud* [Internet]. 2019 [Consultado 30 de noviembre de 2019];10(1):21-6. Disponible en: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/articloe/view/174>

36. Parvizishad M, Dalvand A, Mahvi AH, Goodarzi F. A Review of Adverse Effects and Benefits of Nitrate and Nitrite in Drinking Water and Food on Human Health. *Health Scope* [Internet]. 2017 [Consultado 16 de noviembre de 2019];6(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5812/jhealthscope.14164>

37. Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2018 [Consultado 3 de noviembre de 2019];15(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph15081735>