

REPÚBLICA DE CUBA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE MEDICINA “ENRIQUE CABRERA”
HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE “WILLIAM SOLER”

**“EFECTOS TARDIOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LA
GLÁNDULA TIROIDES EN NIÑOS CON TUMORES DE
CABEZA Y CUELLO”.**

**TÉSIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTIFICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

Autora: Dra. Caridad Verdecia Cañizares

Tutor(a): Dra.C. Martha Longchong Ramos

Ciudad Habana.

2010

A mi esposo, a mi hija y a la memoria de mis padres

“Hay calidad humana en nuestro pueblo para todos los frentes de trabajo, pero si hay un frente donde exige la calidad humana, la vocación, el espíritu de sacrificio, es en el frente de la salud.”

Fidel Castro

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración prestada por todos los médicos especialistas y profesores que contribuyeron a la realización del estudio, en especial a la Dra. Marta Longchong Ramos y al Dr. Pedro Vilorio Barreras quiénes me impulsaron a dar los primeros pasos en la Oncopediatría, a la Dra. Daysi Navarro Despaigne del INE quien me apoyó en todo momento y colaboró incansablemente, al Dr. Pedro González endocrinólogo de nuestro centro quien colaboró en la realización de la investigación.

Agradezco de forma especial a los Licenciados Julio César Rodríguez González y Maria Teresa Marrero Rodríguez del laboratorio de Hormonas Tiroideas del Instituto de Endocrinología quienes se encargaron del procesamiento de las muestras e interpretación de los resultados, también a la Dra. Rosa Maria Lam quien me apoyó en la confección y realización de la tesis, al Dr Alert Silva radioterapeuta del INOR que prestó todo su empeño para obtener datos necesarios para la investigación. Un agradecimiento para la técnica en laboratorio clínico del Hospital "William Soler", Roselia Peláez quien hizo todas las extracciones y ayudó en la conservación de las muestras.

Agradezco a María del Carmen Campano, a Rodolfo López y a Isabel Carbonel quienes han colaborado incansablemente con la realización y presentación del trabajo. Un agradecimiento especial a la Dra. Belkiz Vazquez la cual realizó todos los estudios ultrasonográficos a los pacientes incluidos en la investigación, a todos mis compañeros de trabajo y trabajadores del servicio de oncología del hospital Juan M. Márquez quienes hicieron posible que este trabajo llegara a su final.

A mi hija y esposo quienes son mi razón a vivir y a quienes les debo todo, a mis hermanos. A mis padres queridos que hicieron de mi la persona y médico que querían, donde quiera que estén yo los amo.

SÍNTESIS:

La radioterapia como parte del tratamiento en niños con tumores de cabeza y cuello constituye un reto para el paciente, familiares y médicos encargados del seguimiento de estos pacientes, detectándose una serie de alteraciones y complicaciones a largo plazo. Dentro de estas complicaciones tenemos los efectos tóxicos sobre el sistema endocrino principalmente sobre la glándula tiroides.

El objetivo de la investigación fue determinar la frecuencia de disfunción tiroidea y alteraciones en la estructura de la glándula tiroides en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello, así como establecer la relación de estas alteraciones con el tipo de tumor irradiado, la dosis de radiación y el tratamiento administrado.

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo y prospectivo (ambispectivo) en pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello atendidos en los hospitales pediátricos docentes "William Soler" y "Juan Manuel Márquez" entre enero de 1990 y marzo del 2000. Se incluyeron 43 niños que habían recibido radioterapia como parte del tratamiento, 24 eran del sexo masculino y 19 del femenino los cuales fueron ingresados en el servicio de Oncopediatría del Hospital William Soler, donde se les realizaron determinaciones de hormonas tiroideas y estudios imagenológicos.

El 62,8% de los niños presentó alteración tiroidea siendo la más frecuente el hipotiroidismo subclínico (37%) seguido de la fibrosis glandular (18,5%); el hipotiroidismo franco, el quiste simple glandular y el adenoma tiroideo se presentaron con igual frecuencia (11,1%). Las alteraciones menos frecuentes correspondieron al carcinoma diferenciado y lesión mixta adenofolicular. La variante de tratamiento en la que se comprobó mayor toxicidad sobre la glándula tiroides fue la radioterapia sola. Al aumentar la dosis de radiación fue mayor la presencia de alteración tiroidea.

Se recomienda evaluar la función tiroidea a todo paciente al que se le diagnostique cáncer de cabeza y cuello antes de recibir radioterapia, así como realizar determinación de hormonas tiroideas durante el seguimiento de estos en consulta especializada de oncología.

Palabras clave: Toxicidad tiroidea, radioterapia, tumores de cabeza y cuello.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	9
APORTES PRINCIPALES DE LA TESIS	11
CAPÍTULO I. MARCO TEORICO	13
<i>Antecedentes históricos</i>	13
<i>Funciones de la glándula tiroides</i>	14
<i>Consideraciones anatómicas</i>	14
<i>Hipotiroidismo. Causas</i>	19
<i>Fisiopatología del hipotiroidismo</i>	22
<i>Diagnóstico del hipotiroidismo</i>	25
<i>Cáncer del tiroides</i>	27
<i>Clasificación de los tumores del tiroides</i>	31
<i>Tratamiento del cáncer del tiroides</i>	39
<i>Seguimiento de los pacientes con afecciones del tiroides</i>	43
<i>Principales tumores de cabeza y cuello</i>	45
<i>Principales complicaciones del tratamiento radiante</i>	49
ABREVIATURAS	55
CONTROL SEMÁNTICO	57
CAPÍTULO II. PACIENTES Y MÉTODOS	62
CAPÍTULO III. RESULTADOS	76
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	83
CONCLUSIONES	98
RECOMENDACIONES	99
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXOS	118
<i>Figura 1</i>	118
<i>Tabla 1</i>	119
<i>Tablas</i>	120

<i>Gráficos</i>	134
<i>Modelo de recogida de información</i>	150
<i>Consentimiento informado</i>	155
<i>Publicaciones del autor</i>	163

Introducción:

El desarrollo de los medios diagnósticos y los avances en el tratamiento de los niños con tumores sólidos ha permitido que aumente su sobrevida y que se conozcan cada vez más las secuelas tardías del tratamiento antineoplásico en los sobrevivientes. Se estimó que en el año 2000 aproximadamente 1 de cada 1000 adultos jóvenes era un sobreviviente de cáncer infantil.¹

El uso de la radioterapia contribuye a mejorar el pronóstico de los niños con tumores sólidos de cabeza y cuello y otros cánceres como las leucemias, tumores del sistema nervioso central, linfomas, tumores óseos, tumores de partes blandas en especial el rhabdomyosarcoma, entre otros; aunque se reportan lesiones a corto y a largo plazo principalmente en las esferas neuropsíquica, endocrina, musculoesquelética, visual y en el desarrollo intelectual^{1,2}.

Contamos en la actualidad con técnicas novedosas para la irradiación que permiten un tratamiento más efectivo sobre el tumor, reduciendo así las secuelas sobre los órganos y sistemas, entre ellas tenemos: curiterapia, radioterapia estereotáxica, dosimetría tridimensional, multifraccionamiento de dosis de irradiación y la utilización de partículas de transferencia de energía más elevada, lo que ha permitido disminuir sus efectos a largo plazo sobre los tejidos a irradiar.^{3,4-8} En Cuba antes del año 1970 la radioterapia era ampliamente utilizada como tratamiento único o como parte del

tratamiento de los tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores benignos como la hipertrofia amigdalina y adenoidea, la hiperplasia tímica, así como en tumores malignos combinado a la cirugía, a la quimioterapia o a ambas. Existían muchas complicaciones debido a la misma, las más temibles eran las secuelas que quedaban y la aparición de segundos tumores radioinducidos, sobre todo del tipo óseo, también la glándula tiroides era grandemente afectada por la irradiación de estructuras cercanas existiendo un gran porcentaje de carcinomas tiroideos, lesiones quísticas e hipotiroidismo secundario.⁶

Debido a los efectos dañinos de la radioterapia se propuso excluirla en el manejo terapéutico de las enfermedades infantiles por las secuelas que puede producir, o reducir su uso en pacientes pediátricos y emplear las radiaciones en determinadas localizaciones de forma restrictiva y con indicaciones muy precisas. Las situaciones paliativas en las que se puede considerar la radioterapia, son las recidivas tumorales locales, las metástasis a distancia y las urgencias oncológicas^{6,7}

La irradiación de los tejidos del área de cabeza y cuello produce efectos tóxicos agudos sobre la glándula tiroides y tejidos cercanos, al igual que en otras partes del cuerpo durante el tratamiento radiante y en las semanas posteriores; y efectos tardíos meses o años después. Los tejidos de proliferación celular rápida, como la piel y las mucosas presentan mayor afectación aguda, mientras que los de proliferación celular lenta como el tejido conectivo, óseo y tejido nervioso expresan su daño a largo plazo.^{5,8-10}

Entre los efectos agudos son habituales el eritema, la hiperpigmentación, ulceración de la piel, alopecia, mucositis, disfagia, disfonía, sialoadenitis, conjuntivitis y otitis¹¹. Entre los efectos tardíos se encuentran la fibrosis, necrosis, xerostomía, estenosis faríngea, trismo, catarata, queratitis corneal, retinopatía, neuritis óptica, edema submentoniano, hipotiroidismo, hipopituitarismo, mielitis y la pérdida dental.^{7, 9,11}

Es importante conocer las dosis de tolerancia de los tejidos normales incluidos en el campo de tratamiento radioterápico para conseguir la curación con la menor toxicidad posible. Influyen en el riesgo de toxicidad la dosis total, la dosis por sesión, el intervalo entre las sesiones, la homogeneidad de la dosis, el tipo y calidad de la radiación, la radiosensibilidad intrínseca del tejido y la administración de quimioterapia concomitante. Se sabe que grandes inhomogeneidades en el volumen de tratamiento provocan áreas de sobredosificación recibiendo así los tejidos mayores dosis en cada sesión, aumentando la dosis equivalente biológica y el riesgo de efectos tóxicos tardíos.^{1, 6,9}

Se ha demostrado que entre el 40 y el 90% de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello, como los linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, rabdomiosarcomas, retinoblastomas neuroblastomas cervicales y tumores óseos faciales entre otros, que han recibido radioterapia a dosis entre 1500 y 7000 cGy después de 1.5 a 6 años del tratamiento, presentan un incremento de los niveles en suero de tirotrópina (TSH) así como niveles normales o bajos de tiroxina (T4) lo que se ha interpretado como expresión de hipotiroidismo primario, es decir se produce hipofunción tiroidea.^{1,9-13}

La hipofunción tiroidea es el síndrome clínico y bioquímico resultante de una disminución de la producción hormonal de la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas (tiroxina: T4 y triyodotironina: T3) intervienen en una amplia variedad de procesos fisiológicos actuando sobre la mayor parte de los sistemas de la economía.^{14,15} El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes en pediatría, de gran relevancia en el crecimiento y desarrollo, desde la etapa intrauterina hasta finalizada la pubertad. Las consecuencias de un diagnóstico tardío, serán mayores y más deletéreas si ocurren en el período de crecimiento y desarrollo, como son los cuatro primeros años de vida y el período puberal.^{12,16-18}

En Cuba las enfermedades del tiroides están entre las cinco primeras causas de asistencia a las consultas de endocrinología, tanto en el Instituto Nacional de Endocrinología (INE), como en otros centros y hasta la década de los años 90 del pasado siglo, las afecciones del tiroides en particular el nódulo estaban entre las diez primeras causas de cirugía.^{10,16,17,19,20}

El hipotiroidismo infantil se puede clasificar según el origen del trastorno en primario: por falla en la glándula tiroides, secundario por falla a nivel hipofisario o terciario si la falla es a nivel hipotálamico.^{13,14}

Hipotiroidismo primario. Cuadro Clínico

Es la variedad más frecuente de todas. Fue descrito por Gull en 1873 con el nombre de mixedema por este signo cutáneo muy llamativo. Su causa más frecuente en la

actualidad es la tiroiditis atrófica autoinmune. Con anterioridad, la causa más frecuente era la carencia de yodo en el agua y los alimentos pero en virtud de su profilaxis con el agregado de este metaloide en la fabricación de la sal de cocina esta etiología cedió el primer lugar. En segundo término siguen las alteraciones de la síntesis hormonal, por alteraciones enzimáticas (variedad no endémica del hipotiroidismo), luego sigue en orden de frecuencia el hipotiroidismo por carencia yódica o sustancias bociógenas en la dieta en las zonas endémicas. ^{1,9,10,13,16,19}

Hipotiroidismo infantil: la incidencia del hipotiroidismo congénito es variable según las series y oscila en torno a 1/4000 recién nacidos. En el recién nacido produce ictericia prolongada, llanto ronco, hipotermia, somnolencia, hiporreflexia, problemas de succión, dificultad respiratoria, hernia umbilical, retraso marcado de la maduración ósea y estreñimiento. La facies es tosca, con nariz aplanada, cuello corto y ojos separados. El hipotiroidismo en esta etapa es una enfermedad grave con retraso de la maduración del sistema nervioso central y locomotor. El término cretinismo se aplicó originariamente a los niños de áreas con deficiencia de yodo y bocio endémico que presentaban retraso mental, talla baja, facies hinchada y tosca, frecuentemente sordera y signos de afectación neurológica piramidal y extrapiramidal. ^{1, 8, 9, 13, 15,17,20}

La ausencia de epífisis distal del fémur y proximal de la tibia en la radiografía simple es muy sugestiva de hipotiroidismo en el neonato. La prevención de este cuadro tan severo exige la realización rutinaria de pruebas de detección precoz del hipotiroidismo congénito para establecer el diagnóstico de hipofunción tiroidea cuanto

antes y comenzar el tratamiento adecuado. Si el hipotiroidismo se inicia en la infancia ocasiona un retraso severo del crecimiento lineal y habitualmente talla corta, retraso en la maduración sexual con pubertad tardía e intolerancia al frío. En el adulto joven los síntomas son inespecíficos. ^{1,8,10, 14,20}

La radioterapia es el uso de rayos penetrantes u ondas de alta energía o corrientes de partículas de iones para tratar la enfermedad. La radioterapia destruye la habilidad que tienen las células cancerosas para crecer y dividirse. Existen dos tipos de radioterapia para el tratamiento del cáncer. Una se aplica internamente (generalmente yodo 131) y la otra se aplica externamente.

Radioterapia Externa: durante la misma los rayos se dirigen al tumor por la parte de afuera del cuerpo los que pueden ayudar a aliviar los síntomas más difíciles y puede ser la única manera de detener el progreso de los tumores inoperables. El tratamiento ha ido variando en cuando a extensión y volúmenes a incluir, sobre todo debido a una mejor definición del tumor, su extensión, invasión a estructuras vecinas, vías de diseminación, dosis a aplicar, mejores soluciones dosimétricas, bloqueos de órganos críticos, complicaciones de la irradiación y a la combinación con quimioterápicos. ^{17,20}

Para muchas de las indicaciones del tratamiento radiante las dosis tumoricidas exceden la tolerancia normal de la médula espinal y otros órganos; el volumen blanco puede incluir tejidos adyacentes o las órbitas o la base del cráneo. El

empleo de combinaciones de campos múltiples, el uso de cuñas y bloqueadores, la combinación de fotones y electrones en irradiación externa y la braquiterapia son necesarios con el objetivo de obtener la deseada dosis en el volumen tumoral mientras se mantiene la tolerancia normal. ^{1,9-11,13,21,22}

En Cuba existen estudios relacionados con el tema, el Dr. Alert y colaboradores, ^{5, 6,19} plantean que el empleo de las radiaciones ionizantes en los tumores de cabeza y cuello en los niños debe ser cuidadosamente seleccionado y ejecutado debido a las posibles complicaciones futuras, especialmente en niños pequeños, por lo cual es necesario precisar las indicaciones de las mismas en los diversos tumores como por ejemplo sarcomas, de localizaciones parameníngeas, donde el tratamiento con radioterapia y quimioterapia ha conseguido el control y sobrevida en 2/3 de los pacientes.

En los linfomas, la asociación de la radioterapia a la quimioterapia permite disminuir la intensidad de ambas armas terapéuticas con sobrevida de más del 90 % en aquellos casos de enfermedad de Hodgkin, o empleando sólo en casos de recidiva o resistencia a la quimioterapia en los niños con linfomas no Hodgkinianos y en los de linfomas de cabeza y cuello. En el carcinoma de tiroides, donde el tratamiento radiante puede aplicarse por medio de isótopos radiactivos (I131), o por irradiación externa en tumores muy voluminosos o que no captan el isótopo, la posibilidad de emplear la cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) son elevadas para el control de la enfermedad.

La cirugía es otro pilar del tratamiento que podría ser necesario antes de la radioterapia o después. En general si está indicada la extirpación quirúrgica del tumor primario, la radioterapia se administra después, si es necesaria. A veces el tratamiento quirúrgico es difícil, ya que por la localización, volumen y extensión, la excisión completa del tumor conlleva grandes mutilaciones y no es posible conseguir un buen resultado estético y funcional, por lo cual se impone el tratamiento radioterápico y quimioterápico.^{5, 6,10-14, 19,21}

Los esquemas quimioterapéuticos empleados varían según la variedad histológica del tumor maligno primario de cabeza y cuello, de la extensión del tumor, del volumen tumoral, de la infiltración de estructuras cercanas y metástasis a distancia, entre otros factores. La quimioterapia también es causa de toxicidades en órganos y tejidos de la economía humana: toxicidad digestiva, miocárdica, renal, hepática, a nivel de médula ósea, sistema reproductor, entre otras. Por ejemplo drogas como las antraciclinas dañan la actividad miocárdica, las sales de platino provocan gran daño renal a veces irreversible.²²⁻²⁴

Estudios recientes indican que la quimioterapia administrada al mismo tiempo que la radioterapia es más eficaz que si se da antes de la radioterapia. Por lo tanto, el programa de radioterapia a veces incluye la quimioterapia si el cáncer está avanzado (estadios III o IV). Los medicamentos que a menudo se administran junto con la radioterapia son cisplatino (Platinol), y fluracilo (5-FU).^{23,24}

Teniendo en cuenta estos argumentos decidimos realizar la presente investigación cuya finalidad es determinar los efectos tardíos que sobre la función y estructura de la glándula tiroides provoca la radioterapia en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello.

La investigación propuesta tiene el propósito de responder la siguiente interrogante:

¿Qué efectos tardíos provoca la radioterapia sobre la función y estructura de la glándula tiroides en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello ?

Para dar respuesta a la interrogante se formularon los siguientes objetivos:

Objetivos:

General

Identificar los efectos tardíos de la radioterapia en la función y estructura de la glándula tiroides en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello atendidos en los hospitales William Soler y Juan M. Márquez durante el periodo 1990 -2000.

Específicos

1. Identificar la relación entre la radioterapia y los exámenes que determinan alteraciones en la función y estructura de la glándula tiroides, empleando al máximo la biopsia aspirativa con aguja fina bajo control ecográfico.
2. Determinar la frecuencia de alteraciones funcionales y estructurales de

la glándula tiroides en estos niños.

3. Establecer si existe relación de las alteraciones funcionales y estructurales del tiroides con el tipo de tumor irradiado.
4. Determinar si existe relación de las alteraciones funcionales y estructurales del tiroides con la dosis de radiación recibida.
5. Establecer si existe relación de las alteraciones funcionales y estructurales de la glándula tiroides con el tipo de tratamiento administrado.

APORTES PRINCIPALES DE LA TESIS

El estudio convencional de todo paciente sometido a radioterapia por tumor de cabeza y cuello permite determinar alteraciones de la función y estructura de la glándula tiroides de forma rápida y accesible para todos los pacientes del país, utilizando al máximo el ultrasonido (ecografía) como método no invasivo y económico para la detección de alteraciones anatómicas, lo cual unido a las determinaciones de hormonas tiroideas, nos permite detectar precozmente las secuelas tardías que sobre la glándula tiroides provocan las radiaciones ionizantes de cabeza y cuello.

Aporte económico: El seguimiento sistemático de todo paciente con tumor de cabeza y cuello, al permitir la detección temprana de alteraciones funcionales y estructurales de la glándula tiroides, evitaría los ingresos prolongados de estos, con una reducción de la estadía hospitalaria y de los costos por concepto de medicamentos.

Aporte social: La rápida detección de alteraciones estructurales y funcionales del tiroides en los pacientes con antecedentes de tumores de cabeza y cuello que han sido tratados con radioterapia, permite la incorporación de estos a la sociedad con el mínimo de secuelas posibles.

Aporte científico: Esta investigación permite demostrar la presencia de afecciones en la función y estructura de la glándula tiroides en un grupo de niños sobrevivientes de

tumores de cabeza y cuello que no habían sido detectadas previamente y que de continuar inadvertidas podrían causar complicaciones graves e incluso la muerte.

La novedad científica de la investigación radica en que por primera vez en nuestro medio se realiza el estudio de efectos tardíos de la radioterapia sobre la glándula tiroidea en sobrevivientes de cáncer de cabeza y cuello en edad pediátrica, permitiendo un enfoque y una conducta diferente en cada caso según los resultados. Esta investigación se generalizará a todos los servicios de oncología en el contexto actual de la Salud Pública Cubana

Significación práctica

El presente estudio permite un mejor conocimiento por parte del personal médico acerca de las características clínico-imagenológicas-citológicas de las alteraciones tiroideas post-radioterapia para alcanzar resultados superiores en la atención médica.

CAPÍTULO I. MARCO TEORICO

Las enfermedades de la glándula tiroides: los nódulos tiroideos, el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, el bocio simple difuso, la tiroiditis, el bocio multinodular y sobre todo el cáncer de tiroides en sus diversas formas constituyen un verdadero reto para endocrinólogos, cirujanos, oncólogos y para el paciente y su familia constituirá un enigma y una gran preocupación. En la actualidad el conocimiento de la fisiología del tiroides, el desarrollo de nuevos métodos de investigación como son la ecografía, gammagrafía, estudios con isótopos radiactivos de I-131, Tc-99, la TAC y la RMN permiten que se investigue a profundidad la glándula y se descubran sus alteraciones.

ANTECEDENTES HISTORICOS:

La glándula tiroides, del griego Thyreos y eidos, significa forma de escudo. Su nombre fue dado por Warton en 1656, aunque su descubridor fue Vesalius en 1534. Es de señalar que desde 1500 se conocía de la existencia del bocio. Pasarían casi 2 siglos antes de que se precisara la importancia fisiológica de esta glándula. ⁴

En 1895 Baumann descubrió la presencia de yodo en la glándula tiroides unido a la globulina y llamó a esa sustancia yodotirina; Oswald años después aisló una proteína yodada a la que llamó tiroglobulina.

En 1811 se descubrió el carcinoma primario del tiroides.

En 1873 Gull describió el hipotiroidismo infantil.

En 1896 Riedel describió la tiroiditis crónica.

En 1912 Hashimoto descubrió la tiroiditis crónica.

En 1914 Kendal aisló la tiroxina.

En 1926 Harrington determinó que la tiroxina (T4) es un derivado de 4 átomos de yodo.

Años más tardes Pitt Rivers y Gross identificaron la T3 y posteriormente entre 1917 y 1975 se reportó que las enfermedades del tiroides predominan en el sexo femenino. También se descubrió el efecto de las tioureas y sulfonamidas sobre la función tiroidea, defectos de la hormonosíntesis del tiroides.⁴

Funciones de la glándula tiroides

Entre las funciones de la glándula tiroides se destaca: el incremento del metabolismo basal con aumento del consumo de oxígeno y de la producción de calor. Intervienen en el crecimiento y diferenciación celular, modulan el metabolismo de todos los principios inmediatos, estimulan la síntesis proteica y participan en la regulación del transporte intracelular de aminoácidos, carbohidratos y electrolitos.^{18, 25}

Consideraciones Anatómicas

La glándula tiroides se encuentra localizada en la mayoría de los casos, en la parte anterior y baja del cuello, teniendo como relaciones anatómicas importantes a los siguientes elementos: Músculos esternotiroideo y esternocleidomastoideo que la cubren por delante y lateralmente, la tráquea en cuya cara anterior se asienta la parte media o istmo de la glándula, los nervios recurrentes laríngeos que la flanquean a sus lados, los vasos tiroideos superiores que la irrigan desde arriba en sus polos superiores, los vasos tiroideos inferiores que la irrigan desde los polos inferiores de ambos lóbulos, los ganglios linfáticos regionales que se afectan en las enfermedades neoplásicas e inflamatorias de la

glándula y el esófago que se encuentra en una posición posterior y a cuyos lados en el canal traqueo esofágico pasan los nervios recurrentes, referencia básica en la cirugía del tiroides y finalmente las glándulas paratiroides que en número de 4 se encuentran localizadas en los extremos de ambos lóbulos. Está envuelta por la cápsula del tiroides, que es una dependencia de la aponeurosis cervical media, sostenida además por tres ligamentos, uno medio que se extiende de la laringe a la parte media del tiroides y dos laterales, que van de los lóbulos a la traquea y al cricoides.

Embriológicamente el esbozo del tiroides humano es reconocible hacia el primer mes de la concepción, se inicia como un engrosamiento del epitelio del suelo faríngeo, que forma después un divertículo, que en el curso de su desplazamiento caudal experimenta una elongación (conducto tirogloso) y se pone en contacto con la IV bolsa faríngea con la que se funde para formar la glándula. Normalmente el conducto tirogloso experimenta una disolución hacia el segundo mes de vida intrauterina.^{12,25}

Es de color gris rosada, de 6 a 7cm. de ancho por 3 cm. de alto por 15 a 20 mm de espesor. El centro tiene forma de H de concavidad posterior y se divide en istmo y lóbulos laterales.

Istmo: Su cara posterior abraza al cricoides y los dos primeros anillos traqueales; de su borde superior sale la pirámide de Lalouette, resto del conducto tirogloso.

Lóbulos: tienen forma de pirámide triangular. Base a 2 cm. por encima del esternón; vértice, en el borde posterior del cartílago tiroides, 1/3 medio.

Cara interna: abraza la laringe, traquea, faringe y esófago;

Cara externa: cubierta por los músculos infrahioides.

Cara posterior: en relación con el paquete vasculonervioso del cuello. Por su borde posterointerno está en relación con el nervio recurrente

Las arterias proceden de las dos arterias tiroideas superiores, ramas de carótida externa, de las tiroideas inferiores, ramas de la subclavia, a veces de la tiroidea media o de Neubauer, que nace de la aorta o del tronco braquiocefálico.

Las venas forman un plexo tiroideo, se dividen en: venas tiroideas superiores, que desembocan en la yugular interna o en el tronco tirolinguofacial; venas tiroideas inferiores, que van a las yugulares internas y al tronco braquiocefálico y las venas tiroideas medias que desaguan en la yugular interna.

Linfáticos: ascendentes, descendentes y laterales.

Nervios: simpático cervical, laringeo superior y recurrente. Fig.1(anexo1)

Etiopatogenia del Hipotiroidismo:

Teniendo en cuenta las causas y mecanismos por las que se puede llegar al fallo tiroideo es posible clasificarlo en tres categorías:

1. Hipotiroidismo primario:

Producido por enfermedades propias de la glándula tiroides que destruyen los folículos tiroideos. La histopatología de las enfermedades evidencia lesiones variadas con reemplazo de los folículos por inflamación, esclerosis u otras causas. Cursa con elevación de la tirotrófina hipofisaria por liberación del freno ejercido por la tiroxina y la triyodotironina que están disminuidas o ausentes.¹³ El tiroides puede afectarse por diferentes causas:

- a) Trastornos de la embriogénesis: Aplasia, hipoplasia, agenesia o disgenesia tiroidea: Hipotiroidismo congénito que produce el cretinismo que es una enfermedad de la infancia.
- b) Deficiencia de la biosíntesis hormonal:
 - Por falla heredofamiliar de enzimas que intervienen en la producción de hormonas tiroideas: generalmente ocasionan cretinismo por atacar al recién nacido o bien si lo hacen después del desarrollo del sistema nervioso llevan al hipotiroidismo infantil.
 - La producción hormonal puede fallar por déficit de yodo en el agua y/o los alimentos agravados por sustancias bociógenas en ellos, la cual puede manifestarse a cualquier edad entre la niñez, adolescencia o juventud. Ocasiona el hipotiroidismo endémico (solo en las zonas geográficas bociosas).
 - Extirpación o destrucción de la glándula: Es el tratamiento quirúrgico de un cáncer tiroideo con tiroidectomía total o de un hipertiroidismo con tiroidectomía mayor que 3/4 o

4/5 partes del órgano. La destrucción radiante de la misma con yodo 131 o con cobaltoterapia en estas patologías produce el mismo efecto que la cirugía.

- Enfermedades autoinmunes: La tiroiditis autoinmune atrófica y la crónica linfocitaria (Enfermedad de Hashimoto) reemplazan las células funcionantes por infiltrados linfoplasmocitarios y fibrosis.
- Misceláneas: Tiroiditis crónica fibrosa de Riedel, tuberculosis o micosis tiroideas, amiloidosis. Hipotiroidismo medicamentoso: yodo, amiodarona, antitiroideos, ácido paraaminosalicílico, litio, y etionamida.

2. Hipotiroidismo secundario:

La Tiroides es sana; pero por enfermedades destructivas de la adenohipófisis se ve privada del estímulo de la tirotrófina y secundariamente se atrofia y deja de secretar T3 y T4. Cursa con tirotrófina y ambas hormonas tiroideas bajas. La adecuada estimulación tiroidea con TSH restablece la secreción glandular. Cuando la hipófisis está destruida, su estimulación con TRH exógena no logra respuesta. La anatomía patológica de la glándula tiroides solo muestra atrofia de los folículos tiroideos y en la hipófisis hay destrucción del parénquima en la mayoría de los casos. Diversas lesiones de la hipófisis pueden llevar a la destrucción: tumores primarios o metastáticos, infartos, hematomas, granulomas y abscesos.

3. Hipotiroidismo terciario:

La adenohipófisis y el tiroides son sanos pero sufren las consecuencias de enfermedades del hipotálamo que resulta anulado y no produce hormona liberadora de tirotrófina. Este hecho altera el sistema de retroalimentación glandular con el consiguiente déficit de

tirotrófina que a su vez lleva al déficit de hormonas tiroideas. Es decir que hay carencia de TRH, TSH, T3 y T4. La estimulación del sistema con TRH restablece la normalidad. Lo mismo se puede lograr con TSH para la secreción tiroidea. El estudio histológico muestra destrucción del hipotálamo con atrofia de la hipófisis y tiroides. El mismo tipo de enfermedad es y lesiones que atacan la hipófisis pueden hacerlo con el hipotálamo.

Hipotiroidismo

En el hipotiroidismo se produce una disminución de todos los procesos metabólicos que afectan a la fisiología de prácticamente la totalidad de los órganos y sistemas.^{1, 13, 18, 20,25}

Causas de Hipotiroidismo .Tabla 1(anexo 2)

- Defecto de la captación y transporte de yodo.
- Defecto de la organificación del yoduro. Se pone de manifiesto mediante la prueba de descarga con perclorato. En algunos casos se asocia con sordera neurosensorial congénita (síndrome de Pendred).
- Alteración en la biosíntesis de la tiroglobulina.
- Déficit de yodotirosina.
- Insensibilidad tiroidea a la TSH. Los pacientes no presentan bocio y el tiroides no responde a la TSH endógena ni exógena.
- Agentes antitiroideos: Metimazol, el carbimazol y el propiltiouracilo son los fármacos antitiroideos más potentes y se usan en el tratamiento del hipertiroidismo. Entre los fármacos potencialmente bociógenos se destaca el litio. El litio disminuye la síntesis de hormonas tiroideas e inhibe la liberación de la hormona preformada. El hipotiroidismo por litio es más frecuente en mujeres, sobre todo en presencia de enfermedad tiroidea

autoinmune de base. El interferón y la interleuquina (IL-2) pueden inducir tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo. Otros fármacos, productos químicos y algunos constituyentes de los vegetales tienen efectos antitiroideos y ocasionalmente se han implicado como causa de bocio e hipotiroidismo en casos individuales, aunque sus efectos son leves y probablemente sólo causan hipotiroidismo en presencia de una enfermedad tiroidea subyacente.²¹

- Otra causa de hipotiroidismo y cáncer de la glándula tiroides son las precipitaciones nucleares como la de Hiroshima y la catástrofe de Chernobil.

La tiroiditis autoinmune: Es la causa más frecuente de hipotiroidismo en niños y adultos en áreas con aporte adecuado de yodo. Corresponde a la lesión progresiva tiroidea provocada por el sistema inmunológico y mediada por agentes celulares y por anticuerpos.

La tiroiditis crónica autoinmune puede cursar con bocio (enfermedad de Hashimoto) o sin bocio (tiroiditis atrófica o hipotiroidismo idiopático). Ambas formas se diferencian clínicamente sólo por la presencia o ausencia de bocio. Los pacientes pueden mantenerse eutiroideos o desarrollar hipotiroidismo subclínico o clínico. El hipotiroidismo es generalmente permanente, aunque no siempre.^{21,24,25}

La historia natural de la tiroiditis crónica autoinmune como causa de hipotiroidismo es muy variable. Los pacientes con tiroiditis atrófica e hipotiroidismo subclínico desarrollan hipotiroidismo clínico en un 5%-20% al año, aunque ocasionalmente los autoanticuerpos pueden desaparecer y normalizarse la TSH.^{1,25-27} Los pacientes que presentan bocio habitualmente desarrollan hipotiroidismo con el tiempo si no lo presentan inicialmente. Se

ha descrito que la tiroiditis crónica autoinmune es un factor de riesgo para el linfoma tiroideo.

El 50% de los pacientes que presentan tiroiditis subaguda granulomatosa con bocio doloroso y tirotoxicosis desarrollan hipotiroidismo varias semanas después de la fase de tirotoxicosis. Habitualmente el hipotiroidismo es asintomático y desaparece en 2 a 8 semanas, aunque en algunos casos permanece por mayor tiempo.

La tiroiditis postparto ocurre en el 1%-6% de las mujeres gestantes incluso en adolescentes. El 80% presentan hipotiroidismo.²⁶

En los individuos homocigotos el hipotiroidismo es severo y resulta evidente en las primeras etapas de la vida. El incremento compensador de TSH conduce al aumento del tamaño tiroideo, que puede ser mínimo en el nacimiento pero llega a ser muy marcado en la infancia o después. En los individuos heterocigotos el defecto es moderado y provoca sólo un aumento leve del tamaño tiroideo, a menudo sin hipotiroidismo clínico. Se han identificado diversas deficiencias en la hormonogénesis tiroidea.^{16, 26,27}

Fisiopatología del hipotiroidismo:

La producción diaria de T4 en los pacientes con hipotiroidismo disminuye y la producción diaria de T3 también desciende, aunque menos. Frente a la instauración del hipotiroidismo existen diferentes fenómenos biológicos compensadores. Más importante es el aumento de la secreción de TSH que ocurre en respuesta a pequeños descensos de la producción

tiroidea y puede restituir la secreción del tiroides hasta niveles normales mediante la estimulación de hiperplasia e hipertrofia de la glándula. La TSH estimula más la síntesis de T3 que de T4. De este modo, en situación de hipofunción tiroidea la secreción de T3 desciende menos que la de T4 y la contribución del tiroides a la totalidad de la producción de T3 aumenta. Otro mecanismo que minimiza las consecuencias del hipotiroidismo consiste en el incremento de la conversión de T4 a T3 en los tejidos extratiroideos. Ello permite limitar el descenso de biodisponibilidad de T3, que es la hormona con mayor actividad, y por tanto disminuir el impacto de la hipofunción tiroidea sobre los tejidos.^{1,13, 18, 20,27}

Se estima que la estimulación constante de la glándula tiroides por el incremento de las concentraciones séricas de tirotrópina puede inducir cáncer tiroideo.^{13,21}

La TSH controla tanto la función como el crecimiento tiroideo por interacción con las proteínas G, por tanto su estimulación resulta mediada, por lo menos en parte, por el adenosinmonofosfato cíclico.^{12,13, 21}

El receptor de la TSH (TSH-R) es un miembro de la familia de los receptores acoplados con proteína G, por lo menos en parte, del adenosinmonofosfato cíclico; se ha identificado un nuevo gen llamado PTC, que es único del carcinoma papilar del tiroides, el mismo se origina a través de una inversión intracromosómica que yuxtapone las secuencias aminoterminales de H4 con el dominio de la tirosinasa del protooncogen ret y cuya prevalencia es baja.¹⁶

Se han encontrado oncogenes como el ras, ret, trk en cánceres tiroideos humanos y la comprobación de diversos oncogenes o genes supresores tumorales pueden ayudar a predecir la agresividad de un cáncer tiroideo determinado, por ejemplo el gen RET se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 10 y se ha encontrado en el cáncer papilar del tiroides, el oncogen PTC (papillary thyroid carcinoma) ha sido aislado en el cáncer papilar del tiroides, localizado en el brazo largo del cromosoma 11, el oncogen C myc se expresa más en las neoplasias foliculares.^{15, 21, 27,28,}

El hipotiroidismo puede ser también secundario a la disminución de la TSH hipofisaria por lesión radioterápica de la glándula pituitaria. La del niño es más sensible que la del adulto por lo que deberá vigilarse estrechamente un posible hipopituitarismo para reponer a tiempo la hormona deficitaria.^{13, 28} Para producir hormonas tiroideas, la glándula tiroides necesita yodo, un elemento que contienen los alimentos y el agua. Esta glándula concentra el yodo y lo procesa en su interior. Cuando las hormonas tiroideas se consumen, algo del yodo contenido en las hormonas vuelve a la glándula tiroides y es reciclado para producir más hormonas. El organismo se sirve de un mecanismo complejo para ajustar la concentración de hormonas tiroideas presente en cada momento. En primer lugar, el hipotálamo, secreta la hormona liberadora de tirotrópina, la cual hace que la hipófisis produzca la hormona estimulante del tiroides o tirotrópina. Tal y como su nombre sugiere, esta estimula la glándula tiroides para producir hormonas tiroideas. Cuando la cantidad de hormonas tiroideas circulantes en la sangre alcanza una cierta concentración, la hipófisis reduce la producción de hormona estimulante del tiroides. Cuando esta concentración disminuye, aumenta la producción de hormona estimulante (mecanismo de control mediante retroalimentación negativa).^{1, 12, 20, 25, 29}

Mixedema como manifestación del hipotiroidismo

El mecanismo producción es el siguiente: Por la falta de hormonas no se metaboliza los mucopolisacáridos proteicos de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo de la piel y otros órganos. Dicho compuesto atrae agua y sodio del compartimento vascular y esta mezcla de glucoproteica con agua y sodio produce el mixedema el cual se presenta como una infiltración que "hincha" la piel pero como es elástico, luego de ser comprimido por el dedo no deja la fovea como el edema común. Se ve donde existe abundante tejido celular subcutáneo laxo como los párpados, dorso de la manos y pies, parte superior del dorso e inferior de la nuca. El mixedema de la lengua lleva a la macroglosia y esta lengua grande queda comprimida contra las arcadas dentarias con lo que se imprime la marca de los molares o incisivos en sus bordes. El mixedema de las cuerdas vocales junto con el de la lengua comunica a la voz un tono áspero y grueso. Hay otras alteraciones en la piel y faneras como la frialdad (por el hipometabolismo y la vasoconstricción), sequedad (hiposecreción sudoral y sebácea) y aspereza (descamación e hiperqueratosis perifolicular). El pelo y vello corporal se vuelven secos y quebradizos con caída pero no hay alopecia porque queda un corto tallo sobresaliendo del folículo.^{1,12,13,29,30}

El hipometabolismo e infiltración del sistema nervioso central origina disminución de la actividad mental con bradipsiquia, astenia, torpeza mental, somnolencia e indiferencia.

^{12,29,30}

El mixedema y la hipoactividad del músculo esquelético ocasiona hipo y bradiquinesia con

escasa tendencia a la actividad física, el paciente pasa todo el día en cama o sentado y se duerme con frecuencia. El pellizco de un músculo superficial (como el bíceps) muestra un rodete miotónico evidente y de gran duración (10 segundos o más) en lugar de uno pequeño pero que no dura más de 2 o 3 segundos. Es típico que el reflejo aquiliano o rotuliano sea lento. En el miocardio ocurren las mismas alteraciones de contracción muscular.^{29,30}

Diagnóstico del Hipotiroidismo

Para determinar la eficiencia del funcionamiento de la glándula tiroides, se utilizan varias pruebas de laboratorio. Una de las más comunes es la determinación de TSH; es elevada cuando la glándula tiroides es poco activa (y por eso necesita mayor estímulo) y baja cuando es hiperactiva (y por eso necesita menor estímulo).

Si la hipófisis no funciona de forma normal (aunque esto sucede raramente), el valor de hormona estimulante del tiroides por sí solo, no reflejará exactamente el estado de funcionamiento de la glándula tiroides y se procederá entonces a medir el valor de T4 libre.^{13,18,30}

El diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico se fundamenta en que disponemos de métodos muy sensibles para la determinación de la TSH y en que hay circunstancias en que dicha hormona se encuentra elevada, sin que las hormonas tiroideas, T4, T3 y T4 -Libre sean anormales, independientemente de que haya o no haya manifestaciones clínicas o síntomas por parte del paciente.

El diagnóstico en principio debería basarse en los síntomas, pero los síntomas son mínimos y a veces no son el motivo de la consulta. Muchos pacientes no sienten ninguna molestia y a veces no son el motivo de la consulta. Muchos pacientes no sienten ninguna molestia y a veces no comprenden porque han de tomar una medicación como la L-Tiroxina aunque sea en dosis bajas, si ellos se encontraban bien. La determinación de marcadores tumorales como la tiroglobulina, la determinación de T3,T4, TSH, Anticuerpos antitiroideos y el Índice de tiroxina libre (T4F) nos permiten realizar un estudio minucioso y lo más fidedigno de la glándula, pudiendo afinar nuestro diagnóstico y realizar un tratamiento lo más adecuado posible a la alteración que se presenta. Así mismo las drogas que se encuentran a nuestro alcance como los preparados de hormona tiroidea en sus distintas presentaciones, las drogas antitiroideas y el uso terapéutico del yodo radiactivo nos permiten un tratamiento adecuado no quirúrgico y un seguimiento del paciente con estos padecimientos.^{26,27, 31,32}

El nódulo tiroideo único es la forma más frecuente de presentación del cáncer del tiroides, el cual puede ser asintomático, solitario o con adenopatías cervicales. El nódulo puede ser blando o firme, a veces fijo a los tejidos que lo rodean, frecuentemente móvil e indoloro. Se define como una concreción o engrosamiento del tejido tiroideo, de volumen variable y fácil delimitación, generalmente bien encapsulado. Otras veces el nódulo tiroideo es blando y circunscrito rasgo típico del quiste benigno de la glándula. La aparición de dolor agudo en un nódulo tiroideo hace pensar en un proceso hemorrágico o inflamatorio, pero debemos tener presente que el cáncer del tiroides conduce a veces a necrosis y hemorragias produciendo un nódulo blando y doloroso.

Cáncer del Tiroides

Uno de los problemas de salud más importantes dentro de la endocrinología es el cáncer del tiroides (CT), que entre las neoplasias malignas del ser humano alcanza un 1%. Representa entre el 0,6 y el 1,5 % de los tumores malignos en los niños. De ellos, el más frecuente es el carcinoma papilar con aproximadamente 70 % de los casos, el carcinoma folicular (20 %) raro en la edad pediátrica, el cáncer de células de Hurthle es considerado por algunos como variante de carcinoma folicular, pero otros lo consideran una variante histológica distinta y con mayor agresividad.^{33,34} El carcinoma medular (CMT) es de ocurrencia familiar y raro en niños. El carcinoma indiferenciado o anaplásico, es raro en edad pediátrica, de alta malignidad, invaden tejidos y órganos vecinos, son frecuentes las metástasis en hueso, pulmón e hígado.

El tratamiento primario es quirúrgico y el tratamiento radiante puede aplicarse posoperatoriamente si quedan focos tumorales, principalmente incorporando el isótopo radioactivo (yodo) al tumor residual.^{22,32-34}

En Cuba según datos obtenidos del Registro Nacional de Cáncer desde el 2002 al 2004 la incidencia de cáncer de la glándula tiroides en pacientes menores de 19 años fue: de 0,9 % como tasa anual media.³⁵ Es muy raro antes los 10 años de edad, pero su incidencia aumenta con la edad y predomina en el sexo femenino, algunos autores trataron de relacionar el cáncer del tiroides con factores reproductivos, en éste sentido Memon³² encontró un aumento del riesgo de padecer neoplasia tiroidea en mujeres con el último parto después de 30 años de edad:

El 50 y el 80 % de los cánceres tiroideos bien diferenciados (papilares, foliculares y mixtos) captan el yodo radioactivo, aunque esta captación es pobre en los medulares e indiferenciados. La irradiación externa se emplea en los tumores irresecables que no

incorporan el yodo radioactivo, o muy voluminosos; así como en recidivas en cuello no captantes del yodo, o con extensión a mediastino, con dosis entre 55 y 65 Gy.^{14, 33,36}

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia del cáncer del tiroides, lo cual se ha relacionado con el desarrollo de técnicas de imágenes que permiten detectar lesiones cada vez más pequeñas, algunas de ellas de forma incidental, por otros estudios no relacionados con la enfermedad del tiroides conocida o sospechada. La radioterapia cervical produce una alta incidencia, de hasta el 50%, de hipotiroidismo primario subclínico años después del tratamiento. El tratamiento consiste en administrar hormona tiroidea.^{1,}

^{14,36}

El cáncer del tiroides se define como un tumor originado en las células de la glándula de tipo maligno con un crecimiento acelerado e incontrolado con división más allá de los límites normales. Según el tipo de célula en la que se origine se subdividirá su nomenclatura en papilar, folicular. Los que se origina en las células “C” que liberan calcitonina se denomina tipo medular y la variante indiferenciada se denomina anaplásico.^{34, 36,37}

Vías de diseminación del cáncer de tiroides

El cáncer se disemina de tres maneras principales: por extensión directa desde el sitio primario a áreas adyacentes, a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos, y a través de los vasos sanguíneos a sitios distantes en el cuerpo. En el cáncer de cabeza y cuello la diseminación a los ganglios linfáticos es relativamente común.^{33,36}

Los ganglios linfáticos más comúnmente afectados son los que se encuentran a lo largo de la vena yugular interna debajo del músculo esternocleidomastoideo, a cada lado del cuello, especialmente el ganglio de la yugular interna en el ángulo de la mandíbula. El riesgo de diseminación a otras partes del cuerpo como: pulmón, médula ósea, hígado y sistema nervioso central por el torrente sanguíneo depende de la agresividad del tumor y de su tendencia a la diseminación hematológica.

Se citan factores asociados al desarrollo de cáncer del tiroides, entre ellos tenemos:

Factores de tipo geográficos (Guantánamo, región bociógena descrita por el Dr. Alavez Martín.^{4,14}

- Las radiaciones ionizantes.
- La deficiencia de yodo.
- Factores genéticos.
- Sustancias químicas.

Factores de riesgo del cáncer de tiroides

Los pacientes que han recibido radiación durante la lactancia y la niñez pueden desarrollar neoplasias malignas tiroideas tan pronto como 5 años después de la radiación o pueden surgir hasta 20 años o más después de esta. La exposición a la radiación como consecuencia de precipitación radiactiva también se ha relacionado con un riesgo elevado de contraer cáncer tiroideo, especialmente en los niños. Otros factores de riesgo en la evolución del cáncer tiroideo son el tener antecedentes de bocio, historia familiar de enfermedad tiroidea, género femenino y ser de raza asiática.^{37,38}

Factores pronósticos del cáncer del tiroides:^{38,39}

Edad

Sexo

Histología

Crecimiento extracapsular

Tamaño

Metástasis distantes.

Contenido de ADN nuclear

Respuesta a la adenilatociclasa.

Receptores EGF.

Oncogenes.

Factores pronósticos de Anatomía Patológica:

1-Tipo histológico del tumor.

2-Bordes de sección marcados.

3-Invasión de la cápsula.

4-Ganglios tomados.

Estos factores pronósticos permiten establecer los grupos de riesgo, individualizar el tratamiento, evitar cirugías insuficientes o exageradas y hacer un tratamiento adecuado. ¹,

37-42

Clasificación de los tumores del tiroides (UICC). ^{43,44}

I. Tumores epiteliales.

A. Benignos.

1. Adenoma folicular.
2. Otros.

B. Malignos.

1. Carcinoma folicular.
 - a) Encapsulado.
 - b) Invasivo.
 - c) de células oxífitas. (Hurthle)
2. Carcinoma papilar.
3. Carcinoma de células escamosas.
4. Carcinoma indiferenciado (anaplásico).
 - a) Células fusiformes.
 - b) Células gigantes.
 - c) Células pequeñas.
5. Carcinoma medular.

II. Tumores no epiteliales

A. Benignos.

B. Malignos.

1. Fibrosarcoma.

2. Otros.

III. Tumores misceláneos.

A. Carcinosarcoma

B. Hemangiendotelioma maligno

C. Linfomas malignos

D. Teratomas

IV. Tumores secundarios

V. Tumores no clasificados

VI. Tumor-like lesión (lesiones pseudo tumorales).

2. Clasificación funcional de los tumores malignos de la glándula tiroides:

2.1. Funcionantes y hormonodependientes: Representan entre el 80 y el 90 % de los tumores malignos. Son formadores de hormonas tiroideas y estimuladas o inhibidas por la presencia o ausencia de la TSH.

2.2. Funcionantes y no hormonodependientes: Formadores de tirocalcitonina y no dependientes de la TSH. Estos tumores son los carcinomas medulares. El tratamiento es quirúrgico fundamentalmente.

2.3. No Funcionantes ni hormonodependientes: Aquí se incluye el resto de los tumores malignos del tiroides. Su tratamiento es quirúrgico.

3. Cáncer del tiroides. Clasificación anatomoclínica. TNM 1997.(UICC) ^{43,45}

T. Tumor primario.

TX.Tumor primario no diagnosticado.

T1.Tumor de 1cm de diámetro o menor, limitado al tiroides.

T2.Tumor mayor de 1 cm. de diámetro pero no mayor de 4 cm. limitado al tiroides.

T3.Tumor mayor de 4 cm. de diámetro limitado al tiroides.

T4.Tumor de cualquier tamaño extendido fuera de la cápsula tiroidea.

N. Ganglios linfáticos regionales.

Nx. Ganglio no diagnosticado.

No. No metástasis ganglionar.

N1. Ganglios metastásicos.

a) Metástasis ipsilateral cervical.

b) Metástasis bilateral, medial o contralateral cervical o ganglios mediastinales.

M. Metástasis a distancia.

Mx. No diagnosticadas.

Mo. No metástasis.

M1.- Metástasis a distancia.

En el año 2002-2003 se hizo una revisión de la clasificación del 1997 de cáncer del tiroides y se introdujeron algunos cambios preliminares en la categoría T, como sigue a continuación:

TNM -2002-2003.⁴⁵

T1a: tumor de 1cm. o menos de diámetro, limitado al tiroides.

T1b: tumor de 1-2 cm. de diámetro ,limitado al tiroides.

T2: tumor de más de 2 cm. de diámetro pero no más de 4 cm. de diámetro limitado al tiroides.

T3a: tumor de más de 4 cm. de diámetro limitado al tiroides.

T3b: cualquier tumor con mínima extensión extra tiroidea.

T4a: tumor extendido más allá de la cápsula tiroidea que invade cualquiera de las siguientes estructuras: tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente.

T4b.tumor que invade fascia pre-vertebral, vasos mediastinales o envuelve la arteria carótida externa.

Pero ésta corrección de la clasificación fue inconsistente e incompleta alrededor de la extensión y confunde a la revisión original, lo que se evidenció en las categoría T3 ya que la anatomía cambia en la edad pediátrica y un tumor de 1 cm. en un niño de 10 años (volumen tiroideo de 8-9 ml.) no puede ser comparado con un adulto con un tiroides mayor (volumen 20 ml.) Por lo que un tumor de tiroides mayor de 4 cm.(T3) queda exacto a los límites del tiroides de un niño .Sin embargo la clasificación TNM 2002-2003 sirvió de escore de recurrencia local ya que incluye no solo la talla del tumor, sino la extensión en tejidos blandos y músculos como estudio de factores pronósticos.

También se utiliza la clasificación AMES, A por edad (age), M por metástasis a distancia, no metástasis ganglionar, E por la extensión de la enfermedad, si se encontraba en el espesor de la glándula o afuera, y S por el tamaño (size), ya que esto era un fenómeno importante en el grupo de mayor edad.^{44,45}

Grupos de riesgo:

El grupo de bajo riesgo está constituido por todos los pacientes jóvenes, sin metástasis pulmonar, aunque tengan metástasis ganglionar y todos los pacientes viejos que tienen cáncer papilar dentro de la glándula o compromiso subcapsular menor en cáncer folicular y los tumores menores de 4 cm. de diámetro, sin metástasis a distancia. Esta es una definición liberal de lo que es el grupo de bajo riesgo.

El grupo de alto riesgo corresponde a todos los pacientes con metástasis a distancia, sean jóvenes o ancianos y todos los pacientes mayores con cáncer papilar extraglandular, o

invasión subcapsular mayor en el cáncer folicular, además de tumores mayores de 4 cm. de diámetro.^{39, 40,42,45}

El pronóstico para el carcinoma diferenciado es mejor en los pacientes menores de 40 años sin extensión extracapsular o invasión vascular. La edad parece ser el factor pronóstico más importante. La importancia pronóstica del estado ganglionar linfático es algo polémica, el género femenino, la multifocalidad y la complicación de los ganglios regionales son factores pronósticos favorables.

Entre los factores adversos figuran edad mayor de 45 años, histología anaplásico, tumor primario mayor de 4 cm. (T2-T3), diseminación fuera de la tiroides (T4) y metástasis distante. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la complicación de los ganglios linfáticos regionales, no tiene ningún efecto en la supervivencia o hasta tiene un efecto adverso. La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con cáncer papilar se ha relacionado con un alto porcentaje de recurrencia local y metástasis distante. La concentración elevada de tiroglobulina sérica tiene una alta correlación con la recurrencia del tumor cuando se encuentra en los pacientes con cáncer tiroideo diferenciado durante las evaluaciones postoperatorias. Los índices de tiroglobulina son más sensibles cuando los pacientes tienen hipotiroidismo y concentración sérica elevada de la hormona estimulante de la tiroides. La expresión del gen de supresión tumoral p53, también se ha relacionado con un pronóstico adverso en los pacientes con cáncer tiroideo.^{34, 39,45}

Breve recuento de los tipos histológicos de cáncer del tiroides:

Carcinoma Papilar constituye del 74%-80% de las neoplasias de la glándula tiroides (subtipos histológicos: encapsulados, mixto, papilar-folicular, células altas, células columnares, células claras y variante esclerosante difuso). El modo de presentación clínica es particular: las metástasis ganglionares cervicales son más frecuentes, (en el 90% de las series) y al examen físico del cuello puede haber extensión extracapsular (músculo por delante y encima del tiroides) y las metástasis ganglionares son más frecuentes en el adulto, del 10 al 25 % de los casos.^{37, 41}

Carcinoma Folicular: 13% son encapsulados y la invasión a la cápsula y vasos permite distinguirlo del adenoma folicular, puede tener diferentes grados de diferenciación por ejemplo carcinoma de células de Hürtle (oxifílico, oncocítico).^{30, 36,38}

Cáncer Medular: el 4%, puede ser esporádico o familiar y puede estar asociado a otros trastornos endocrinos. Mal pronóstico, antecedentes de fenotipo hábito marfanoide, neuromas mucocutáneos y corneales propia del MEN.^{28, 29, 35,40-42}

El Carcinoma Anaplásico del tiroides (CAT) es muy raro un 2%-5% de los casos es de rápido crecimiento y diseminación, es el de peor pronóstico, extremadamente agresivo, supervivencia menor a 6 meses después del diagnóstico. El cuadro clínico es de un tumor cervical de crecimiento rápido, dolor cervical, disfonía, disfagia y disnea e infiltra estructuras vecinas de manera temprana, conduce a muerte por asfixia y provoca metástasis a distancia, que a menudo están presentes en el momento del diagnóstico. El tratamiento, la quimioterapia y la radioterapia neoadyuvantes al tratamiento quirúrgico ayudan a el gen supresor tumoral P53 involucrado en la progresión tumoral a reducir el

volumen tumoral. En cuanto a la histología la mayoría de los pacientes con las variantes de cáncer del tiroides del tipo papilar y folicular, tienen un pronóstico globalmente favorable, con una supervivencia de un 90% a los 20 años de tratados.^{41, 45,46}

Otras variedades: medular y anaplásico son menos frecuentes y de peor pronóstico.^{39-41,44}

La posibilidad de recaídas o recidivas tardías después del tratamiento inicial hace que estos pacientes se supervisen toda la vida.

Se reportan otros tumores de la glándula tiroides, pero son extremadamente raros como los linfomas, que puede asentarse en la glándula después de una tiroiditis preexistente, también se asocian al síndrome de Sjogren (enfermedad autoinmune). Otros como sarcomas, teratomas inmaduros.

Tratamiento del cáncer del tiroides:

En los casos en que la forma de presentación es un nódulo, el cual por las características clínicas ni por los complementarios sea sospechoso de malignidad, puede ensayarse la terapéutica de supresión con 0,2 a 0,3 mg. diarios de L-tiroxina sódica. Los nódulos que continúan creciendo pasado 6 meses o que no reducen su tamaño en un 50% deben ser extirpados quirúrgicamente. Esta indicada la cirugía de inicio cuando el nódulo ha crecido rápidamente, existe evidencia de compresión traqueal, afectación de cuerdas vocales o hay aumento de volumen de los ganglios linfáticos adyacentes. Aquí la conducta debe ser la cirugía, debe ser la hemitiroidectomía con istmectomía con estudio histopatológico trasquirúrgico. De ser positivo este obliga a completar la tiroidectomía y extirpar las adenopatías existentes. En el caso que el estudio histopatológico después de la pieza

quirúrgica demuestra la existencia del cáncer (con biopsia trasquirúrgica negativa), se procederá a un segundo tiempo quirúrgico para completar la tiroidectomía y resear ganglios regionales. La tiroidectomía está indicada en aquellos pacientes en el que se comprueben metástasis cervicales de entrada.

Una vez realizada la tiroidectomía se indica a las 4 semanas de operado el paciente una gammagrafía corporal total con I131 (sin tratamiento con levotiroxina), donde se evidenciará la presencia de áreas captantes (metástasis ganglionares o pulmonares) o no. Si no hay áreas captantes, comenzar con levotiroxina a dosis supresivas de por vida y hacer segundo gammagrama a año de la cirugía, el gammagrama evolutivo de hará cada año durante los siguientes 5 años de operado y después cada 3 a 5 años. Si hay zonas captantes se indicará yodo radioactivo a dosis necesarias para su eliminación, comenzando a los 7 días con hormonas tiroideas a dosis supresivas de por vida. Se debe comenzar con dosis de con 2,5 microgramos por Kg. por día, midiendo niveles de TSH. Los controles deben ser cada 6 a 12 meses con determinación de tiroglobulina, la elevación de tiroglobulina sérica después de la tiroidectomía y del tratamiento con yodo radioactivo indica la presencia de recidiva tumoral o metástasis.^{46,47}

El tratamiento del cáncer del tiroides es mandatorio, el cual va depender de la extensión del proceso (extensión tumoral dentro de la glándula, a ganglios y tejidos vecinos, así como metástasis a distancia).

El tratamiento con I 131 se emplea generalmente cuando el cáncer de la glándula tiroides es mayor a 2 cm., hay invasión vascular, enfermedad residual postoperatoria en el cuello, metástasis a ganglios linfáticos cervicales o mediastinales, metástasis distantes o enfermedad recurrente.^{1, 45,46}

A la cuarta semana postcirugía, previa determinación de TSH y tiroglobulina, y una gammagrafía de cuello y corporal con I 131 a 2 mCi.

Si el rastreo posquirúrgico es negativo con I 131, en pacientes de alto riesgo, se realiza gammagrafía con SESTAMIBI.

Si el rastreo con I131 muestra tejido tiroideo remanente o presencia de metástasis se administra dosis de I 131 de acuerdo a dosimetría y se realiza rastreo corporal total seriado, dosimétrico después de la dosis terapéutica con I 131 para detectar lesiones con menor afinidad por el isótopo que no se evidenciaron con la dosis trazadora inicial (2 mCi). Las metástasis focales esqueléticas que no concentran I131, deben ser tratadas con resección quirúrgica o radioterapia.^{47,48}

Radioterapia:

Se utilizará para tratar el tumor residual voluminoso que no capta I 131, metástasis irresecables que no captan I 131, cáncer del tiroides recurrente después de la terapia con dosis máxima de I 131, metástasis cerebrales, alivio de síntomas compresivos en áreas vitales, síndrome de la vena cava superior.^{47,48}

Si el rastreo es negativo: iniciar inmediatamente el tratamiento con Levotiroxina, si fue positivo iniciarlo una semana después de administrada la dosis terapéutica de I 131.

El tratamiento coadyuvante con Levotiroxina tiene dos objetivos:

- el control del hipotiroidismo.
- supresión de TSH hipofisaria.

La cirugía es el tratamiento de elección ante el diagnóstico clínico de cáncer tiroideo, tiroidectomía casi total es el procedimiento más utilizado en el cáncer diferenciado de la glándula tiroides, sin embargo, en los microcarcinomas del epitelio folicular bien

diferenciados en pacientes de bajo riesgo puede ser una opción la hemitiroidectomía. En las variantes de cáncer del tiroides indiferenciadas se realiza la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar. La cirugía podría ser necesaria antes de la radioterapia o después. En el cáncer medular del tiroides después de realizar la tiroidectomía y la extirpación de las posibles metástasis del cuello, la quimioterapia o la radioterapia; debe indicarse el estudio y seguimiento del paciente con calcitonina sérica, aquí el uso del yodo ¹³¹ para detectar metástasis no es útil. En general, si está indicada la extirpación quirúrgica del tumor primario, la radioterapia se administra después, si es necesaria. Sin embargo, a veces el cáncer es extenso o no es posible eliminarlo por completo al principio; en estos casos primero se administra radioterapia y/o quimioterapia para reducir el tamaño del tumor, y después se hace cirugía.^{22,45-49}

Riesgos quirúrgicos:

Por lo general el paciente que se somete a cirugía de tiroides está listo para dejar el hospital varios días después de la operación.²² Las complicaciones potenciales de la cirugía de tiroides incluyen:

- Ronquera o pérdida de la voz temporal o permanente (esto puede ocurrir si la laringe o la tráquea está irritada debido al tubo de respiración que se usó durante la cirugía o si los nervios recurrentes de la laringe fueron dañados durante la cirugía).
- Daño a las glándulas paratiroides lo cual puede causar bajos niveles de calcio en la sangre, y conducir a espasmos musculares y a sensaciones de entumecimiento y hormigueo.
- Sangrado excesivo o formación de un coágulo sanguíneo mayor en el cuello: hematoma.
- Infección de la herida.

Seguimiento de los pacientes con afecciones tiroideas

Hay varias razones para ir a las citas de seguimiento:⁴⁷

- Detectar la recurrencia del cáncer.
- Tratar los efectos secundarios agudos de la radioterapia.
- Detectar y tratar los efectos secundarios tardíos o las complicaciones de la radioterapia, si aparecieran.
- Detectar y tratar otro cáncer de cabeza y cuello que pueda aparecer.

A los 2 meses de la cirugía o de la dosis con I 131 según el caso se debe realizar un control clínico y medición de TSH y Tiroglobulina, así como ajustar la dosis de Tiroxina si es necesario.

La gammagrafía con I 131 puede arrojar:^{47,48}

- Zonas captantes en cuello anterior.
- Zonas captantes en cuello anterior y lateral.
- Zonas captantes en cuello, mediastino y pulmones.
- Zonas captantes en cuello y otras regiones anatómicas.
- Zonas captantes en otras regiones anatómicas.

Generalmente los pacientes tienen una sobrevida entre 5 y 10 años del diagnóstico inicial.

La determinación de tiroglobulina sérica es altamente sensible para detectar actividad tumoral, de ahí la importancia de la tiroidectomía total seguida de ablación posquirúrgica con I131, determinación de T4 libre o ambas para detectar evidencia de actividad tumoral.

El seguimiento de los casos con diagnóstico de cáncer medular una vez tratados se debe realizar mediante la determinación de calcitonina sérica y gammagrafías. El tratamiento se hace con Levotiroxina dosis supresivas, tanto para corregir el hipotiroidismo, como para evitar elevación de TSH: factor reconocido de crecimiento de las células folicular malignas.

Si el tratamiento inicial del cáncer es satisfactorio y el paciente se cura, existe un riesgo relativamente bajo (2 a 3% por año) de que aparezca un cáncer nuevo, sin ninguna relación con el anterior, en la cabeza o cuello. Las citas de seguimiento habitualmente se hacen:

Cada cuatro a seis semanas el primer año

Cada dos meses el segundo año

Cada tres meses el tercer año

Cada seis meses el cuarto y quinto año

Una vez al año de ahí en adelante

Una vez al año se toma una radiografía de tórax y se hacen exámenes de la función de la tiroides para detectar hipotiroidismo, que es fácil de tratar.

A veces se hacen otros exámenes como un TAC o un PET (tomografía de emisión de positrones) para determinar, en casos poco claros, si el cáncer persiste o no después del tratamiento.

Principales tumores de cabeza y cuello

Los canceres de cabeza y cuello incluyen: cáncer de nariz y garganta, tumores tiroideos, cáncer de boca y glándulas salivales, entre ellas la parótida, cáncer de laringe y de vías respiratorias, retinoblastoma, otros tumores oculares y orbitarios menos frecuentes,

tumores neurogénicos como el neuroblastoma, los linfomas. Estos tumores se exponen a continuación:

Cáncer de nariz y garganta:

Los cánceres que empiezan en el revestimiento de la cavidad nasal y de la garganta se llaman nasofaríngeos. En los Estados Unidos de América, tienen una incidencia aproximada de 1 por cada 100.000 personas menores de 20 años de edad.⁵⁰

El cáncer de nasofaringe se presenta asociado con la infección del virus de Epstein-Barr (VEB), el virus relacionado con la mononucleosis infecciosa. Este cáncer se disemina con mayor frecuencia hasta los ganglios linfáticos del cuello, lo que puede alertar al paciente, a sus padres o al médico sobre la presencia de este tumor. Este tumor se puede propagar hasta la nariz, la boca y la faringe, causando ronquidos, hemorragia nasal, obstrucción de las trompas de Eustaquio o pérdida de la audición. Puede invadir la base del cráneo, causando parálisis del nervio craneal o dificultades para mover la mandíbula (trismo). El cáncer se puede diseminar hasta sitios tan distantes como los huesos, los pulmones y el hígado.^{1,50}

El tratamiento combina el empleo de cirugía, radioterapia y quimioterapia. El cáncer nasofaríngeo, por lo general, ya se ha diseminado hasta los huesos del cráneo y los ganglios linfáticos del cuello en el momento del diagnóstico; por lo tanto, la función principal de la cirugía es obtener material diagnóstico adecuado mediante una biopsia de los ganglios linfáticos afectados o del sitio primario. Hay estudios que muestran que la combinación de quimioterapia con radioterapia es el tratamiento más eficaz para este tumor.⁴⁹⁻⁵¹

Otros tumores de la cavidad nasal y de los senos perinasales son neoplasias que se desarrollan a partir de la mucosa o de las estructuras ósteo-cartilaginosas de estas áreas anatómicas, frecuente en la cuarta década de la vida, pero se pueden presentar en la edad pediátrica. Los tumores de las glándulas salivares menores los linfomas o los tumores de origen nervioso: estesioneuroblastoma que aparecen en edades tempranas de la vida, se desarrollan generalmente uni o bilaterales, asientan en el seno maxilar, región etmoido-nasal, seno frontal y esfenoidal, son excepcionales en la edad pediátrica, generalmente se confunden con procesos inflamatorios rino –sinusal, por lo que se diagnostican en etapa clínica avanzada.^{1,5,51}

Se involucran una serie de agentes etiológicos en estos tumores: los traumas, el humo de cigarro, agentes industriales: madera, petróleo, inhalación de níquel, factores dietéticos como el consumo de alimentos condimentados, exposición a las radiaciones ionizantes, las infecciones por virus ejemplo: el papiloma virus humano que se ha encontrado entre el 4 y 24 % de los casos, quimioterapia y radioterapia.^{33, 49, 51}

Estos tumores de la cavidad nasal y senos paranasales se clasifican según la histología y su localización: benignos y malignos, en relación a su origen en de extirpe epitelial, mesenquimal y tumores óseos.

Entre las lesiones benignas o pseudotumorales: mucocele o la displasia fibrosa es una de las más frecuentes.

Los tumores malignos corresponden al carcinoma epidermoides en el 80% de los casos, seguido del carcinoma de glándulas salivares y el estesioneuroblastoma.

Los de origen epitelial van desde un papiloma fungiforme, papiloma invertido, adenoma pleomórfico, nevus, oncocitoma y mucocele.

Tumores mesenquimales no óseo: angiofibroma, hemangioma, linfangioma, schwannoma, neurofibroma, fibroma, lipoma, condroma y meningioma.

Tumores óseos: osteoma, exostosis, osteoma osteoide, tumor de células gigantes, fibroma osificante, displasia fibrosa, fibroma desmoplásico y condromixoide.

Clasificación de los Tumores Malignos según su extirpe:⁵¹

Epitelial: carcinoma epidermoide, carcinoma de glándulas salivares menores, estesioneuroblastoma, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, melanoma maligno.

Mesenquimales no óseos: condrosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma, neurofibrosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, linfangioplasmocitoma.

Tumores óseos: sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing.

El osteosarcoma es el más frecuente de los tumores óseos, se localiza en mandíbula, seguida del maxilar. El tratamiento quirúrgico es fundamental para el control de la enfermedad, pero no siempre es posible sobre todo en los que se extienden a la base del cráneo o de vértebras cervicales, la combinación de cirugía y radioterapia con dosis entre 40 y 70 Gy han logrado cierta supervivencia, pero aún así los resultados han sido pobres.

50,51

En el tumor Ewing el tratamiento combinado de RT y QT ha dado buenos resultados; la dosis de irradiación está en el rango de los 60 Gy, planteando los mismos problemas debido a la presencia de órganos críticos fácilmente invadidos por el tumor.

Otros tumores frecuentes son los retinoblastomas dentro de los tumores oculares, pueden ser localizados uni o bilateralmente. Su tratamiento depende del grado de extensión o infiltración tumoral. Se emplea la crioterapia, la fotocoagulación, y la quimioterapia combinadas con la radioterapia alcanzando buenos resultados.^{19,33}

Los linfomas no Hodgkin en niños, se presentan localizados en cabeza y cuello principalmente en el anillo de Waldeyer y ganglios cervicales. La radioterapia en combinación con la quimioterapia parecen ser muy efectivas, con sobrevida elevada.^{50,51}

La enfermedad de Hodgkin se presenta usualmente en ganglios supradiaphragmáticos, con adenopatías cervicales o supraclaviculares. Los tratamientos combinados radioterápicos y quimioterápicos han conseguido sobrevidas de un 90% sobre todo en etapas tempranas.

^{1, 52,53}

Principales complicaciones del tratamiento radiante:

Encefalopatía

Se producen varios grados de alteración en la sustancia blanca que van desde una situación leve y asintomático con lesiones periventriculares en Resonancia Magnética, hasta la aparición de atrofia cortical con hidrocefalia "exvacuo" y demencia severa. En niños, la leucoencefalopatía desmielinizante se asocia a tratamientos con metotrexate (MTX) que por si solo ya lo puede producir. Una forma de reducir el riesgo es evitar la RT cuando se utilizan altas dosis de MTX IV o IT, y en caso de requerir RT profiláctica

holocraneal en niños utilizar 12 Gy a 1.5 Gy por fracción y 18 Gy en adultos. La irradiación con volúmenes restringidos y dosis no superiores a 55-60 Gy también reduce el riesgo⁴⁶.

54

Neurocognitivas

Condicionan una disminución del coeficiente intelectual, con dificultad para adquirir y retener conocimientos, disminución del nivel de atención y alteraciones en la adaptación social. Son más frecuentes en niñas y con edades menores a 7-10 años cuando reciben la radioterapia. Influye además de la edad, la utilización de grandes volúmenes de irradiación como la RT cráneo-espinal (RTCE) y la asociación de cirugía y quimioterapia también puede contribuir. En adultos la incidencia es superior en mayores de 50 años sobretodo con RT holocraneal (RTHC) y fraccionamientos mayores de 2 Gy clásicamente utilizados en el tratamiento de metástasis cerebrales. La reducción a menos de 25 Gy en la RTCE de los niños con tumores primitivos neuroectodérmicos, la utilización de fraccionamientos convencionales en RHC cuando se espera una expectativa de vida prolongada así como el empleo de volúmenes restringidos si la enfermedad lo permite, es la mejor manera de reducir su incidencia. El tratamiento es de soporte, apoyo psicológico, escolar y social.⁵⁵

Vasculares

Aunque la afectación de arterias de mediano-gran calibre es rara, el síndrome de Moyamoya puede aparecer en los pacientes irradiados por tumores en la región selar y diencefálica. Otras alteraciones, aunque en general asintomáticas y de hallazgo casual en RM son la aparición de infartos, telangiectasias o angiomas cavernosos. En los casos en que exista sintomatología de infarto cerebral, en general quísticos, pueden requerir cirugía.

La posibilidad de demorar la irradiación en los gliomas de vía óptica-hipotálamo hasta la progresión post-quimioterapia es un beneficio al tratar así niños de más edad. La utilización de técnicas como radioterapia estereotáxica (RTE) o IMRT a dosis de 45-50 Gy tanto en estos tumores como en adenomas de hipófisis o craneofaringiomas, reduce el volumen de tratamiento y pueden disminuir la incidencia de estas complicaciones.^{51, 54,55}

Necrosis

La aparición de necrosis tumoral, ulceraciones de los tejidos, necrosis craneal y huesos postradioterapia (radionecrosis) está en relación con el volumen, la dosis por fracción y la dosis total, siendo infrecuente con dosis menores de 50-60 Gy en volúmenes restringidos y con fraccionamiento convencional. Si se utilizan fraccionamientos acelerados se deberá reducir la dosis total y separar las fracciones más de 6 horas, procurando también evitar grandes volúmenes. La mejor forma de prevenir su aparición es el empleo de planificaciones 3D, RTE dependiendo del tumor a tratar, con especial cuidado de evitar sobredosificaciones en áreas elocuentes y que no son susceptibles de cirugía como el tronco, ganglios basales o tálamo. En tratamientos con radiocirugía (RC) puede aparecer radionecrosis más precoz, incluso antes de los 6 meses y suele ser muy limitada al área de tratamiento⁵⁵. En ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial entre recidiva y necrosis por lo que la Tomografía con emisión de Positrones (PET)/RM espectroscópica/y SPECT ayudan. Los corticoides mejoran algunos casos, también el oxígeno hiperbárico, pero en ocasiones sólo la cirugía es efectiva. La gravedad depende del volumen afectado y de la localización^{55, 56}

Visuales

La vía óptica es muy sensible a la dosis por fracción reduciendo el riesgo de neuropatía óptica a menos del 1% si esta es inferior a 1.9 Gy con dosis totales de 50 Gy. Con RC la dosis máxima aconsejable es de 8 Gy. La clínica varía desde leves alteraciones campimétricas, a la pérdida visual primero de un ojo y posteriormente bilateral con ceguera.⁵⁷⁻⁵⁹

Ototoxicidad

Frecuente en el tratamiento de algunos tumores de cabeza y cuello y con RTCE y posterior sobredosificación de la fosa posterior. La dosis en cóclea superior a 50 Gy con fraccionamiento convencional aumenta el riesgo. Hay además que reseñar que la adición de derivados de platino muy empleados en estas enfermedades es un factor añadido. Una forma de reducir el riesgo es la utilización de técnicas más sofisticadas que los clásicos campos laterales en el tratamiento de la fosa posterior. Con RC de neurinomas del acústico y meningiomas del ángulo ponto cerebeloso, el riesgo de pérdida de audición es muy elevado por la sensibilidad del VIII par a la dosis única, siendo importante reducirla en lo posible a menos de 10 Gy.^{57,59}

Toxicidad Hematológica

Trastornos en las tres series medulares, caída de las plaquetas, hemoglobina y leucocitos, por diferentes mecanismos. Generalmente es una toxicidad grave y frecuente.

^{51, 56,57}

Neuropatías

La afectación del V y VII pares craneales es excepcional con radioterapia fraccionada, pero con RC adquiere mucha mayor relevancia. El riesgo se incrementa si se emplean dosis superiores a 12-14 Gy en el tratamiento de neurinomas, y también influye la longitud del nervio irradiado. Son en la mayoría de los casos transitorias y se resuelven en un elevado porcentaje con corticoides. ^{57-59, 60,61}

Infertilidad

Aparece como complicación frecuente de la radioterapia y la quimioterapia, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, tanto por las drogas empleadas como la mostaza nitrogenada, la procarbazona, ciclofosfamida a altas dosis, como por la irradiación abdominal en "y" invertida si no se protegen los ovarios en las niñas con las ooforopexias para sacarlos de la zona a irradiar, podrían ser dañados en más de un 70% de los casos, en los varones se deben de proteger los órganos reproductores con placas de plomo en el momento de la irradiación, de por si se reportan esterilidades en la mayoría de los casos con irradiación dirigida al abdomen. ^{26,32,57,62}

Segundos tumores

El efecto carcinogénico de la irradiación es bien conocido, en el SNC los tumores radioinducidos entre ellos se encuentran los meningiomas, gliomas de alto grado y sarcomas. Influyen en su incidencia el volumen, la dosis por fracción y la dosis total. Los tiempos de latencia son muy prolongados de 10 a 20 años. Esta complicación adquiere una gran importancia cuando el tumor inicialmente tratado es benigno o de muy buen pronóstico como en el caso de craneofaringiomas o astrocitomas pilocíticos. Por ello una forma de disminuir el riesgo es utilizar técnicas que reduzcan el volumen de tejido sano

irradiado, no administrar dosis superiores a las estándar, sobre todo en los niños. El tratamiento depende de cada tumor y puede ser cirugía y/o quimioterapia.^{39, 51, 62,63}

Endocrinológicas

Se asocian a la irradiación hipotálamo-hipofisaria, siendo la alteración del eje de la hormona de crecimiento (GH) la más sensible, afectándose con dosis mayores de 18 Gy en niños. El resto de los ejes requieren en general dosis mayores de 40 Gy para ser afectados. La cirugía en esa área aumenta el riesgo de hipopituitarismo. La mayor prevención es valorar los histogramas de hipófisis e hipotálamo y utilizar técnicas que minimicen la dosis o eviten estos órganos. El tratamiento consiste en la administración de la hormona deficitaria. El hipotiroidismo franco y el hipotiroidismo subclínico son dos alteraciones frecuentes después del tratamiento radiante de tumores de cabeza y cuello; el cáncer del tiroides es otra de las complicaciones temibles, también la diabetes insípida, la osteoporosis por trastornos del metabolismo del calcio al estar dañada las paratiroides.⁵⁶⁻

58,64

ABREVIATURAS:

T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina (Tetrayodotironina)
T4L	Tiroxina libre
TSH	Hormona Estimulante del Tiroides
TRH	Hormona de Retroalimentación Tiroidea
HDV	Histograma dosis volumen
SPECT	Espectroscopía
SNC	Sistema Nervioso Central
cGy	Centigray
Gy	Gray
RC	Radiocirugía
RT	Radioterapia
RTCE	Radioterapia Cráneoespinal
RTHC	Radioterapia Holocraneal
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RTE	Radioterapia Esterotóxica
RE	Radioterapia Externa
PET	Tomografía con emisión de Positrones
IRMA	Método Radioinmunométrico
RIA	Radioinmunoanálisis
nmol	Nenomol por litros
Mul-l	Miliunidades por litros

nmol	Milimol
DS	Desviación Estándar
CAAF	Citología aspirativa con aguja fina
Kg	Kilogramos
cm	Centímetros
CT	Cáncer del tiroides
IMRT	Modulación de la intensidad de dosis
CDT	Carcinoma diferenciado del tiroides

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 43 pacientes de los cuales 19 (44,2%) eran femeninos y 24 (55,8 %) masculinos. Los grupos de edades 1-4 y 5-9 años tuvieron mayor representación femenina, mientras que los grupos 10-14 y 15-19 años tuvieron mayor representación masculina (tabla 1).

En cuanto al tipo histológico de tumor de cabeza y cuello tratado con radioterapia el tabla 2 y el gráfico 1 muestran que el 37,2% correspondió a los linfomas no Hodgkin, el 25,6 % al retinoblastoma y el 16,3 % a la enfermedad de Hodgkin. El neuroblastoma, el sarcoma de partes blandas y la histiocitosis fueron menos frecuentes (9,3; 6,9 y 4,7 % respectivamente)

El tiempo de evolución de los pacientes tratados por cáncer de la cabeza y cuello fue de 5 a 8 años en el 51,2% de los pacientes, de 1 a 4 años en el 27,9% y de 9 a 12 años en el 20,9% de los pacientes (tabla 3 y gráfico 2)

El 27,9% de los pacientes recibió dosis de radiación menores de 3000 cGy y el 72,1% restante recibió dosis mayores de 3000 cGy. (tabla 4).

El 32,6% de los pacientes recibió tratamiento de radioterapia combinado con quimioterapia y cirugía, el 30,2% fue tratado con radioterapia y quimioterapia, el

25,6% con radioterapia y cirugía y el 11,6% con radioterapia solamente (tabla 5 y gráfico 3)

El 79,1 % de los pacientes no presentó alteraciones al examen físico de la región anterior del cuello. Dentro de las alteraciones encontradas están la presencia de nódulo tiroideo (9,3%), las adenopatías cervicales (7%) y el aumento difuso del tiroides (4,7%) (tabla 6 y gráfico 4)

Los síntomas y signos más frecuentes en estos pacientes fueron la existencia de una talla baja (18,6%), la piel seca (13,9%), el retardo puberal (13,9%) y la constipación (11,6%) y los menos frecuentes fueron la fatiga y el pelo ralo (2,3% en ambos casos) (tabla 7).

La tabla 8 y el gráfico 5 muestran los resultados de la BAAF realizada en 27 pacientes, el 7,4 % de los niños fue positivo de malignidad, el 14,8% dudosa, lo que representa un total de 6 alteraciones (22,2%). El 70,3 % de los niños no presentó alteraciones citológicas. En el 7,4% de los niños la BAAF fue no útil para diagnóstico.

El ultrasonido del tiroides fue homogéneo en el 67,4% de los casos y heterogéneo en el 32,6% de los pacientes. El ultrasonido heterogéneo se correspondió con la presencia de fibrosis (11,6%), quiste (7%), adenoma (7%), carcinoma diferenciado (4,7%) y lesión mixta adenofolicular (2,3%), (tabla 9 y gráfico 6).

La tabla 10 muestra la correlación de las hormonas tiroideas (T4 y T3) y de la TSH con la dosis total de radiación administrada a los pacientes. En el caso de la T4 existió correlación de tipo inversa estadísticamente significativa ($r = -0,46$; $p=0.038$), lo que significa que a medida que aumentó la dosis total de radiación, la T4 disminuyó. En el caso de la T3 el coeficiente de correlación lineal de Pearson tiene valor muy cercano a cero, prácticamente no hay correlación. Para la TSH también se observa una correlación positiva significativa desde el punto de vista estadístico ($r = 0,18$; $p= 0.042$), de tipo directa lo que indica que a medida que aumentó la dosis total de radiación, aumentó la TSH. Los diagramas de dispersión (gráficos 7,8 y 9) ilustran mejor esta situación.

La tabla 11 y gráfico 10 se describe la relación entre los resultados de la BAAF realizada en 27 niños y la dosis total de radiación administrada a estos. En los niños que recibieron dosis total de radiación mayor de 3000 cGy el 33.3% presentó alteraciones de la BAAF. En el grupo de pacientes que recibieron dosis de menos de 3000 cGy en el tratamiento, no se registraron alteraciones en la BAAF. Pudo observarse asociación positiva significativa (OR: 1,750 (IC: 1,208 – 2,534) ; $p=0.495$) entre la dosis de radiación y la aparición de alteraciones en la BAAF.

En la tabla 12 y el gráfico 11 se observa que en los pacientes que recibieron dosis total de radiaciones inferiores a 3000 cGy, el 25% presentó ultrasonido del tiroides heterogéneo y el 75,0% presentó patrón homogéneo, mientras que en los niños a los que se les administró dosis de 3000 cGy y más, el 35,5% presentó patrón

heterogéneo y el 64,5% resultó homogéneo. Al establecerse la relación entre la dosis de radiación y el tipo de patrón ultrasonográfico pudimos determinar que existió asociación positiva entre la dosis alta de radiación y la aparición de alteraciones (OR: 1,650 (IC: 0.368 – 7,391)) a pesar de que esta asociación no fue significativa ($p>0,05$).

El 62,8% de los niños presentó alteraciones de la glándula tiroides, el 32,6% de estas correspondió a alteraciones estructurales y el 30,2% a alteraciones de tipo funcionales. El 37,2% de los pacientes no presentó alteraciones tiroideas (tabla 13).

Dentro de las alteraciones de la glándula tiroides la más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico (37%) seguido de la fibrosis glandular (18,5%); el hipotiroidismo franco; el quiste simple glandular y el adenoma tiroideo se presentaron con igual frecuencia (11,1%). Las alteraciones menos frecuentes correspondieron a dos casos de carcinoma diferenciado (CDT) y un caso de lesión mixta adenofolicular (tabla 14 y gráfico 12).

Las alteraciones tiroideas estuvieron presentes en el 100% de los niños con Enfermedad de Hodgkin y con Sarcoma de partes blandas; así como en el 75 % de los niños con Linfoma no Hodgkin y en el 50 % de los pacientes con Histiocitosis y Neuroblastoma. En el caso del Retinoblastoma solo el 18,2 % de los niños tuvo asociada afección tiroidea y el 81,8% no la presentó. La aparición de alteraciones tiroideas se asoció al tipo de tumor de forma positiva y con significación estadística

en el caso de la Enfermedad de Hodgkin (OR: 1.800; IC (1.343 – 2.410); $p = 0.026$) y en el sarcoma de partes blandes (OR: 1.666; IC (1.294 – 2.146); $p=0.038$). En el caso del Linfoma no Hodgkin existió asociación aunque no fue significativa (OR: 2.450; IC (0.636 – 9.375). (tabla 15 y gráfico 13)

En la tabla 16 se observa la relación entre el tipo de alteración de la glándula tiroides y el tipo de tumor irradiado. En el caso de la enfermedad de Hodgkin predominó la alteración estructural (71,4% de los casos). En la histiocitosis y en el linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (100% y 58,3%) respectivamente. En los pacientes con neuroblastoma ambos tipos de alteraciones se presentaron con igual frecuencia. En los niños con retinoblastoma predominaron las alteraciones estructurales (100%). En los casos con sarcoma de partes blandas, fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (66,7%). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La tabla 17 describe las alteraciones funcionales y estructurales específicas relacionadas con el tipo de tumor irradiado. En el caso de la enfermedad de Hodgkin predominó la alteración estructural (71,4% de los casos) constituida por: 1 adenoma de la glándula, 1 carcinoma diferenciado del tiroides (CDT), 1 quiste simple glandular y 2 casos de fibrosis glandular, mientras que las alteraciones funcionales fueron: 1 hipotiroidismo subclínico y 1 hipotiroidismo clínico. En la histiocitosis solo se presentó 1 lesión funcional que correspondió a un hipotiroidismo subclínico(100%) y en el linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (58,3% de

los casos) que correspondieron a: 6 casos de hipotiroidismo subclínico y 1 caso de hipotiroidismo clínico y las lesiones de tipo estructurales solo se presentaron en el 41,7 % de los niños y correspondieron a 1 adenoma glandular, 2 quistes simples, 1 caso de fibrosis glandular y 1 lesión mixta adenofolicular. En los pacientes con neuroblastoma ambos tipos de alteraciones se presentaron con igual frecuencia (50%) respectivamente: una lesión funcional que correspondió a 1 hipotiroidismo subclínico y una lesión estructural que correspondió a 1 fibrosis glandular. En los niños con retinoblastoma predominaron las alteraciones estructurales (100%) que correspondieron a 1 CDT y 1 adenoma de la glándula. En los casos con sarcoma de partes blandas, fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (66,7%) las cuales se correspondieron a: 1 hipotiroidismo clínico y 1 hipotiroidismo subclínico y se presentó lesión estructural en el 33,3 % de los casos que correspondió a 1 fibrosis glandular.

En los pacientes que recibieron dosis de radiación menor de 3000 cGy, el 58,3 % presentó alteración tiroidea y el 41,7% no la presentó. En los niños tratados con dosis de 3000 cGy y más, la alteración tiroidea estuvo presente en el 64,5% y ausente en un 35,5%. Teniendo en cuenta estos resultados, al realizar el análisis estadístico se encontró asociación positiva entre la aparición de alteraciones tiroideas en relación a la dosis de radiación (OR = 1,298 (IC: 0.332 – 5.076), pese a que esta asociación no presentó significancia estadística ($p > 0,05$) (tabla 18 y gráfico 14).

En los pacientes que recibieron dosis de radiación menor de 3000 cGy fueron más frecuentes las alteraciones tiroideas de tipo estructural (70% de estos casos), mientras que los que recibieron dosis de 3000 cGy y más, tuvieron un predominio de alteraciones funcionales (58,8% de estos casos). La presencia de alteraciones funcionales se asoció de forma positiva significativa desde el punto de vista estadístico a las dosis elevadas de radiación (OR= 3.333 IC: (0.632 – 17.56); p= 0.015). En el caso de las alteraciones estructurales también se registró asociación positiva en relación a las dosis altas de radiación aunque esta relación no fue significativa estadísticamente (OR: 0.430 IC: (0.056 – 1.580): p= 0.147) (tabla 19).

El 58,4% de los pacientes que tenían un tiempo de evolución del cáncer de la cabeza y cuello entre 1 y 4 años presentaron alteración del tiroides, el 63,6% de los que tenían un tiempo de evolución del cáncer entre 5 y 8 años también la presentaron y el 66,7% de los pacientes cuyo cáncer tenía una evolución de 9 a 12 años tuvieron alteración de esta glándula. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR <1; p>0,05) (tabla 20 y gráfico 15)

El 100% de los pacientes cuyo tratamiento fue radioterapia sola, presentaron alteración tiroidea, el 63,6% de los niños que recibieron radioterapia y cirugía y el 69,2% de los tratados con radioterapia y quimioterapia también presentaron alteraciones de dicha glándula. De los pacientes que recibieron la combinación de radioterapia quimioterapia y cirugía solo el 42,9% tuvieron alteraciones de esta

glándula (tabla 21 y gráfico 16). Podemos apreciar que en la radioterapia en los 4 esquemas de tratamiento utilizados se asoció a la aparición de alteración tiroidea y esta asociación presentó fuerza significativa estadísticamente en el grupo que recibió solo radioterapia (OR: 1.727, IC: (1.317 – 2.265); $p=0.047$).

CONTROL SEMÁNTICO

Remisión completa (RC): Desaparición completa de los síntomas y signos del tumor de cabeza y cuello inicial, así como normalización de los parámetros de laboratorio y radiológicos en un periodo de tiempo de un año de concluido el tratamiento.

Nódulo tiroideo único: Se define como una concreción o engrosamiento del tejido tiroideo, de volumen variable y fácil delimitación, generalmente bien encapsulado.

Talla baja: Se considera que un paciente tiene talla baja cuando su relación talla/edad está dos desviaciones estándar (DS) bajo el promedio poblacional esperado para su edad y sexo, o por debajo del percentil tres.

Valoración nutricional: Es aquella que permite determinar el estado de nutrición de un individuo, valorar las necesidades o requerimientos nutricionales. Es la que evalúa un crecimiento y desarrollo adecuado somático, psicológico y social evitando estadios carenciales. Las necesidades varían en función de la etapa de desarrollo y diferencias genéticas y metabólicas individuales. Se evaluó utilizando las siguientes medidas: peso en kilogramos y talla en centímetros. Se evaluó por el método en percentiles del peso para la talla.

Considerando las siguientes valoraciones:

Delgado: del tercer al décimo percentil

Desnutrido: por debajo del tercer percentil

Normopeso: del décimo al noventa percentil.

Sobrepeso: del noventa al noventa y siete percentil.

Obeso: mayor del noventa y siete percentil.

Retardo puberal: Ausencia de caracteres sexuales secundarios a una edad en la cual el 95% de los sujetos de esa población están presentes. Utilizando el estadiamiento de Tanner, expuesto por el Profesor Jordán. Se definió pubertad retrasada en las niñas: la ausencia de desarrollo mamario a los 13 años de edad o amenorrea a los 15 años de edad. En varones la ausencia de desarrollo testicular a los 14 años de edad.

Estadios de Tanner en el Varón:

Estadio 1: Apariencia juvenil.

Estadio 2: Aumento de tamaño de escroto y testículos con enrojecimiento de la piel y cambio en su textura.

Estadio 3: Aumento de tamaño del pene longitudinalmente. Continuo crecimiento de testículos y escroto.

Estadio 4: Continuo aumento longitudinal del pene y también de la circunferencia, así como de testículos y escroto.

Estadio 5: Los órganos genitales de configuración adulta

Estadios de Tanner en la Hembra

Estadio 1: Mama aspecto infantil.

Estadio 2: Presencia de botón mamario o yemas. Aumento de la mama con pequeño elevación de pezón. Aumenta el diámetro de la areola.

Estadio 3: Mayor crecimiento de la mama.

Estadio 4: Proyección de areola y pezón sobre el nivel de la mama.

Estadio 5: Etapa de madurez.

Desarrollo del vello pubiano en ambos sexos:

Se consideró de la siguiente manera:

Estadio 1: El vello pubiano es similar al resto de la pared abdominal.

Estadio 2: Vello ralo, es esparcido en la base.

Estadio 3: Vello más oscuro, grueso y ligeramente encrespado.

Estadio 4: El vello parecido al adulto, no se extiende a la cara externa de los muslos.

Estadio 5: El vello con características de adulto con distribución de triángulos de base superior. Invade la cara interna de los muslos, pero no asciende por la línea media.

Estadio 6: El vello se extiende por la línea media.

Pseudohipertrofia muscular: Se define como acumulo de tejido conectivo y adiposo en determinados músculos: gemelos, deltoides, maseteros, entre otros. Se

acompaña de otras alteraciones del músculo liso como miocardiopatía dilatada, dilatación de vejiga, dilatación gástrica e íleo paralítico.

Cara tosca: cejas hiperpobladas o gruesas, sinofrisis, cabello grueso pajizo, pabellones auriculares grandes, frente pequeña, hipertelurismo, ojos asimétricos.

Piel seca: La piel pierde humedad y puede agrietarse, exfoliarse, irritarse o inflamarse. Además, los baños frecuentes, especialmente con jabones fuertes, pueden contribuir a la resequeidad de la piel.

Ultrasonido Homogéneo: La ecogenicidad del tiroides normal puede ser similar a la de las estructuras musculares cercanas. El esternocleidomastoideo es un músculo próximo. En cualquier caso la propia experiencia permite establecer la ecogenicidad normal y adoptar la ganancia del equipo en la forma en que resulte más confortable.

La estructura ecogénica refleja si el tejido tiroideo tiene una disposición uniforme, a lo que llamamos ecoestructura homogénea, con ecos de la misma intensidad o tonalidad, o una disposición más irregular, con zonas más ecogénicas que alternan con otras menos ecogénicas. Es decir, la ecoestructura viene a ser el reflejo de las variaciones de ecogenicidad a nivel de microestructuras, entendiendo este término en el sentido anatómico y no en el histológico, aunque toda alteración anatómica es la evidencia macroscópica de una alteración histológica.

Ultrasonido Heterogéneo: La estructura interna del tiroides puede verse afectada de

una forma global, que tenga reflejo evidente en ecografía, por dos tipos de procesos:

La fibrosis Intersticial y la degeneración Multinodular.

Fibrosis glandular: En una fase bastante mas avanzada la fibrosis puede ser masiva y afectar a toda la glándula que aparece en ecografía muy difícilmente diferenciable de los tejidos que rodean al tiroides. Finalmente hay casos en los que prácticamente no se ve tiroides, ha desaparecido, se ha atrofiado.

CAPÍTULO II. PACIENTES Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo retrospectivo y prospectivo (ambispectivo) para determinar la frecuencia de alteraciones de la función y estructura de la glándula tiroides en pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello, atendidos en los hospitales Pediátricos docentes: “William Soler” y “Juan Manuel Márquez” entre enero del 1990 y marzo del año 2000. El carácter retrospectivo estuvo dado porque parte de la información necesaria fue tomada de las historias clínicas con fecha antes del año 2000 y hasta el 1990. Se consideró además prospectivo porque el resto de la información se tomó a partir de la llegada de los pacientes citados del año 2000 hasta el 2006.

Universo: Estuvo conformado por 59 pacientes sobrevivientes de tumores malignos de cabeza y cuello de los cuales se incluyeron 43 que habían recibido radioterapia como parte del tratamiento.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con antecedentes de tumores malignos de cabeza y cuello con criterio de remisión completa.
- Pacientes que recibieron como parte del tratamiento radioterapia sola o asociada a cirugía, quimioterapia o ambas.
- Pacientes con consentimiento informado firmado por los padres o el tutor.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedentes de tumores malignos de cabeza y cuello localizados a nivel del SNC.
- Pacientes con tiroidopatías antes del diagnóstico del tumor.
- Pacientes con tumor primario o metastásico de la glándula tiroides.
- Pacientes cuyos padres o tutores no dieron su consentimiento para participar.

Técnicas para la recogida de información

En una primera etapa se obtuvo la información necesaria mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tumores de cabeza y cuello incluidos en el estudio y pertenecientes a los dos hospitales seleccionados para la investigación. En una segunda etapa se recogió información a través del interrogatorio, del examen físico y los exámenes complementarios indicados a estos pacientes.

Los pacientes fueron citados por vía de telegramas a través de la trabajadora social del hospital "William Soler". A su llegada primero se realizó una entrevista personal al paciente y familiar acompañante en la consulta de Oncología del mismo hospital y se les explicó los objetivos y la importancia de que sus hijos participaran en el estudio para poder realizar la detección de afecciones funcionales y morfológicas de la glándula tiroides. Se les llenó el formulario y el consentimiento informado.

- I. De las historias clínicas se obtuvo la siguiente información:
 - Fecha del diagnóstico del tumor de cabeza y cuello.
 - Tipo histológico del tumor.

- Dosis de radioterapia utilizada.
- Tiempo transcurrido desde la última irradiación y la detección de alteración de la función y estructura de la glándula tiroides.
- Tipo de tratamiento utilizado:
 - radioterapia
 - radioterapia y cirugía
 - radioterapia y quimioterapia
 - radioterapia, quimioterapia y cirugía
- Tipo de radioisótopo utilizado:
 - cobalto 60
- Dosis total de irradiación en cGy.

II. Mediante interrogatorio y examen físico se recogieron los siguientes datos los que fueron anotados en una planilla creada al efecto (Anexo3):

- Datos demográficos:
 - edad actual
 - sexo
 - color de la piel
- Antecedentes patológicos familiares de enfermedad del tiroides y cáncer de la glándula tiroides, así como de otras localizaciones.
- Antecedentes personales relacionados con cáncer previo de cabeza y cuello.
- Dependientes del cáncer:

- tipo de cáncer de cabeza y cuello que presentó
 - manifestaciones clínicas al inicio
 - respuesta al tratamiento
- Tiempo de remisión completa. (RC)
- Presencia de síntomas y signos relacionados con alteración de la función de la glándula tiroides :
- pérdida o aumento de peso
 - retardo pondo estatural
 - Retardo puberal
 - fatiga
 - constipación
 - somnolencia
 - características del pelo
 - características de la piel
- Hallazgos en el examen físico:
- Peso del paciente en kilogramos (Kg).
 - Talla en cm.
 - Valoración nutricional
 - Coloración de piel y mucosas: normocoloreadas o hipocoloreadas
 - Textura de la piel : seca o húmeda
 - Existencia de mixedema
 - Estado de los párpados : hinchados o no

- Aspecto facial : tosquedad o no
- Examen físico de la glándula tiroides
 - Si existe aumento del volumen de la glándula.
 - Presencia de nódulos en uno o ambos lóbulos.
 - Características de los nódulos : tamaño y consistencia
- Características de la región lateral del cuello:
 - ganglios
 - nódulos
 - dilataciones venosas

III. A todos los pacientes se les realizaron extracciones de sangre para la determinación de hormonas tiroideas y estudios imagenológicos de la glándula tiroides:

- Las extracciones sanguíneas se fueron realizando de forma escalonada según llegaban los pacientes, en el laboratorio clínico de Hospital William Soler, siempre por la técnica de laboratorio clínico designada para este estudio, empleando jeringuillas y agujas desechables. Las muestras fueron transportadas por la investigadora principal del estudio al Laboratorio de Hormonas Tiroideas del Instituto de Endocrinología y fueron procesados en dicho laboratorio por el personal técnico designado: dos licenciados en Bioquímica incluidos en la investigación quienes realizaban la lectura de los resultados y lo reenviaban a nuestro centro para completar el formulario.

La determinación de hormona Tiroestimulante (TSH) se realizó mediante ensayo inmunoradiométrico no competitivo (IRMA), con Kit SPECTRIA de Orion diagnóstica. Para la medición de T3 y T4 total se utilizó el método de radioinmunoanálisis (RIA). Los resultados de la TSH fueron expresados en Miliunidades internacionales (Mul/Litro) y los resultados de la triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4) fueron expresados en nanomol por litro (nmol/L).

Se consideraron valores de referencia normales los siguientes:

TSH : 0.5 – 4 Mul/L

T3 : 60 – 152 nmol/L

T4: 1.4 – 3.7 nmol/L

(Estos datos se obtuvieron de la población cubana, individuos supuestamente sanos, donantes voluntarios de sangre).

➤ Estudios de imágenes:

- Radiografía de tórax anteroposterior y lateral: En busca de metástasis u otra alteración pleuropulmonar: derrame pleural o pericárdico, ensanchamiento mediastinal, lesiones óseas asociadas.
- Ultrasonido de la región cervical: Permitió estudiar las características de la glándula tiroides, presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y el estado del paquete vasculo nervioso del cuello.
- Ultrasonido del tiroides: Para determinar los caracteres ecográficos de la glándula:

existencia de patrón heterogéneo, homogéneo o mixto:

presencia de nódulos o quistes, tabiques o cualquier otra

alteración.

Mediante el ultrasonido tiroideo se estimó el volumen de cada lóbulo a través de la medición de los diámetros anteroposterior, longitudinal y transversal multiplicados por 0.523 de cada lóbulo, lo que permitió determinar el volumen tiroideo total por la sumatoria de los resultados de ambos lóbulos. (Según patrón de referencia del volumen tiroideo de acuerdo a la edad del paciente)

El ecopatrón tiroideo (Homogéneo versus Heterogéneo) lo definió siempre un mismo observador (la misma radióloga) en un equipo ALOKA y con la técnica de contacto directo sobre la glándula del transductor lineal de 7.5 Megahertz (Mhz) con acuzon y colocando al paciente en decúbito supino con el cuello en hiperextensión.

- Se realizó BAAF a todos los pacientes con nódulo palpable de la glándula o nódulo intratiroideo observado por ultrasonido o bien ganglios cervicales
- aumentados cuyos resultados pueden alterados: positivos de malignidad y dudoso, no alterado: negativo de malignidad.
- Se corroboró la citología positiva con el estudio histológico obtenido mediante la cirugía de la glándula tiroides.
- En caso de BAAF negativa y no útil se llegó al diagnóstico de la lesión mediante estudios imagenológicos y seguimiento estrecho del paciente.

Operacionalización de las Variables

Variable	Escala de clasificación	Definición operacional
Edad actual	Menor de 1 año 1-4 5-9 10-14 15-19	Se consideró la edad en años cumplidos al momento de la investigación a partir de la cual se clasificaron a los niños en los cinco grupos previamente definidos.
Sexo	Masculino Femenino	Según sexo biológico
Tipo de tumor de cabeza y cuello	Enfermedad de Hodgkin (HDG) Histiocitosis Linfoma no Hodgkin (LNH)	Se definió del informe de anatomía patológica presente en la historia

	<p>Neuroblastoma</p> <p>Retinoblastoma</p> <p>Sarcoma de partes blandas</p>	<p>clínica de cada paciente.</p>
<p>Dosis de radioterapia recibida (cGy)</p>	<p><3000 cGy</p> <p>≥3000 cGy</p>	<p>Se consideró la dosis total de radioterapia recibida por los pacientes, a partir de la cual estos fueron clasificados en los dos grupos previamente definidos.</p>
<p>Tipo de tratamiento recibido</p>	<p>Radioterapia sola</p> <p>Radioterapia + Cirugía</p> <p>Radioterapia + Quimioterapia</p> <p>Radioterapia + Quimioterapia + Cirugía</p>	<p>Se definió la radioterapia como elemento principal del tratamiento y las diferentes modalidades de combinación de esta con cirugía y quimioterapia, a partir de las cuales se clasificaron a los pacientes en las cuatro grupos previamente definidos</p>

<p>Tiempo de evolución después de la irradiación de la glándula.</p>	<p>1 - 4 5 - 8 9 - 12</p>	<p>Se tuvo en cuenta el tiempo en años transcurrido después del tratamiento con radioterapia a partir del cual los niños fueron clasificados en los tres grupos previamente definidos</p>
<p>Determinación de TSH</p>	<p>Alta Normal Baja</p>	<p>Se definió normal los valores entre 0,5 y 4 Mu/L y alta por encima de 4 Mu/L</p>
<p>Determinación de T3</p>	<p>Normal Baja</p>	<p>Se consideró normal los valores entre 60 y 152 nmol/L y baja por debajo de 60 nmol/L</p>
<p>Determinación de T4</p>	<p>Normal Baja</p>	<p>Se consideró normal los valores entre 1.4 y 3.7 nmol/L y baja por debajo de 1.4 nmol/L</p>
<p>BAAF</p>	<p>Alterado</p>	<p>Se consideró alterado en</p>

	No alterado	los siguientes casos: Positivo de malignidad y dudoso No alterado: Negativo de malignidad.
Ultrasonido cervical y de tiroides	Alterado No alterado	Se consideró alterado en el siguientes casos: Heterogéneo (quistes, fibrosis, nódulos, atrofia glandular. lesión mixta glandular). No alterado: Cuando se evidenció un patrón homogéneo
Alteraciones de la función del Tiroides	Presente Ausente	Se consideró como alteración de la función la existencia de

		<p>Hipotiroidismo subclínico o Hipotiroidismo franco. El hipotiroidismo subclínico se definió cuando los niveles de TSH eran elevados y los de T4 normales.</p> <p>El hipotiroidismo franco fue definido como un incremento en los niveles de TSH y una disminución de la T4</p>
<p>Alteraciones estructurales de la glándula Tiroides</p>	<p>Presentes</p> <p>Ausentes</p>	<p>Se tuvo en cuenta cualquier alteración de la glándula tiroides encontrada al examen físico, en los estudios de imágenes y en los estudios anatómicos patológicos, de acuerdo a lo cual se clasificaron estas alteraciones en :</p> <p>Carcinoma diferenciado</p> <p>Quiste simple glandular</p>

		Lesión mixta adeno folicular Adenoma tiroideo Fibrosis Glandular
--	--	---

Técnicas de procesamiento y análisis: El tratamiento de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows y EPIDAT OMS-OPS v 3.1, previa confección de una base de datos donde se introdujo la información obtenida. Como medida de resumen para los datos cualitativos se utilizaron las frecuencias absolutas y porcentajes y para las variables cuantitativas se emplearon la media y la desviación estándar. La correlación entre los valores de hormonas tiroideas y TSH y la dosis total de radiación administrada se determinó mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal de Pearson. La comparación de los valores promedio de hormonas tiroideas y TSH según la dosis total de radiación administrada se realizó mediante el empleo de la prueba de la prueba t de Student (t) con significación estadística para valores de t donde $p < 0.05$.

Para determinar asociación entre variables cualitativas se calculó Odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% considerándose asociación positiva para valores de $OR \geq 1$. Se utilizó la prueba Chi cuadrado de independencia o asociación considerándose un nivel de significación para valores de $p < 0.05$ con confiabilidad del 95%. Los resultados se presentaron en forma de cuadros estadísticos y gráficos.

Procedimientos éticos:

Se tuvieron en cuenta todos los acuerdos de la conferencia de Helsinki modificada en Edimburgo en el año 2000, sobre investigaciones en seres humanos.

Antes de ser incluidos en el estudio se solicitó a los padres o tutores de los pacientes su aprobación para realizar los estudios necesarios a sus hijos para lo cual se realizó una entrevista personal explicándoles los objetivos de la investigación y la importancia de la detección de alteraciones de la glándula tiroides para la vida futura de sus hijos. Se les garantizó la confidencialidad de la información que ellos aportarían y la posibilidad de abandonar el estudio si así lo deseasen, sin repercusión alguna ante la necesidad de atención médica posterior.

Se realizó una planilla de Consentimiento Informado en la cual quedó plasmada la firma del padre o tutor, la del médico y un testigo.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 43 pacientes de los cuales 19 (44,2%) eran femeninos y 24 (55,8 %) masculinos. Los grupos de edades 1-4 y 5-9 años tuvieron mayor representación femenina, mientras que los grupos 10-14 y 15-19 años tuvieron mayor representación masculina (tabla 1).

En cuanto al tipo histológico de tumor de cabeza y cuello tratado con radioterapia el tabla 2 y el gráfico 1 muestran que el 37,2% correspondió a los linfomas no Hodgkin, el 25,6 % al retinoblastoma y el 16,3 % a la enfermedad de Hodgkin. El neuroblastoma, el sarcoma de partes blandas y la histiocitosis fueron menos frecuentes (9,3; 6,9 y 4,7 % respectivamente)

El tiempo de evolución de los pacientes tratados por cáncer de la cabeza y cuello fue de 5 a 8 años en el 51,2% de los pacientes, de 1 a 4 años en el 27,9% y de 9 a 12 años en el 20,9% de los pacientes (tabla 3 y gráfico 2)

El 27,9% de los pacientes recibió dosis de radiación menores de 3000 cGy y el 72,1% restante recibió dosis mayores de 3000 cGy. (tabla 4).

El 32,6% de los pacientes recibió tratamiento de radioterapia combinado con quimioterapia y cirugía, el 30,2% fue tratado con radioterapia y quimioterapia, el

25,6% con radioterapia y cirugía y el 11,6% con radioterapia solamente (tabla 5 y gráfico 3)

El 79,1 % de los pacientes no presentó alteraciones al examen físico de la región anterior del cuello. Dentro de las alteraciones encontradas están la presencia de nódulo tiroideo (9,3%), las adenopatías cervicales (7%) y el aumento difuso del tiroides (4,7%) (tabla 6 y gráfico 4)

Los síntomas y signos más frecuentes en estos pacientes fueron la existencia de una talla baja (18,6%), la piel seca (13,9%), el retardo puberal (13,9%) y la constipación (11,6%) y los menos frecuentes fueron la fatiga y el pelo ralo (2,3% en ambos casos) (tabla 7).

La tabla 8 y el gráfico 5 muestran los resultados de la BAAF realizada en 27 pacientes, el 7,4 % de los niños fue positivo de malignidad, el 14,8% dudosa, lo que representa un total de 6 alteraciones (22,2%). El 70,3 % de los niños no presentó alteraciones citológicas. En el 7,4% de los niños la BAAF fue no útil para diagnóstico.

El ultrasonido del tiroides fue homogéneo en el 67,4% de los casos y heterogéneo en el 32,6% de los pacientes. El ultrasonido heterogéneo se correspondió con la presencia de fibrosis (11,6%), quiste (7%), adenoma (7%), carcinoma diferenciado (4,7%) y lesión mixta adenofolicular (2,3%), (tabla 9 y gráfico 6).

La tabla 10 muestra la correlación de las hormonas tiroideas (T4 y T3) y de la TSH con la dosis total de radiación administrada a los pacientes. En el caso de la T4 existió correlación de tipo inversa estadísticamente significativa ($r = -0,46$; $p=0.038$), lo que significa que a medida que aumentó la dosis total de radiación, la T4 disminuyó. En el caso de la T3 el coeficiente de correlación lineal de Pearson tiene valor muy cercano a cero, prácticamente no hay correlación. Para la TSH también se observa una correlación positiva significativa desde el punto de vista estadístico ($r = 0,18$; $p= 0.042$), de tipo directa lo que indica que a medida que aumentó la dosis total de radiación, aumentó la TSH. Los diagramas de dispersión (gráficos 7,8 y 9) ilustran mejor esta situación.

La tabla 11 y gráfico 10 se describe la relación entre los resultados de la BAAF realizada en 27 niños y la dosis total de radiación administrada a estos. En los niños que recibieron dosis total de radiación mayor de 3000 cGy el 33.3% presentó alteraciones de la BAAF. En el grupo de pacientes que recibieron dosis de menos de 3000 cGy en el tratamiento, no se registraron alteraciones en la BAAF. Pudo observarse asociación positiva significativa (OR: 1,750 (IC: 1,208 – 2,534) ; $p=0.495$) entre la dosis de radiación y la aparición de alteraciones en la BAAF.

En la tabla 12 y el gráfico 11 se observa que en los pacientes que recibieron dosis total de radiaciones inferiores a 3000 cGy, el 25% presentó ultrasonido del tiroides heterogéneo y el 75,0% presentó patrón homogéneo, mientras que en los niños a los que se les administró dosis de 3000 cGy y más, el 35,5% presentó patrón

heterogéneo y el 64,5% resultó homogéneo. Al establecerse la relación entre la dosis de radiación y el tipo de patrón ultrasonográfico pudimos determinar que existió asociación positiva entre la dosis alta de radiación y la aparición de alteraciones (OR: 1,650 (IC: 0.368 – 7,391)) a pesar de que esta asociación no fue significativa ($p>0,05$).

El 62,8% de los niños presentó alteraciones de la glándula tiroides, el 32,6% de estas correspondió a alteraciones estructurales y el 30,2% a alteraciones de tipo funcionales. El 37,2% de los pacientes no presentó alteraciones tiroideas (tabla 13).

Dentro de las alteraciones de la glándula tiroides la más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico (37%) seguido de la fibrosis glandular (18,5%); el hipotiroidismo franco; el quiste simple glandular y el adenoma tiroideo se presentaron con igual frecuencia (11,1%). Las alteraciones menos frecuentes correspondieron a dos casos de carcinoma diferenciado (CDT) y un caso de lesión mixta adenofolicular (tabla 14 y gráfico 12).

Las alteraciones tiroideas estuvieron presentes en el 100% de los niños con Enfermedad de Hodgkin y con Sarcoma de partes blandas; así como en el 75 % de los niños con Linfoma no Hodgkin y en el 50 % de los pacientes con Histiocitosis y Neuroblastoma. En el caso del Retinoblastoma solo el 18,2 % de los niños tuvo asociada afección tiroidea y el 81,8% no la presentó. La aparición de alteraciones tiroideas se asoció al tipo de tumor de forma positiva y con significación estadística

en el caso de la Enfermedad de Hodgkin (OR: 1.800; IC (1.343 – 2.410); $p = 0.026$) y en el sarcoma de partes blandes (OR: 1.666; IC (1.294 – 2.146); $p=0.038$). En el caso del Linfoma no Hodgkin existió asociación aunque no fue significativa (OR: 2.450; IC (0.636 – 9.375). (tabla 15 y gráfico 13)

En la tabla 16 se observa la relación entre el tipo de alteración de la glándula tiroides y el tipo de tumor irradiado. En el caso de la enfermedad de Hodgkin predominó la alteración estructural (71,4% de los casos). En la histiocitosis y en el linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (100% y 58,3%) respectivamente. En los pacientes con neuroblastoma ambos tipos de alteraciones se presentaron con igual frecuencia. En los niños con retinoblastoma predominaron las alteraciones estructurales (100%). En los casos con sarcoma de partes blandas, fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (66,7%). Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La tabla 17 describe las alteraciones funcionales y estructurales específicas relacionadas con el tipo de tumor irradiado. En el caso de la enfermedad de Hodgkin predominó la alteración estructural (71,4% de los casos) constituida por: 1 adenoma de la glándula, 1 carcinoma diferenciado del tiroides (CDT), 1 quiste simple glandular y 2 casos de fibrosis glandular, mientras que las alteraciones funcionales fueron: 1 hipotiroidismo subclínico y 1 hipotiroidismo clínico. En la histiocitosis solo se presentó 1 lesión funcional que correspondió a un hipotiroidismo subclínico(100%) y en el linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (58,3% de

los casos) que correspondieron a: 6 casos de hipotiroidismo subclínico y 1 caso de hipotiroidismo clínico y las lesiones de tipo estructurales solo se presentaron en el 41,7 % de los niños y correspondieron a 1 adenoma glandular, 2 quistes simples, 1 caso de fibrosis glandular y 1 lesión mixta adenofolicular. En los pacientes con neuroblastoma ambos tipos de alteraciones se presentaron con igual frecuencia (50%) respectivamente: una lesión funcional que correspondió a 1 hipotiroidismo subclínico y una lesión estructural que correspondió a 1 fibrosis glandular. En los niños con retinoblastoma predominaron las alteraciones estructurales (100%) que correspondieron a 1 CDT y 1 adenoma de la glándula. En los casos con sarcoma de partes blandas, fueron más frecuentes las alteraciones funcionales (66,7%) las cuales se correspondieron a: 1 hipotiroidismo clínico y 1 hipotiroidismo subclínico y se presentó lesión estructural en el 33,3 % de los casos que correspondió a 1 fibrosis glandular.

En los pacientes que recibieron dosis de radiación menor de 3000 cGy, el 58,3 % presentó alteración tiroidea y el 41,7% no la presentó. En los niños tratados con dosis de 3000 cGy y más, la alteración tiroidea estuvo presente en el 64,5% y ausente en un 35,5%. Teniendo en cuenta estos resultados, al realizar el análisis estadístico se encontró asociación positiva entre la aparición de alteraciones tiroideas en relación a la dosis de radiación (OR = 1,298 (IC: 0.332 – 5.076), pese a que esta asociación no presentó significancia estadística ($p > 0,05$) (tabla 18 y gráfico 14).

En los pacientes que recibieron dosis de radiación menor de 3000 cGy fueron más frecuentes las alteraciones tiroideas de tipo estructural (70% de estos casos), mientras que los que recibieron dosis de 3000 cGy y más, tuvieron un predominio de alteraciones funcionales (58,8% de estos casos). La presencia de alteraciones funcionales se asoció de forma positiva significativa desde el punto de vista estadístico a las dosis elevadas de radiación (OR= 3.333 IC: (0.632 – 17.56); p= 0.015). En el caso de las alteraciones estructurales también se registró asociación positiva en relación a las dosis altas de radiación aunque esta relación no fue significativa estadísticamente (OR: 0.430 IC: (0.056 – 1.580): p= 0.147) (tabla 19).

El 58,4% de los pacientes que tenían un tiempo de evolución del cáncer de la cabeza y cuello entre 1 y 4 años presentaron alteración del tiroides, el 63,6% de los que tenían un tiempo de evolución del cáncer entre 5 y 8 años también la presentaron y el 66,7% de los pacientes cuyo cáncer tenía una evolución de 9 a 12 años tuvieron alteración de esta glándula. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR <1; p>0,05) (tabla 20 y gráfico 15)

El 100% de los pacientes cuyo tratamiento fue radioterapia sola, presentaron alteración tiroidea, el 63,6% de los niños que recibieron radioterapia y cirugía y el 69,2% de los tratados con radioterapia y quimioterapia también presentaron alteraciones de dicha glándula. De los pacientes que recibieron la combinación de radioterapia quimioterapia y cirugía solo el 42,9% tuvieron alteraciones de esta

glándula (tabla 21 y gráfico 16). Podemos apreciar que en la radioterapia en los 4 esquemas de tratamiento utilizados se asoció a la aparición de alteración tiroidea y esta asociación presentó fuerza significativa estadísticamente en el grupo que recibió solo radioterapia (OR: 1.727, IC: (1.317 – 2.265); $p=0.047$).

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

En este capítulo se discuten los resultados del estudio en el que se incluyeron 43 pacientes sobrevivientes de tumores malignos de cabeza y cuello que recibieron como parte del tratamiento antineoplásico la radioterapia sola o combinada a la cirugía y a la quimioterapia.

La discusión compara los hallazgos obtenidos de ésta investigación y los resultados reportados por otros autores en investigaciones relacionadas con el tema de los efectos tóxicos de la radioterapia sobre la glándula tiroides.

Algunas observaciones clínicas de este estudio han permitido determinar que el aumento de la sobrevida de los pacientes pediátricos tratados en las últimas tres décadas por neoplasias malignas, se ha incrementado evolutivamente, lo que nos permitió conocer las complicaciones tardías relacionadas con las modalidades terapéuticas, especialmente con la radioterapia, concluyendo que uno de los efectos tardíos más frecuentes de la irradiación de la cabeza y cuello, son las alteraciones tiroideas. Se planteó que en el año 2000 aproximadamente 1 de cada 1000 adultos jóvenes era un sobreviviente de cáncer infantil, por lo que tenemos posibilidad de ver diferentes tipos de secuelas.¹

No obstante, en los estudios revisados,^{1,12,19} se evidencia la gran variabilidad en la frecuencia de disfunción tiroidea, siendo el hipotiroidismo la disfunción no maligna más frecuente de la glándula tiroides, atribuida por unos a la dosis de irradiación

utilizada y por otros al campo de irradiación, a la edad del paciente al inicio del tratamiento ,a la realización de otros estudios como linfografía y TAC, que irradian también a los pacientes y son causas de alteraciones endocrinas. Pocos estudios han examinado en detalle la incidencia de hipotiroidismo en pacientes que han sido tratados con radioterapia o quimioterapia o ambas. ^{1, 3,5,12,46,50}

En la presente investigación 24 pacientes eran del sexo masculino y 19 del femenino, lo que no concuerda con lo reportado por la mayoría de los autores ^{4,12,20, 32, 50,62} que encuentran un predominio del sexo femenino relacionado con las alteraciones de la glándula tiroides post radioterapia, debido a que las féminas son más vulnerables al daño de la glándula tiroides, tal vez atribuido como un factor de riesgo para las afecciones tiroideas, pero en nuestro estudio los sobrevivientes de tumores malignos de la cabeza y cuello estaba constituido principalmente por una población objeto masculina. Deborah Crom ⁶³ hizo un estudio similar al nuestro con 96 pacientes sobrevivientes tratados en el ST'Judes Children's Research Hospital que tenían un tiempo de remisión completa de 5 años y también predominó el sexo masculino en el 55% de su serie.

Relacionando las variables edad y sexo el grupo de edades de mayor incidencia de alteración de la glándula tiroides fue en el grupo de 10-14 años, siendo la edad media del total de pacientes estudiados de 11.2 ±4.9 años. (rango de 2 a 19 años),lo que coincide con el estudio realizado por Serrano¹ en el que reportó 25 pacientes sobrevivientes de Enfermedad de Hodgkin que tenían alteraciones funcionales y

morfológicas de la glándula tiroides y predominó el sexo masculino en un 68% de los casos y las edades de mayor afectación fue el grupo de 10-14 años.

Con respecto al tipo histológico del tumor de cabeza y cuello irradiado en éste grupo de pacientes, predominó el linfoma no Hodgkin en el 37,2%, lo que coincide con series reportadas por otros autores nacionales ^{5,14} e internacionales ^{1,20,46,53,63} que después de los tumores del sistema nervioso central se encuentran las leucemias y los linfomas como enfermedades más frecuentes, que afectan directamente o indirectamente cabeza y cuello en pediatría. Otras series reportan un mayor número de pacientes, como Gina Mercado ⁵⁰ que hizo un estudio randomizado de 155 pacientes con tumores malignos de la cabeza y cuello que habían recibido una parte del tratamiento con radioterapia sola y un grupo con radioterapia y quimioterapia, predominaron otras variantes histológicas de tumores de la cabeza y cuello y detectó hipotiroidismo frecuente post radioterapia.

El tiempo de evolución de nuestros pacientes después del tratamiento del tumor inicial para desarrollar el hipotiroidismo fue de 6 años \pm 2,5 años, siendo el grupo de mayor incidencia de 5 a 8 años con el 51,2%, lo que coincide con lo reportado en la literatura donde la mayor radiosensibilidad de la glándula tiroides se reporta después de los 6 años de recibida la irradiación. Vikram ⁴⁹ señala la aparición de disfunción tiroidea entre 10 meses y 14 años post tratamiento, mientras que otros autores concluyen una máxima incidencia a los 6 años. ^{1,8,13,20,42,46,48} La irradiación externa en pacientes con cáncer pediátrico puede iniciar carcinogénesis alrededor del órgano irradiado ocasionando mutagénesis espontáneas y daño del ADN, esto unido al

aumento de la secreción de TSH puede contribuir a las neoplasias radioinducidas.²⁷
50,51,56

En la presente investigación el 72,1% de los pacientes recibió dosis de irradiación de 3000 cGy o mayor, en ellos se demostró mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico (58.8%) y en el grupo de pacientes que recibió dosis menor de 3000 cGy la incidencia de alteración de tipo estructural fue mayor, en estudios anteriores como el de Bajorunas⁶⁴ en el cual describió en 1980 el desarrollo del hipotiroidismo después de que los pacientes recibieran una dosis de radioterapia de 2000 cGy e incluso más bajas de 1125cGy y consideró éstas dosis capaces de inducir al carcinoma tiroideo. Más recientemente De Groot y Hancock^{65, 66} sugieren que la dosis de radiación en el rango de 3000-7500 cGy se requirió para inducir hipotiroidismo en pacientes con radioterapia en manto portadores de Enfermedad de Hodgkin. Hancock⁶⁶ y colaboradores examinaron 1787 pacientes con Linfoma de Hodgkin que fueron irradiados y encontraron que el 43% tenían alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo en 20 años.

Las alteraciones encontradas en nuestros pacientes al examen físico de la región cervical no evidenció gran afectación de la glándula tiroides ya que en pocos casos se detectó alteraciones, por ejemplo en el 7% de los pacientes que presentaron adenopatías cervicales una relacionada con cáncer diferenciado de la glándula tiroides, otra relacionada con una lesión mixta adenofolicular y el otro caso relacionado con un adenoma de la glándula, solo el 9% de los pacientes tenían nódulos palpables dos de ellos relacionados con cáncer diferenciado de la glándula

tiroides y otros dos relacionados con adenomas de la glándula. Oeffinger y colaboradores publicaron una serie mayor de pacientes donde solo un tercio de los casos se presentó con manifestaciones clínicas de afectación de la glándula al examen físico de ésta región ⁵⁶. Esto se explica por otros autores por el hecho de que muchas veces las lesiones de la glándula tiroides están dentro del parénquima glandular y pueden pasar inadvertidas (sobre todo en la edad pediátrica) al examen físico de la región cervical y otras ocasiones son interpretadas como procesos infecciosos o inflamatorios. ^{62,66-68}.

Crom y colaboradores ⁶³ afirman que la incidencia de neoplasias tiroidea en sobrevivientes irradiados en cabeza y cuello en la edad pediátrica es desconocida debido a diversos factores entre los que citó el mal seguimiento una vez concluido el tratamiento. Esta autora en su estudio de 96 pacientes sobrevivientes de tumores malignos de la cabeza y cuello solo encontró 13 pacientes (14%) de alteraciones al examen físico, pero con el empleo del ultrasonido en la región cervical sobre la glándula detectó más alteraciones de la estructura glandular (23%) lo que afirma que el empleo del ultrasonido como modalidad de estudio imagenológico accesible le permitió detectar alteraciones que escaparon al examen físico por ser intraparenquimatosas o de pequeño tamaño (4mm) de diámetro, también permite detectar alteraciones de la homogeneidad del tejido glandular tiroideo. Sklar ⁶⁹ afirma lo mismo.

La dosis de irradiación es muy importante, hay autores que plantean que durante la fase temprana post radioterapia, las lesiones benignas son 4 veces más comunes

que el cáncer tiroideo y que éste alcanza su mayor incidencia a partir de los 9 y 25 años de la irradiación de cabeza y cuello, especialmente cuando la administración de la dosis ha sido baja o fraccionada. Se ha señalado que con dosis bajas diarias de 7 cGy aumenta el riesgo de cáncer, mientras que con dosis mayores a 4000 cGy están más comúnmente asociadas a hipotiroidismo y fibrosis glándular.^{2, 3, 6,10 ,20 ,70 ,71}

En cuanto al tipo de tratamiento recibido es de señalar que el 32,6% de los pacientes recibió radioterapia combinado, con quimioterapia y cirugía, el 11,5% de los casos recibió radioterapia sola como único tratamiento y en éste último grupo la incidencia de alteración tiroidea estuvo presente en todos los casos, lo que presume una toxicidad mayor de la radioterapia sobre la glándula tiroides. En un estudio realizado en la Universidad de Cleveland⁵⁰ en pacientes con estadios avanzados de carcinomas de cabeza y cuello, se randomizaron los pacientes en tres grupos: un grupo de 55 pacientes que recibió radioterapia sola, un grupo de 50 pacientes que recibió RT y QT y 55 pacientes no randomizados que recibieron tratamiento radiante pero concomitante con el uso de 5 Fluracilo y Cisplatino durante cuatro días en infusiones continuas. La dosis media de irradiación de estos pacientes fue de 6000 cGy, en el primer grupo, que recibió mayor dosis fue en el que se presentó mayor incidencia de hipotiroidismo. Otro autor¹ encontró una mayor incidencia de hipotiroidismo en su investigación en aquellos pacientes que recibieron una dosis media de radiación de 2000 cGy dirigida a la región cervical.

Los síntomas y signos detectados al estudiar e interrogar a los pacientes coinciden con los publicados por otros autores, la mayoría reportan la baja talla de los

pacientes, el retardo puberal, seguidos de la piel seca y entre los menos frecuentes señalan la constipación, que hace que los pacientes acudan varias veces al médico por constipación rebelde al tratamiento, sin precisar la causa ^{1, 13,18,21,24,39,46, 51,72,73} Otros síntomas son la somnolencia, pobre rendimiento escolar, existiendo diferentes test para medir el coeficiente intelectual según la edad del paciente y test de atención para medir concentración del paciente, pelo ralo, que generalmente pasan inadvertidos si no se piensa en la alteración del funcionamiento de la glándula tiroides tras haber recibido radiaciones ionizantes sobre los tejidos cercanos a la misma. En nuestra serie la mayor incidencia fue el retardo puberal en el 13,9% de los casos.

La realización de la BAAF se comportó de forma similar a lo reportado por otros autores de diferentes países desarrollados, donde se aplicó la misma para la detección de enfermedades estructurales de la glándula tiroides, siendo una prueba fácil, rápida y aplicable en cualquier local con un mínimo de recursos para su realización y en presencia de un citólogo aseasonado en el procesamiento e interpretación de la muestra. La misma fue realizada en 27 pacientes de nuestros casos. El 70,3% de los niños no presentó alteraciones citológicas siendo pacientes con lesiones benignas de la glándula e hipotiroidismo, en 2 pacientes la BAAF de la glándula arrojó positiva de malignidad lo que coincide con los casos de carcinoma diferenciados de la glándula tiroides. En otras series publicadas a nivel nacional e internacional la incidencia del cáncer de la glándula tiroides detectada mediante el empleo de la misma es alentadora. ⁷⁴⁻⁷⁸ Se reportan ^{77,79} en menor cuantía complicaciones inherentes al empleo de la misma, como siembra en el trayecto de la

aguja de células malignas, hemorragia por lesión vascular y ruptura capsular del tumor, pero en nuestro medio la BAAF es ampliamente utilizada con un mínimo de secuelas y buenos resultados. Varios autores preconizan la BAAF guiada bajo estudio ecográfico para realizar la biopsia de lesiones de pequeño tamaño, aunque no siempre es diagnóstica y puede dar falsos negativos, nos orienta ante la benignidad y malignidad con la presencia o no de células atípicas, y permitiendo dar solución a lesiones quísticas.^{74,79-81}

Estudios anteriores realizados como los de Landier³⁹ y Mazzaferri⁷⁰ reportaron un mayor número de pacientes con cáncer del tiroides post radioterapia diagnosticados por BAAF, pero nosotros solo obtuvimos en 2 pacientes (7,4%) BAAF positiva de malignidad, los cuales en los estudios histopatológicos después de la cirugía arrojaron CDT, debido a la poca incidencia de las neoplasias malignas de cabeza y cuello en la edad pediátrica, el seguimiento deficiente de los pacientes una vez concluido el tratamiento, ya sea por el abandono del mismo o por la lejanía de los pacientes a la institución donde fueron atendidos, así como la mala recopilación de datos en las historias clínicas, conspiraron en un mayor número de pacientes a incluir.

Coincidimos con la mayoría de los autores sobre la importancia de la BAAF realizada bajo control ecográfico para la detección de alteración estructural de la glándula, así como la acción muchas veces curativa de esta, ya que al puncionar una lesión quística y aspirarla no es necesario intervenir quirúrgicamente y con

observación estrecha y análisis de la muestra obtenida se puede seguir el caso, no obstante nos orienta ante las lesiones benignas y malignas.^{1, 76,81-83}

Por otra parte el empleo del ultrasonido para la detección de alteraciones estructurales de la glándula tiroides es de gran utilidad ya que es fácil de realizar, en cualquier medio y permite hacer diagnóstico de lesiones insospechadas al examen físico como nódulos sólidos de pequeño tamaño (1cm), patrón de fibrosis glandular, lesiones quísticas de la glándula, atrofia glandular, entre otras, tras la irradiación de la glándula tiroides.^{1, 50, 52,63,67,79,84-87} En nuestra serie se realizó el ultrasonido al 100% de los casos arrojando un patrón heterogéneo en 30,2% de los pacientes que se correspondió a alteraciones estructurales de la glándula.

Resultados similares han sido reportados por Healy⁵² y colaboradores y otros quienes lograron determinar la mayoría de los casos con afectación de la glándula tiroides mediante el uso del ultrasonido, detectando atrofia notable del parénquima con fibrosis de la vasculatura fina y del estroma interfolicular de la glándula tiroides postirradiación de cabeza y cuello. El ecopatrón tiroideo heterogéneo es atribuido a la alteración de la estructura de la glándula tiroides debido a la disrupción de los folículos tiroideos y a la infiltración linfocitaria difusa glandular entre otros. También se ha demostrado que el uso del ultrasonido en el seguimiento de los pacientes post radioterapia permite detectar tempranamente alteraciones estructurales de la glándula.^{50, 63, 66,82, 83, 88-90}

Correlacionando la dosis de radiación total y los valores de hormonas tiroideas y TSH, se encontró una disminución mayor de la T4 que de la T3, a medida que aumenta la dosis total de radiación. Al aumentar la dosis de radiación, se produjo una mayor disminución de los niveles de T4 aunque sin llegar a caer por debajo del límite inferior, lo cual se puede interpretar como consecuencia del daño glandular por las radiaciones que causan disminución de la producción hormonal, provocando que los niveles de TSH tiendan a aumentar a medida que aumenta la dosis de radiación debido a que al estar dañada la glándula tiroides por la irradiación, la hormona no puede ejercer su acción habitual sobre la glándula aumentando sus niveles sanguíneos. Muchos autores han publicado el daño ocasionado por la hipófisis sobre la glándula tiroides, sobre todo la aparición de cáncer tiroideo por la acción desenfrenada de la TSH sobre la glándula hipofuncionante después de haber recibido directa o indirectamente radiaciones ionizantes. ^{1,13, 50, 66, 82,91-95}

La elevación crónica de la TSH y su acción sobre la glándula tiroides conlleva a la producción de hiperplasia nodular focal y lesiones malignas siendo muy importante el seguimiento periódico de éstos pacientes para detectar la alteración y administrar Levotiroxina en caso de hipotiroidismo subclínico, para producir un descenso en los niveles séricos de TSH y así frenar la estimulación crónica de la glándula tiroides con la consiguiente disminución del riesgo de carcinoma tiroideo. ^{1,13,50,83,96-99}

Con respecto a la relación de las hormonas tiroideas y niveles de TSH según dosis total de radiación: quedó demostrado que el promedio de TSH fue mayor y el promedio de T4 fue menor en los niños tratados con dosis de radiaciones totales

mayores de 3000 cGy, lo cual sugiere el daño de la glándula cuando aumenta la dosis de radiación administrada.

En nuestra serie la mayor parte de los pacientes (72,1%) recibieron una dosis de radiación superior o igual a los 3000 cGy. A diferencia de lo planteado por los autores que a dosis bajas de radiación, mayor incidencia de cáncer de la glándula tiroides, en nuestra investigación la incidencia del cáncer tiroideo estuvo presente en el grupo de pacientes tratados con dosis superiores a los 3000 cGy, con 2 casos de CDT que habían recibido dosis entre 3500 y 4000cGy. Otras publicaciones reportan una mayor incidencia de variantes anaplásicas e indiferenciadas de cáncer tiroideo relacionadas con éstas dosis. ^{1,40,50,84,85}.

Algunos autores presentan una casuística muy similar a la nuestra ^{60-66, 71,97,100} donde en la mayoría de los pacientes sometidos a irradiación de cabeza y cuello la alteración de la glándula tiroides estuvo presente.

En cuanto a la relación de los resultados de la BAAF con la dosis total de radioterapia recibida, los resultados coinciden con lo reportado en la literatura revisada. En los niños que recibieron dosis total de radiación mayor de 3000 cGy el 33.3% presentó alteraciones de la BAAF. En el grupo de pacientes que recibieron dosis de menos de 3000 cGy en el tratamiento, no se registraron alteraciones en la BAAF. Pudo observarse asociación positiva significativa entre la dosis de radiación y la aparición de alteraciones en la se detectaron los dos casos de CDT y la mayor cantidad de casos con fibrosis glandular post irradiación, lo que enfatiza la

importancia de éste medio diagnóstico en la detección de la enfermedad tiroidea es irrefutable.^{1, 63, 76,78,79,86,100}

Por otra parte el ultrasonido de la glándula tiroides nos permitió detectar que en el grupo de pacientes que recibió más de 3000 cGy de radiaciones ionizantes el 32,6% presentó heterogeneidad la glándula, lo que ha sido reportado por varios autores en sus publicaciones^{50,52,63,67,86,87,,95,101}

Serrano¹ en su estudio encontró un patrón tiroideo heterogéneo en siete de diez pacientes(70%) con hipotiroidismo contra uno (7%) de quince pacientes sin hipotiroidismo, la importancia de éste hecho radica en que en muchos casos coincide con una tiroiditis de Hashimoto confirmada histológicamente y con baja frecuencia de anticuerpos antimicrosomales positivos y una función tiroidea normal, lo que el ecopatrón tiroideo heterogéneo puede detectar el desarrollo del hipotiroidismo con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 93%,lo que nos evidencia la utilidad diagnóstica de la ecografía como herramienta diagnóstica y de seguimiento en pacientes que han sido irradiados.^{1, 63,101}

Las alteraciones funcionales y estructurales de la glándula tiroides en nuestro grupo de sobrevivientes tuvieron un comportamiento similar, 30,2% pacientes y 32,6 % pacientes respectivamente. Sklar⁶⁹ y Tronko⁸⁴ y colaboradores publican en sus series una mayor incidencia de alteraciones funcionales de la glándula tiroides post radioterapia. Dentro de las alteraciones funcionales detectadas en el presente estudio tenemos el hipotiroidismo subclínico en 37% de los pacientes, seguida del

hipotiroidismo franco en el 11,1% de los pacientes. El resto de las alteraciones fueron de tipo estructural.

Al analizar la presencia de alteración de la glándula tiroides según el tipo de tumor irradiado se aprecia que en el 100% de los casos con enfermedad de Hodgkin y con sarcoma de partes blandas se presentó alteración de la glándula tiroides post radioterapia, en los casos con enfermedad de Hodgkin se presentaron todas las variantes de las alteraciones: carcinoma diferenciado, fibrosis, las dos variantes de hipotiroidismo, lesión quística y adenoma tiroideo. Mientras que en el linfoma no Hodgkin se presentó la afectación tiroidea post irradiación en el 75% de los casos predominando las alteraciones de tipo funcional y un caso de fibrosis glandular esto es debido a la mayor agresividad del tratamiento quimioterápico y radioterápico antineoplásico en esta variante de tumor. En los retinoblastomas el daño de la glándula tiroides se reporta con menor cuantía, debido a que se utilizan diferentes formas de irradiación del ojo, técnicas de crioterapia y criocirugía minimizando cada vez más el daño de los tejidos circundantes y logrando la menor secuela posible lo que concuerda plenamente con los reportes de diversos autores.^{58-60,102}

No obstante coincidió que hubo un caso de carcinoma diferenciado detectado a los 6,5 años de concluido el tratamiento en éste grupo de pacientes.

Relacionando la alteración de la glándula tiroides con el tipo de tratamiento antineoplásico recibido, existen pocos estudios que sugieren los efectos de la quimioterapia sobre la glándula tiroides, Bajorunas⁶⁴ mencionó la L-Asparaginasa como un agente que potencialmente puede reducir la función tiroidea. EL autor

examinó los efectos de la combinación de RT y QT en pacientes con hipotiroidismo y cáncer de cabeza y cuello no encontrando asociación, estudio similar fue realizado por Sherman⁹⁰ y por Kerr⁹¹ quienes reportaron el no incremento en la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que habían sido tratados con RT y QT, sin embargo Hancock y colaboradores⁶⁶ reportaron que la QT junto a las radiaciones podrían significar un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes con Enfermedad de Hodgkin, a partir del concepto de que la quimioterapia produce o induce a radiosensibilización, aunque no está muy claro que la adición de QT a la RT produzcan efectos adversos sobre la función tiroidea. La quimioterapia también es causa de alteraciones tóxicas de diversa índole sobre la glándula tiroides y sobre el sistema endocrino en general, no obstante en nuestro estudio no fue posible demostrar que la quimioterapia haya incidido en el aumento de la toxicidad tiroidea.^{92,94,96,97,102,103} por no existir un grupo control para establecer comparación.

En la presente investigación todos los pacientes que recibieron radioterapia exclusiva presentaron alteraciones de la glándula tiroides y el 69,2% de los pacientes que recibieron RT y QT, también presentaron alteración tiroidea, lo que sugiere la posibilidad de que las radiaciones ionizantes son dañinas para el funcionamiento y estructura de la glándula tiroides coincidiendo estos hallazgos con lo reportado en otras publicaciones.^{79,82-85, 88, 93,104,105} Podemos apreciar que la utilización de radioterapia sola, de los 4 esquemas de tratamiento utilizados se asoció a la aparición de alteración tiroidea en el 100% de los casos y esta asociación presentó fuerza significativa estadística.

El Dr. Weber predijo que en el futuro la guerra contra el cáncer de cabeza y cuello será librada en varios frentes: la identificación del riesgo genético de los pacientes para contraer cáncer de cabeza y cuello y por lo tanto la selección de ellos para que sean sometidos a exámenes de detección precoz, cambien sus estilos de vida y reciban medicamentos que puedan impedir la progresión hacia el cáncer; la selección de modalidades de tratamiento basadas en el perfil genético del tumor del paciente; y el desarrollo de combinaciones de tratamientos más efectivos y menos tóxicos.⁵⁷

CONCLUSIONES

1. La determinación sérica de hormonas tiroideas permitió la detección rápida de alteración funcional y la BAAF de la glándula guiada bajo control ultrasonográfico posibilitó hacer diagnóstico de alteraciones estructurales no detectadas al examen físico.
2. Se demostró que existe una alta frecuencia de alteración tiroidea en los niños con antecedentes de tumores de cabeza y cuello que han sido irradiados. El hipotiroidismo subclínico fue la alteración funcional más frecuente y el carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea fue la afección estructural maligna encontrada en este grupo de pacientes.
3. En los casos de enfermedad de Hodgkin y en el retinoblastoma predominó la alteración estructural. En la histiocitosis y en el linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes las alteraciones funcionales.
4. Al aumentar la dosis de radiación fue mayor la presencia de alteración tiroidea funcional con un menor nivel de T4 y mayor nivel de TSH en sangre lo que predice la presencia de hipotiroidismo.
5. La variante de tratamiento en la que se comprobó mayor toxicidad sobre la glándula tiroidea fue la radioterapia sola.

RECOMENDACIONES

- ♦ Se recomienda realizar determinación de hormonas tiroideas (T3, T4L y TSH) a todo paciente que haya recibido radioterapia dirigida a cabeza y cuello una vez al año o semestral durante el seguimiento por consulta especializada de oncología, obteniéndolas de la extracción que se realiza de rutina a todo paciente, por el peligro potencial de la aparición de efectos tardíos indeseables, dentro de los cuales están la alteraciones de la glándula tiroidea y los segundos cánceres que ocurren a largo plazo y que motivan nuevas acciones terapéuticas con pronóstico sombrío sobre nuestros pacientes.

- ♦ Evaluar la función tiroidea a todo paciente al que se le diagnostique cáncer de cabeza y cuello antes de recibir radioterapia como parte del tratamiento antineoplásico.

- ♦ Mejorar técnicas de la radioterapia que permitan disminuir la dosis administrada en órganos sanos: modulación de la intensidad de dosis, radioterapia confinada al órgano dañado, simulación virtual funcional mediante planificación con PET-TAC.

- ♦ Lograr un seguimiento médico adecuado una vez concluido el tratamiento con radiaciones ionizantes dirigido a cabeza y cuello por consulta especializada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serrano J. Contreras K, Insausti Cl., Figueroa L y Acquatella G. Alteraciones funcionales y morfológicas de la glándula tiroides en pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radioterapia y quimioterapia. Revista Facultad Med. (Caracas). 2000; 23: 1-10.
2. Bauman M, Bentzer SM. AngKK. Hiperfractionated radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol.1998; 46:127-30.
3. Horiet JC, Bontemps P, Vander Bogaet TW. Acelérate fractionation compared to conventional fractionation improves Loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neek cancers. Results of the EORTC 851 randomized trial. Radiother Oncol. 1997; 44:111-21.
4. Navarro DD. Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba. Rev. Cubana de Endocrinol. 2004; 15(1). Disponible en:
18.http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000100001&lng=es&nrm=iso
5. Alert J .empleo del tratamiento radiante en tumores de cabeza y cuello en el niño (tumores malignos).Rev Cubana Oncol.2001; 17:200-9.

6. Alert J ,Renó J, Caballero I . Evaluación del tratamiento radiante en sarcomas de localización perameníngicas en niños. Rev Cubana Oncol.1998; 14:155-60.
7. Casten B. Subclínicas hypothyroidism. Ungsks Laeger.2006; 168:3113-6.
8. O'Sullivan B, Levin W. Late radiation-related fibrosis: pathogenesis, manifestations, and current management. Semin Radiat Oncol. 2003; 13:274-89.
9. Kwong KK. Prevention and Treatment of Oropharyngeal Mucositis following cancer therapy: are there new approaches? Cancer Nurs.2004; 27: 183-205.
10. Rubenstein EB, Paterson DE, Schubert M. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004; 100 (9 Suppl): 2026-46.
11. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D. The prevention and treatment of radiotherapy-induced xerostomía. Semin Radiat Oncol.2003; 13: 302-8.
12. Hipotiroidismo.(monografía en Internet)[citado en 2006]. Disponible en:
<http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicinailustrada/hipotiroidismo/>

13. Hipotiroidismo.(monografía en Internet) [citado en 2009]. Disponible en :
http://www.tuotromedico.com/temas/hipotiroidismo_botulismo.htm#1

14. Hipotiroidismo congénito.(monografía en Internet) [citado en 2006]. Disponible en :
<http://www.terra.com/salud/articulo/html/sal13534.htm><http://www.terra.com/salud/articulo/html/sal13534.htm>

15. Dvonakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Duskova J, Vlcek P, Ryska A, et al. New multiple somatic mutation in the RET protooncogene associated with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2006; 16 :311-16.

16. Patel KN, Singh B. Genetic consideration in thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13:111-8.

17. Brierley J, Tasang RW. External radiation therapy in treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol*.1995;16:42-9.

18. Sánchez-Pérez C, Calzada R, Ruiz L , Altamirano N, Méndez I, Vela M, et al. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mexicana de Pediatr*.2006;73:272-79.

19. García J, Carvajal F, González P, Navarro D. Hipotiroidismo subclínico. Actualización. Rev Cubana Endocrinol. 2005;16:(3) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
20. Lindstedt G, Eliasson M. Insufficient evidence for the need of screening and treatment of subclinical thyroid function disorders. Evidence-based analysis. Lakartidningen. 2005;102:30-2.
21. Valenciaga JL, Galán Y, Turcios SE, Piña Y, Navarro D, Barroso O. Cáncer del tiroides en Cuba : estudio de 14 años. Rev Cubana Endocrinol. 2005;16:1-4.
22. Fleites R. Cirugía del tiroides ¿ Método terapéutico en decadencia? Rev Cubana Endocrinol. 2004;15:42-6.
23. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR. Mature results of a Phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with Stage III and IV Squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2000;88:876–83.
24. Dische S, Saunders M, Barrett A. A randomised multicentre trial of chart versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol. 1997; 44: 123-36.

25. Herman WA, Lacka K .Thyroid gland and the aging process of the men.Pol Merkur Lekarski.2006;20:345-9.
26. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol.2005;105:239-45.
27. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. Mol Genet Metab. 2007; 91:268-77.
28. Navarro D. Interpretación entre hormonas tiroideas y crecimiento: importancia clínica. Rev Cubana Endocrinol.2005;16:37-46.
29. Kwaku MP, Bauman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med. 2007;22:224-31.
30. Fritsch N, Tran-Van D, Dardare E, Gentile A, Deroudilhe G, Fontaine B. The myxoedema coma exists, we met it. Ann fr Anesth Reanim.2007;26:795-8.

31. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, Carle A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005; 22: 23-38.
32. Memom A, Darif M, Al-Salch K, Suresh A. Epidemiology of reproductive and humoral factors of thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer*. 2001; 97: 82-9.
33. Yasui WE. Epigenetic mechanisms of tumorigenesis. *Horm Metab Res*. 2005; 37: 361-8.
34. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5566-75.
35. Incidencia del cáncer del tiroides en menores de 19 años. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2007. La Habana: MINSAP; (2008).
36. Sin-Ming Chow, Stephen C.K, Mendenhall W. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescences – Clinical course and role of radioiodine. *Pediatric Blood Cancer*. 2004; 42: 176-83.

37. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY. Staying systems for papillary thyroid carcinoma. A study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg.* 2007; 46:114-21.
38. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg.* 2008; 195:4-7.
39. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol.* 2004; 22:4979-90.
40. Jiménez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:481-96.
41. Riesco-Isaguirre C, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, Nital M, Santiesteban P. The oncogen BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to impairment of Na /I targeting to the membrane. *Endocrinol Relat Cancer.* 2006; 13:257-69.

42. Schlumberger M, Berg G, Cohen O. Review. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 105-12.

43. Varandas VM, Coelho SM, Soeiro AP. Clinical repercussion of the 6th edition TNM staging system Classification on differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*2007;51:825-31.

44. Lang BH, Lo CY, Chan WF. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: A review and comparison. *Am Surg.* 2007;245:366-78.

45. Oommen P,Romahn A, Linden T, Fruhwald M, Bucsky P. UICC-2002 TNM Classification is not suitable for differentiated thyroid cancer in children and adolescents.*Pediatr Blood Cancer.*2008;50:1159-62.

46. Lanckner H, Benesch M, Schagerl S. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr.*2000; 159:750-8.

47. Hameed R, Zacharin MR: Changing face of paediatric and adolescent thyroid cancer.*J Paediatr Child Health.*2005;41.572-4.

48. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 10: 724-32.
49. Vikram B. Adjuvant therapy in head and neck cancer. *CA Cancer J. Clin.* 1998; 48,199-200.
50. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Laverto P. Hypothyroidism a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer.*2001; 92:298-300.
51. Penel N, Van Haverbeke C, Lartigao E. Head and neck soft tissue sarcomas. Prognostic value of surgery in multimodal therapeutic approach. *Oral Oncology.*2004;40:890-7.
52. Healy JC, Shafford E, Reznek RH, Wed JK, Thomas JM, Bomannji JB. Sonographic abnormalities of thyroid gland following radiotherapy in survivor childhood Hodgkin's disease. *Br J RadioL.*1996; 69:617-23.
53. Hancock S, Cox R, Reznek RH. Sonographic abnormalities of thyroid gland following radiotherapy in survivor childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol.*1996;69:617-23.

54. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Williams & Wilkins. 2004.p. 357- 9.
55. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RCL. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumors of cognitive function and quality of life. Clin Oncol. 2004; 16:233-7.
56. Oeffinger KC, Hudson MM. Long Term. Complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. CA Cancer J Clin. 2004;54:208-36.
57. Dawn C. El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello requiere una extraordinaria coordinación entre las varias disciplinas. Oncol. 2004; 49:271-78.
58. Puig M, Alert J, Melgaris MA, Santos D, Renó J. Tratamiento de los Retinoblastomas: Resultado y seguimiento en un período de 25 años. Rev. Cubana Oncol. 2001; 17:59-64.
59. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 55:1177-81.

60. Lessell S. Friendly fire: neurogenic visual loss radiation therapy. *J Neuroophthalmol.* 2004; 24:243-50.
61. Boucher K, Jensen RL. Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficacy and optic nerve tolerance. *J Neurosurg.*2004; 101 (Suppl 3):390-5.
62. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides. *Rev Cubana Endocrinol.*2004;15:50-72.
63. Crom D, Kaste S, Tubergen D, Greenwald C, Sharp G, Hudson M. Ultrasonography for screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncology.*1997; 28:15-21.
64. Bajorunas DR. Disorders of endocrine function following cancer therapies. *Clin Endocrinol Metab.* 1980; 9:405–30.
65. De Groot LJ. Radiation and thyroid disease. *Bailliere Clin Endocrinol Metabol.*1988; 2:777–91.
66. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1995; 31:1165–70.

67. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2005; 15:708-17.
68. Smack M, Pasiaka J, Olgilviet A, Review of thyroid cancer with immediate differentiation. *J Surg Oncol*.2004; 86:44-55.
- 69.Sklar C, Whitton J, and Martens A. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*.2000; 85:3227-32.
- 70.Mazzaferri EI. Long term outcome of the patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of therapy. *Endocr Pract*. 2000; 6: 469-76.
- 71.Cardoso A, Pianovski M,Franca S.Thyroid cancer in childhood and adolescence:report of 15 cases.*Arq Bras Endocrinol Metab*.2004;48:835-41.
- 72.Eshelman D, Landier W, Sweeney T. Facilitating care for childhood cancer survivors: Integrating children's oncology group Long-Term follow –up guidelines and health links in clinical practice. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004; 21:271-80.

73. Egorov VS, Svidirenko NI, Platonova NM, Arbuzova MI, Zlotnikova OA, Buziashvili L. Disturbances of thyroid function after coronar angiography. *Kardiologia*. 2006;46:46-9.
74. Piñeiro R, Torres A, Miranda N, Cárdenas M, García R. Biopsia aspirativa con aguja fina del tiroides. *Rev Cubana Pediatr*. 1996; 68: 119-24.
75. Guerra MJ. Carcinoma anaplásico del tiroides. Consideraciones de actualidad. *Rev Cubana Cir*. 2001;40:99-105.
76. Fadda G, Livolsi VA. Histology and fine needle aspiration cytology on malignam thyroid neoplasias. *Ray S*. 2000; 25:139-50.
77. De Luis DA, Peláez JL. Abordaje diagnóstico ante la patología tiroidea nodular. *Rev Clín Esp*. 2004; 204: 266-9.
78. Liebert M. Thyroid fine needle aspiration (FNA) and cytology *Thyroid*. 2003; 13:80-6.
79. Verdecia C, Portugués A. Carcinoma Diferenciado de tiroides después de irradiación: a propósito de un caso. *Rev Cubana Pediatr*. 2007; 79:1-4.

80. Kendall Taylor P. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58: 400-2.
81. Verdecia C, Portugués A. Functional and morphological alterations of the gland thyroid in patient with head tumors and neck treated with radiotherapy and chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2005; 45:556-7.
82. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. "Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials". J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2592-9.
83. Symak M, Pasięka J, Ogilvie A. Review of thyroid cancer with intermediate differentiation. J Surg Oncol. 2004; 86: 44-55.
84. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. J Natl Cancer Inst. 1998; 13: 897-903.
85. Yeazul MW, Oeffinger KC, Gunney JG. The cancer screening practices of adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. Cancer. 2004; 100: 631-40.

- 86.Lam KY,Lo CY, Kwong DL, Lee J,Srivastava G.Malignant lymphoma of the thyroid.A 30 year clinic pathologic experience and an evolution of the presence of Epstein-Bar virus.Am J Clin Pathol.1999;263-70.
- 87.Verdecia C, Portugués A, Longchong M. Alteraciones de la glándula tiroides postirradiación. Rev Cubana Pediatr. 2009;81(1)(En Prensa).
- 88.Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162:526-31.
- 89.Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. Am J Surg. 2008; 195:4-8.
- 90.Sherman S. Thyroid carcinoma. Lancet. 2003; 36: 501-11.
- 91.Kerr C. New treatment regimen for thyroid cancer. Lancet Oncol. 2003; 4: 137-39.
- 92.Finora.K, Greco D.Hypothyroidism and myxedema coma.Compend Contin Educ Vet. 2007;29:19-31.

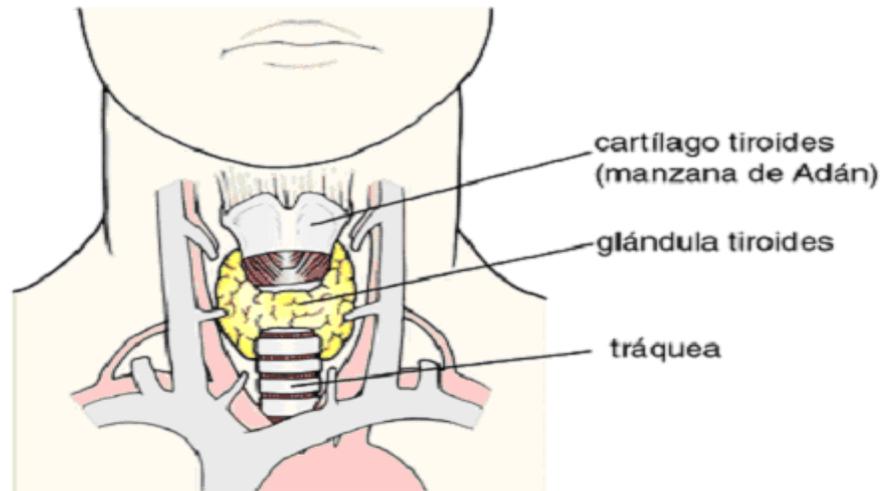
93. Aszalós Z. Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland. *Orv Hetiln.* 2007;148:303-10.
94. Kowalski LP, Goncalves Filho J, Pinto CA, Carvalho AL, de Camargo B.: Long term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;20:746-9.
95. Seigler HF. Mucosal melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86:187-8.
96. Kondo T, Ezgat S, Asa SI. Pathogenic mechanism in thyroid follicular cell neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6:292-306.
97. Karlin NJ, Weintraub N, Chopra IJ. Current controversies in endocrinology: screening of asymptomatic elderly for subclinical hypothyroidism. *J Am Med Dir Assoc.* 2004;5:333-6.
98. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet.* 2006; 7:21-33.
99. Paoli-Valeri M, Guzman M, Jimenez-Lopez V, Arias-Ferreira A, Briceno-Fernandez M. Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *An Pediatr.(Barc).* 2005;62:128-34.

100. Schlumberg M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150:105-12.
101. Leenhard L, Bernier M, Boin-Pineau M, Marechand R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J. Endocrinol.* 2004; 150:133-9.
102. Carling T, Udelsman R: Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins. 2005. p.1502-19.
103. Leone M, Haro E, Ugarte F, Solórzano H. Cáncer de tiroides en niños, experiencia en el Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanga Marengo SOLCA-Guayaquil. *Oncología.* 2006;16:29-33.
104. Landau D, Vinil, A, Hern R. Thyroid cancer in children: The Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer.* 2000; 36:214-20.
105. Montero X, Platzer L, Castillo M. Updates on rinopharyngeal tumors: *Rev Otorrinolaringol.* 2005;65:221-32.

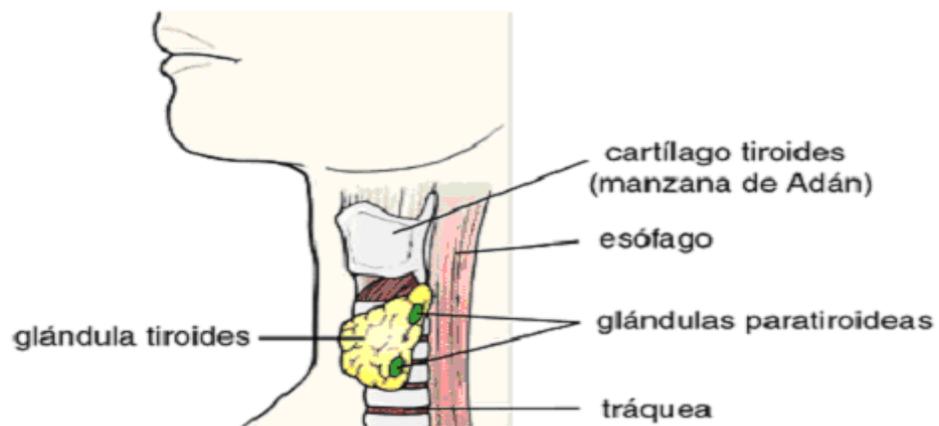
Figura 1. Glándula Tiroides

Anexo 1

Glándula tiroides (Thyroid Gland)



Vista frontal



Vista lateral

TABLA 1
Etiología del hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario
Deficiencia de yodo
Tiroiditis crónica autoinmune
Hipotiroidismo transitorio autoinmune
Tratamiento con radioyodo
Hipotiroidismo postquirúrgico
Radioterapia externa
Enfermedades infiltrativas
Disgenesia tiroidea
Defectos congénitos de la hormonogénesis tiroidea
Agentes antitiroideos
Exceso de yodo
Hipotiroidismo central
Hipofisario (hipotiroidismo secundario)
Hipotalámico (hipotiroidismo terciario)
Resistencia generalizada a las hormonas tiroideas

Anexo 2

Tabla 1. Pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello según sexo y edad. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Grupo etáreo	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
1 – 4	4	66,7	2	33,3	6	100,0
5 – 9	5	62,5	3	37,5	8	100,0
10 – 14	6	35,3	11	64,7	17	100,0
15 – 19	4	33,3	8	66,7	12	100,0
Total	19	44,2	24	55,8	43	100,0

Tabla 2. Tipo histológico del tumor de cabeza y cuello de los pacientes. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo de tumor	No.	%
Enfermedad de Hodgkin	7	16,3
Histiocitosis	2	4,7
Linfoma no Hodgkin	16	37,2
Neuroblastoma	4	9,3
Retinoblastoma	11	25,6
Sarcoma de partes blandas	3	6,9
Total	43	100,0

Tabla 3. Pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello según el tiempo de evolución del tumor. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tiempo (años)	No.	%
1 – 4	12	27,9
5 – 8	22	51,2
9 – 12	9	20,9
Total	43	100,0

Tabla 4. Pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello según la dosis de radiación recibida. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Dosis de radiación (cGy)	No.	%
<3000	12	27,9
≥3000	31	72,1
Total	43	100,0

Tabla 5. Tipo de tratamiento administrado a los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo de tratamiento	No.	%
Radioterapia solo	5	11,6
Radioterapia y Cirugía	11	25,6
Radioterapia y Quimioterapia	13	30,2
Radioterapia + Quimioterapia + Cirugía	14	32,6
Total	43	100,0

Tabla 6. Alteraciones encontradas al examen físico de la región anterior del cuello de los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo de alteración	No. (n=43)	%
Aumento difuso de la glándula	2	4,7
Nódulo tiroideo palpable	4	9,3
Adenopatía cervical	3	6,9
No alteraciones	34	79,1

Tabla 7. Síntomas y signos detectados en los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Síntomas y signos	No. (n=43)	%
Aumento difuso de la glándula	2	4,7
Adenopatía cervical	3	6,9
Nódulo tiroideo palpable	4	9,3
Talla baja	8	18,6
Facies tosca	2	4,7
Piel seca	6	13,9
Pseudohipertrofia muscular	4	9,3
Disminución del rendimiento escolar	3	6,9
Fatiga	1	2,3
Somnolencia	3	6,9
Constipación	5	11,6
Retardo puberal	6	13,9
Pelo ralo	1	2,3

Tabla 8. Resultados de la BAAF en los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Resultados de la BAAF	No.	%
Positivo de malignidad	2	7,4
Dudosa	4	14,8%
Total de alteraciones	6	22,2
No útil para diagnóstico	2	7,4
No alteraciones	19	70,3
Total	27	100,0

Tabla 9. Hallazgos detectados en el ultrasonido del tiroides de los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Resultados del ultrasonido	No.	%
Homogéneo	29	67,4
Heterogéneo	14	32,6
Quiste	3	7,0
Fibrosis	5	11,6
Carcinoma Diferenciado	2	4,7
Adenoma	3	7,0
Lesión mixta adenofolicular	1	2,3
Total	43	100,0

Tabla 10. Correlación entre la dosis total de radiación y los valores de hormonas tiroideas y TSH en los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Hormonas	Correlación	Dosis total de radiación
T4	r	-0,46
	p	0,038
T3	r	-0,08
	p	0,570
TSH	r	0,18
	p	0,042

Tabla 11. Relación entre los resultados de la BAAF y la dosis total de radiación administrada a los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

BAAF	Dosis total de radiación (cGy)				Total	
	<3000		≥3000			
	No	%	No	%	No	%
Alterado	-	-	6	33,3	6	22,2
No alterado	8	88,9	11	61,1	19	44,4
No útil	1	11,1	1	5,6	2	7,4
Total	9	100,0	18	100,0	27	100,0

OR: 1,750 (IC: 1,208 – 2,534); p =0,495

Tabla 12. Relación entre los resultados del ultrasonido del tiroides y la dosis total de radiación administrada a los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

US Tiroides	Dosis total de Radiación (cGy)				TOTAL	
	<3000		≥3000			
	No	%	No	%	No	%
Homogéneo	9	75,0	20	64,5	29	67,4
Heterogéneo	3	25,0	11	35,5	14	32,6
Total	12	100,0	31	100,0	43	100,0

OR= 1,650 (IC: 0,368 – 7,391) ; p = 0,51

Tabla 13. Frecuencia de alteraciones en la glándula tiroides en los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Alteraciones	No.	%
Funcionales	13	30,2
Estructurales	14	32,6
Total de alteraciones tiroideas	27	62,8
No alteración tiroidea	16	37,2
Total	43	100,0

Tabla 14. Tipos de alteraciones funcionales y estructurales de la glándula tiroides en los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipos de alteraciones	No.	%
Hipotiroidismo subclínico	10	37,0
Hipotiroidismo franco	3	11,1
Carcinoma diferenciado	2	7,4
Quiste simple glandular	3	11,1
Lesión mixta adenofolicular	1	3,7
Adenoma tiroideo	3	11,1
Fibrosis glandular	5	18,5
Total	27	100,0

Tabla 15. Relación entre la presencia de alteraciones tiroideas y el tipo de tumor irradiado en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo tumor irradiado	Alteración Tiroidea				OR (IC)	p
	Presente		Ausente			
	N	%	N	%		
Enfermedad de Hodgkin	7	100	-	-	1,800 (1,343 – 2,410)	0,026
Histiocitosis	1	50,0	1	50,0	0.576 (0,033 – 9,911)	0,701
Linfoma no Hodgkin	12	75,0	4	25,0	2.450 (0,636 – 9,375)	0,202
Neuroblastoma	2	50,0	2	50,0	0,560 (0,070 – 4,421)	0,578
Retinoblastoma	2	18,2	9	81,8	0.062 (0,010 – 0,356)	0,400
Sarcoma partes blandas	3	100	-	-	1,666 (1,294 – 2,146)	0,038
Total	27	62,8	16	37,2		

Tabla 16. Relación entre el tipo de alteración tiroidea y el tipo de tumor irradiado en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo de tumor irradiado	Tipo de alteración tiroidea				Total	
	Funcional		Estructural			
	No.	%	No.	%	No.	%
Enfermedad de Hodgkin	2	28,6	5	71,4	7	100,0
Histiocitosis	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Linfoma no Hodgkin	7	58,3	5	41,7	12	100,0
Neuroblastoma	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Retinoblastoma	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Sarcoma de partes blandas	2	66,7	1	33,3	3	100,0
Total	13	48,1	14	51,9	27	100,0

p =0,42

Tabla 17. Alteraciones funcionales y estructurales específicas relacionadas con el tipo de tumor irradiado en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo de tumor irradiado	Alteración funcional		Alteración estructural			Total		
	Tipo	Total	%	Tipo	Total	%	No.	%
Enfermedad de Hodgkin	1 Hipotiroidismo clínico 1 Hipotiroidismo subclínico	2	28,6	1 Carcinoma diferenciado de tiroides 1 Adenoma 2 Fibrosis 1 Quiste	5	71,4	7	100,0
Histiocitosis	1 Hipotiroidismo subclínico	1	100,0	0	0	0,0	1	100,0
Linfoma no Hodgkin	1 Hipotiroidismo clínico 6 Hipotiroidismo subclínico	7	58,3	1 Adenoma 2 Quiste 1 Fibrosis 1 Lesión mixta adenofolicular	5	41,7	12	100,0
Neuroblastoma	1 Hipotiroidismo subclínico	1	50,0	1 Fibrosis	1	50,0	2	100,0
Retinoblastoma	0	0	0,0	1 Carcinoma diferenciado de tiroides 1 Adenoma	2	100,0	2	100,0
Sarcoma de partes blandas	Hipotiroidismo clínico 1 Hipotiroidismo subclínico	2	66,7	1 Fibrosis	1	33,3	3	100,0
Total		13	48,1		14	51,9	27	100,0

Tabla 18. Relación entre la presencia de alteraciones tiroideas y la dosis de radiación administrada en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Dosis de radiación	Alteración tiroidea				Total	
	Presente		Ausente			
	No.	%	No.	%	No.	%
<3000	7	58,3	5	41,7	12	100,0
≥3000	20	64,5	11	35,5	31	100,0
Total	27	62,8	16	37,2	43	100,0

OR = 1,298 (IC: 0,332 – 5,076); p = 0,706

Tabla 19. Relación entre el tipo de alteración tiroidea y la dosis de radiación administrada en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Dosis de radiación	Tipo de alteración tiroidea				Total	
	Funcional		Estructural			
	No.	%	No.	%	No.	%
<3000	3	30,0	7	70,0	10	100,0
≥3000	10	58,8	7	41,2	17	100,0
Total	13	48,1	14	51,9	27	100,0

Alt. Funcional/Dosis radiación: OR = 3,333 IC: (0,632 – 17,56); p = 0,015

Alt. Estructural/Dosis radiación: OR = 0,430 IC: (0,056 – 1,580): p = 0,147

Tabla 20. Relación entre el tiempo de evolución del tumor de cabeza y cuello y la presencia de alteración tiroidea. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

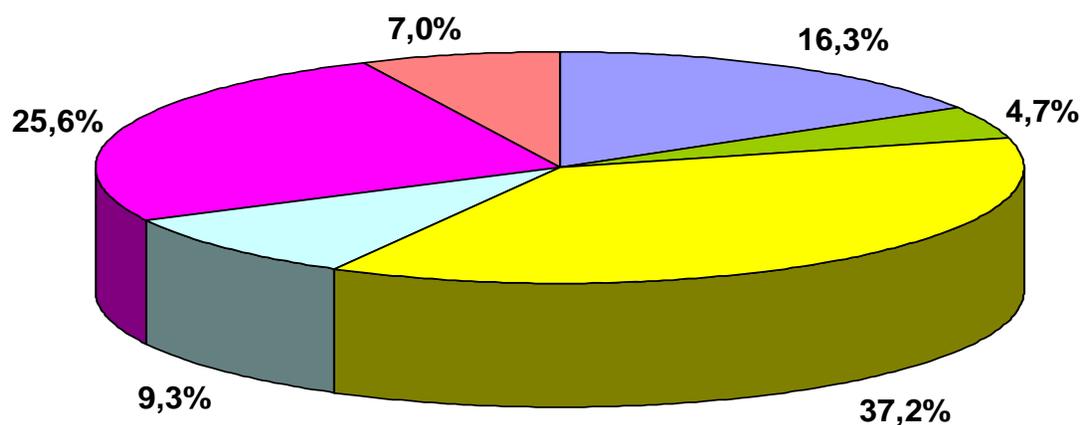
Tiempo de evolución (años)	Alteración tiroidea				Total	
	Presente		Ausente			
	No.	%	No.	%	No.	%
1 – 4	7	58,4	5	41,6	12	100,0
5 – 8	14	63,6	8	36,4	22	100,0
9 – 12	6	66,7	3	33,3	9	100,0
Total	27	62,8	16	37,2	43	100,0

OR = 0,245 (IC: 0,012 – 1,152); p = 0,98

Tabla 21. Relación entre presencia de alteraciones de la glándula tiroidea y el tipo de tratamiento recibido en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.

Tipo de tratamiento	Alteración Tiroidea				OR (IC)	p
	Presente		Ausente			
	N	%	N	%		
Radioterapia solo	5	100	-	-	1,727 (1,317 – 2,265)	0,047
Radioterapia y Cirugía	7	63,6	4	36,4	1,050 (0,253 – 4,351)	0,094
Radioterapia y Quimioterapia	9	69,2	4	30,8	1,500 (0,375 – 5,997)	0,565
Radioterapia + Quimioterapia + Cirugía	6	42,9	8	57,1	1,028 (0,075 – 1,086)	0,223
Total	27	62,8	16	37,2		

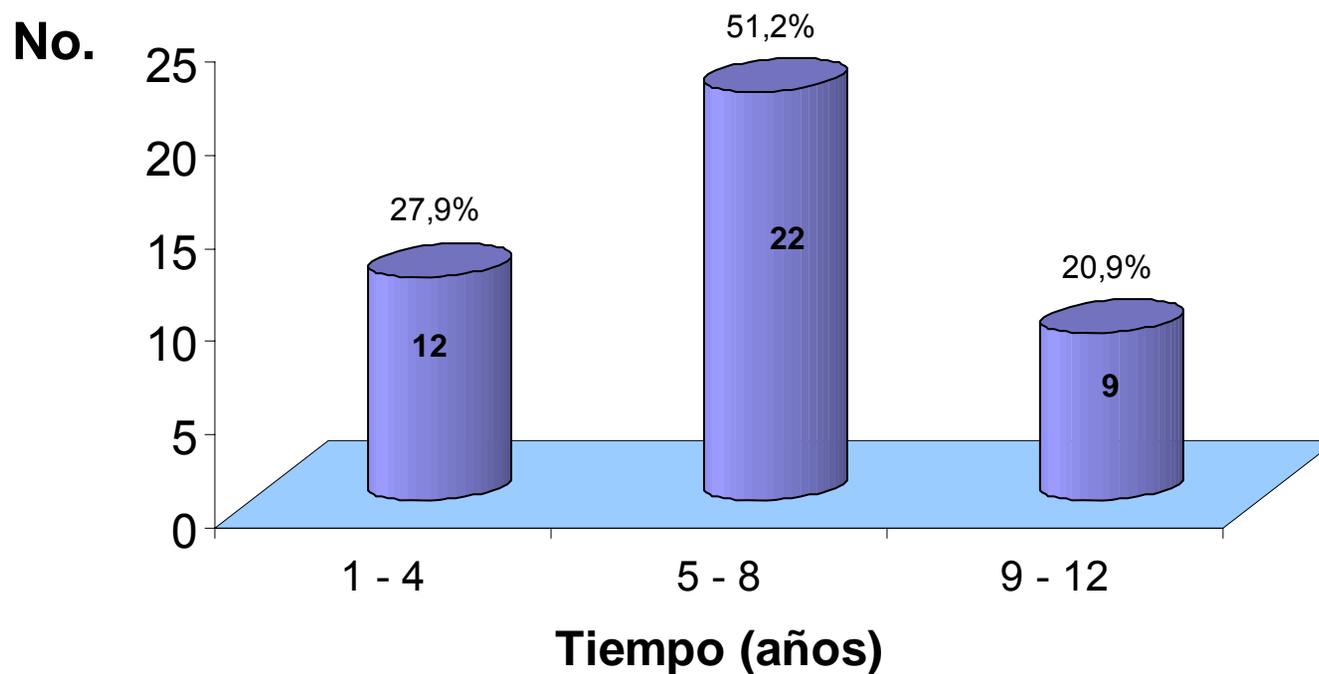
Gráfico 1. Tipo histológico del tumor de cabeza y cuello tratado con radioterapia. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



■ HDG ■ Histiocitosis ■ LNH ■ Neuroblastoma ■ Retinoblastoma ■ Sarcoma

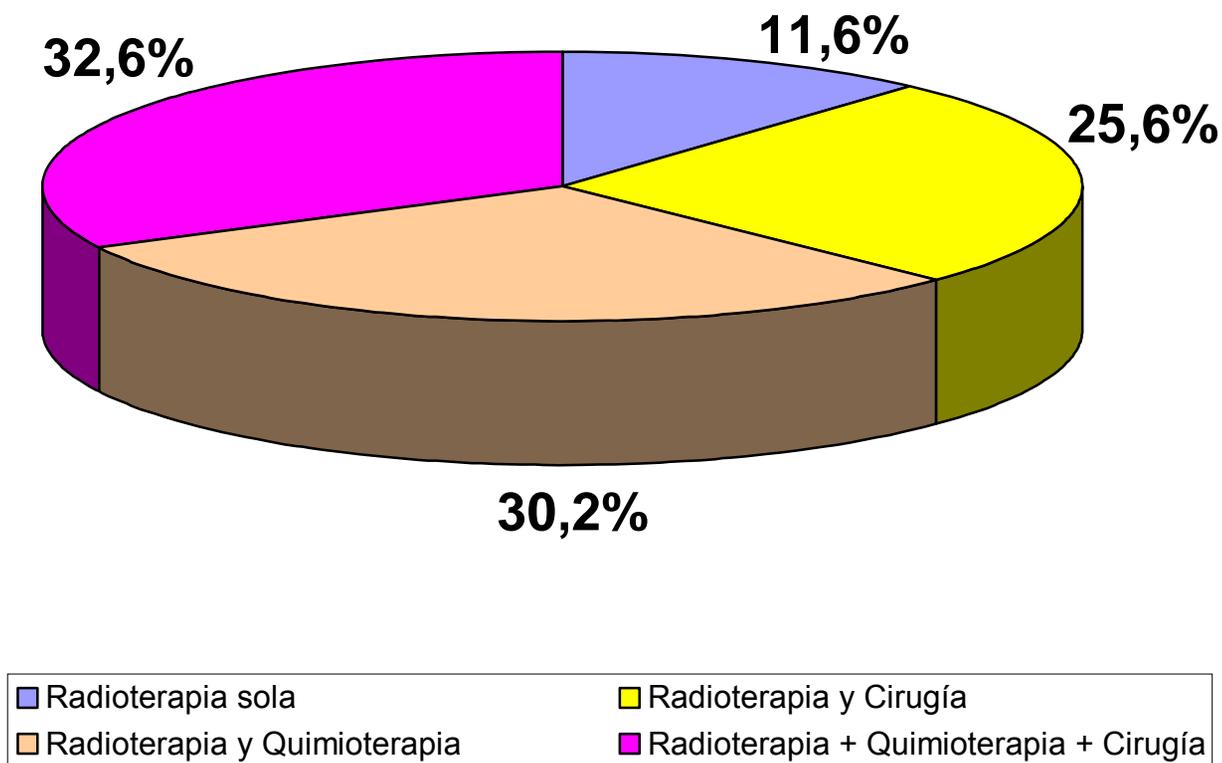
Fuente: Tabla 2

Gráfico 2. Pacientes sobrevivientes de tumor de cabeza y cuello según el tiempo de evolución del tumor. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



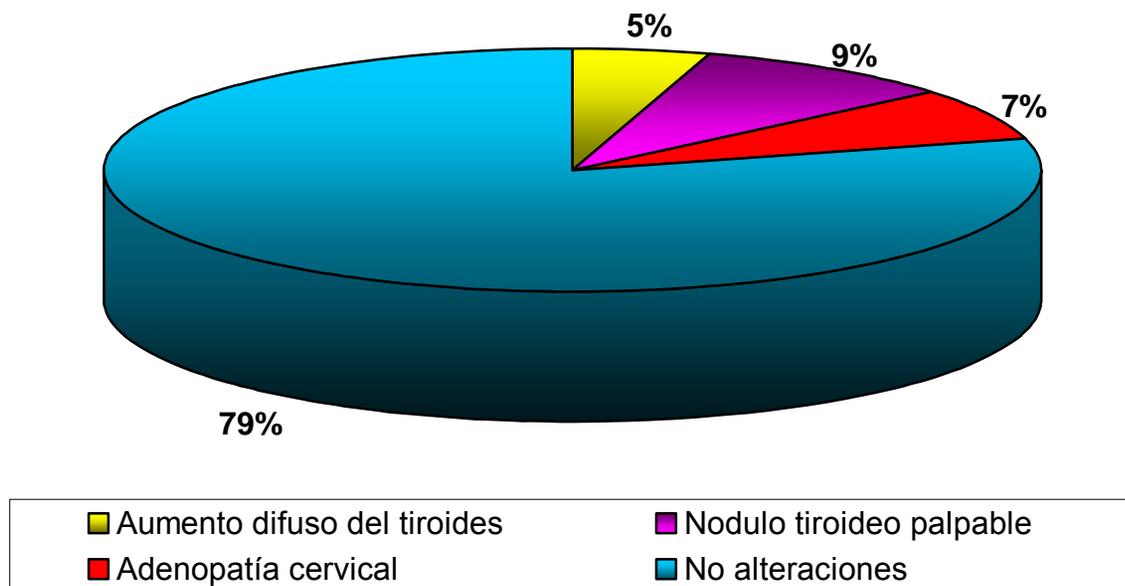
Fuente: Tabla 3

Gráfico 3. Tipo de tratamiento administrado a los pacientes con tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



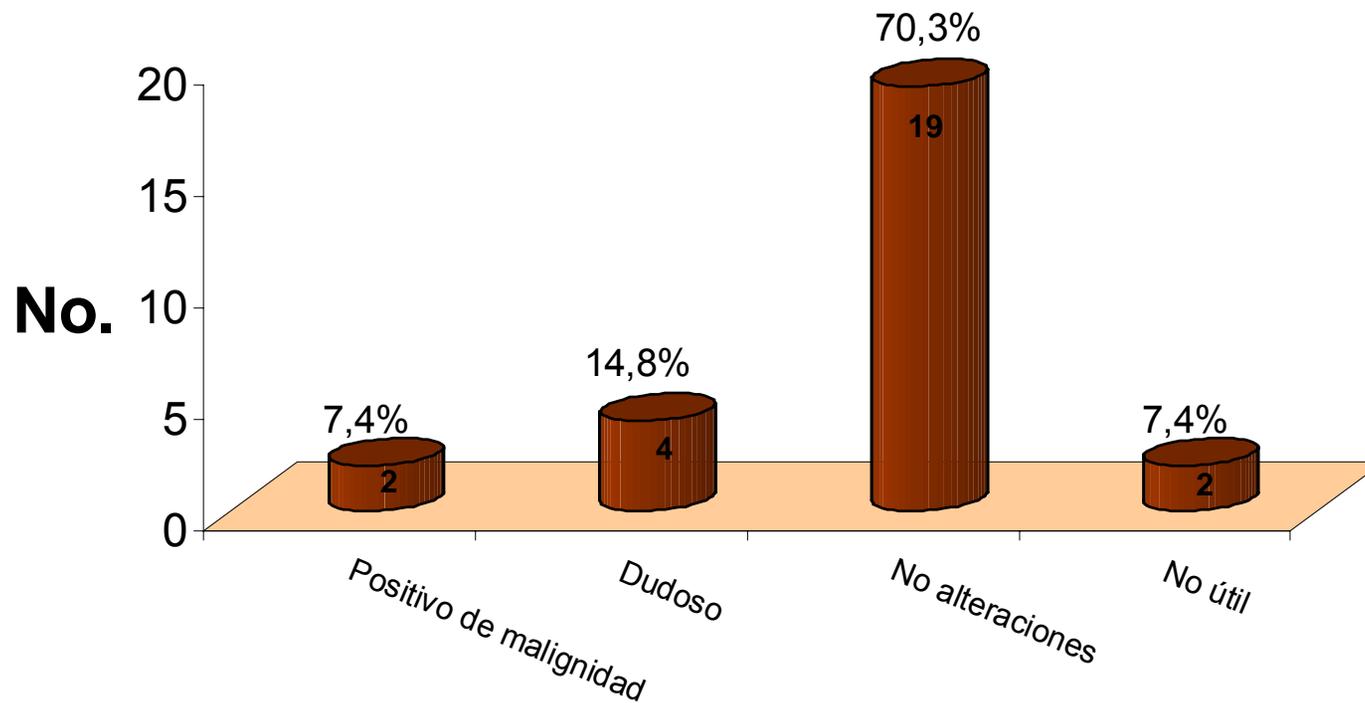
Fuente: Tabla 5

Gráfico 4. Alteraciones encontradas al examen físico de la región anterior del cuello de los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



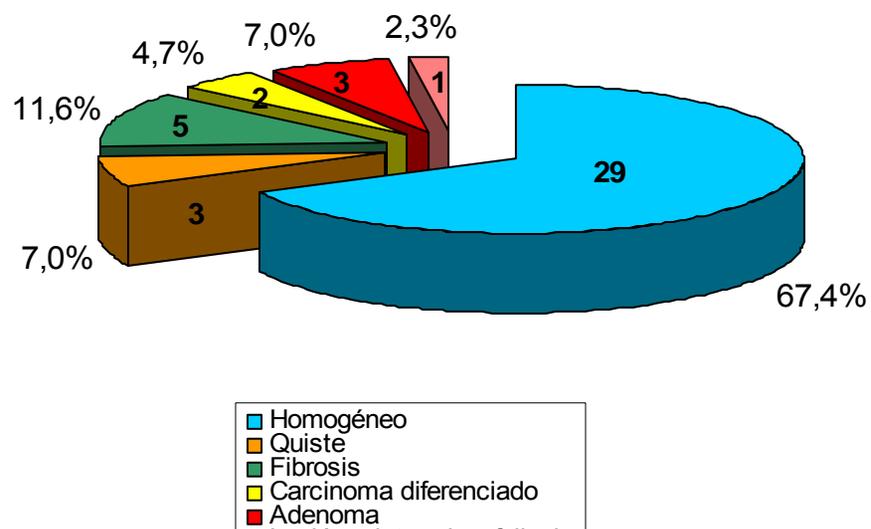
Fuente: Tabla 6

Gráfico 5. Resultados de la BAAF en los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-20.



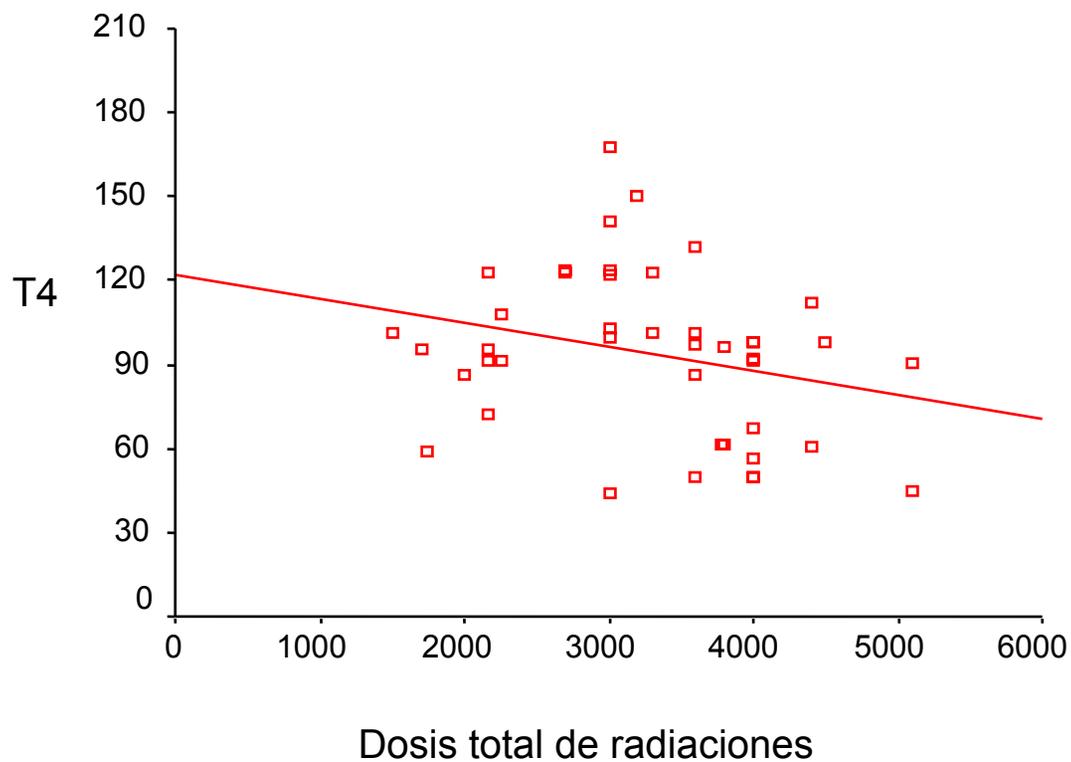
Fuente: Tabla 8

Gráfico 6. Hallazgos detectados en el ultrasonido cervical de los pacientes sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



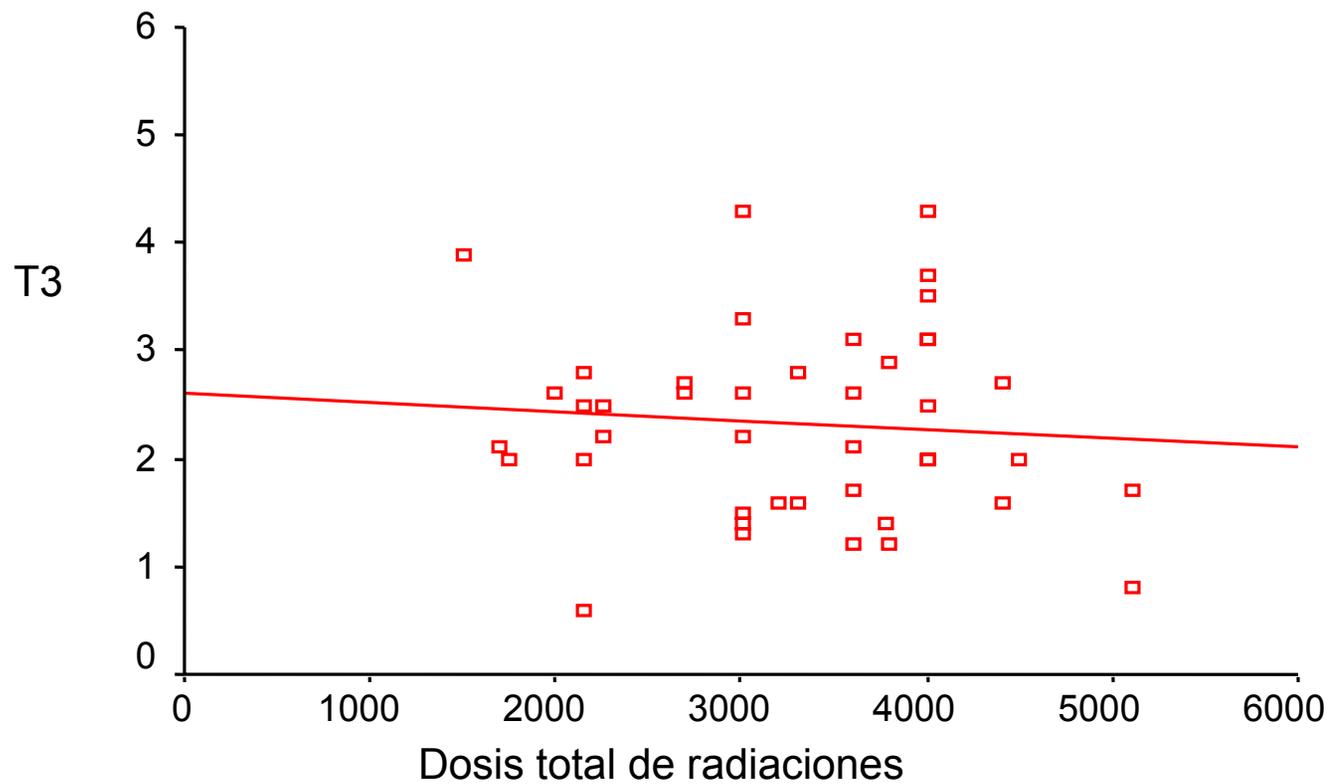
Fuente: Tabla 9

Gráfico 7. Diagrama de dispersión Hormona T4 y dosis total de radiaciones administradas a niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez.1990-2000.



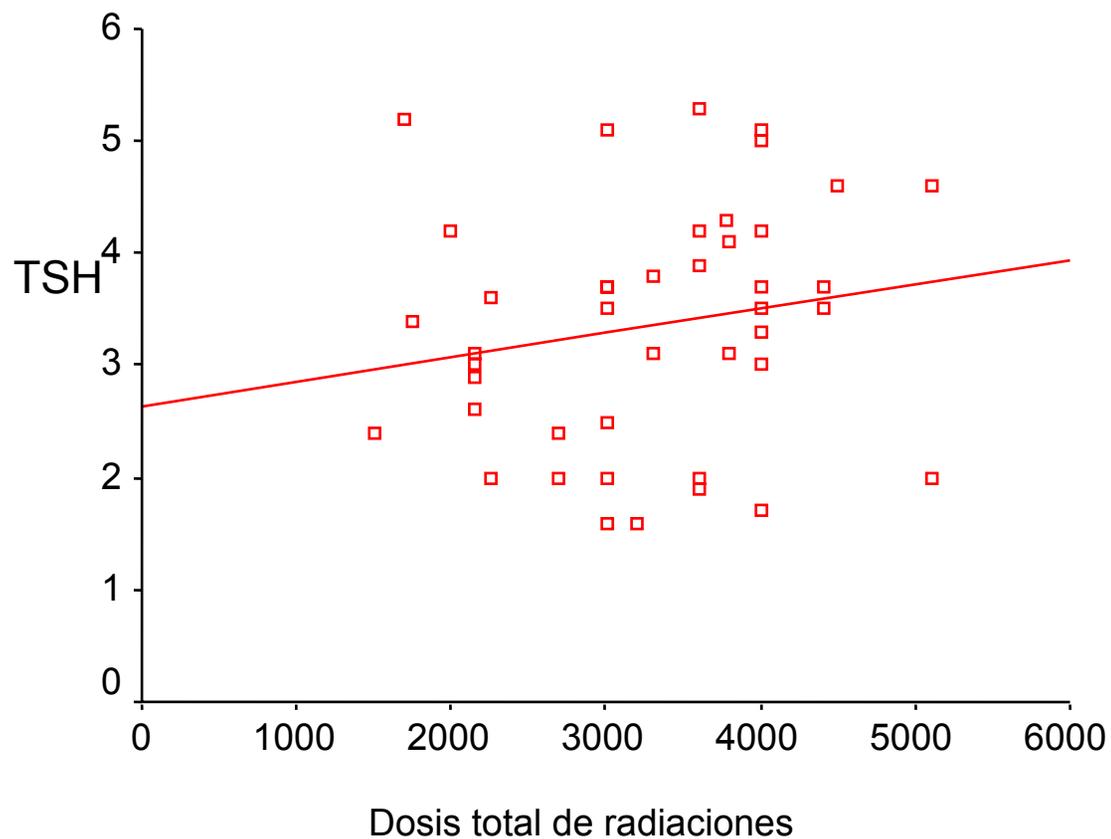
Fuente: Tabla 10

Gráfico 8. Diagrama de dispersión Hormona T3 y dosis total de radiaciones administradas a niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



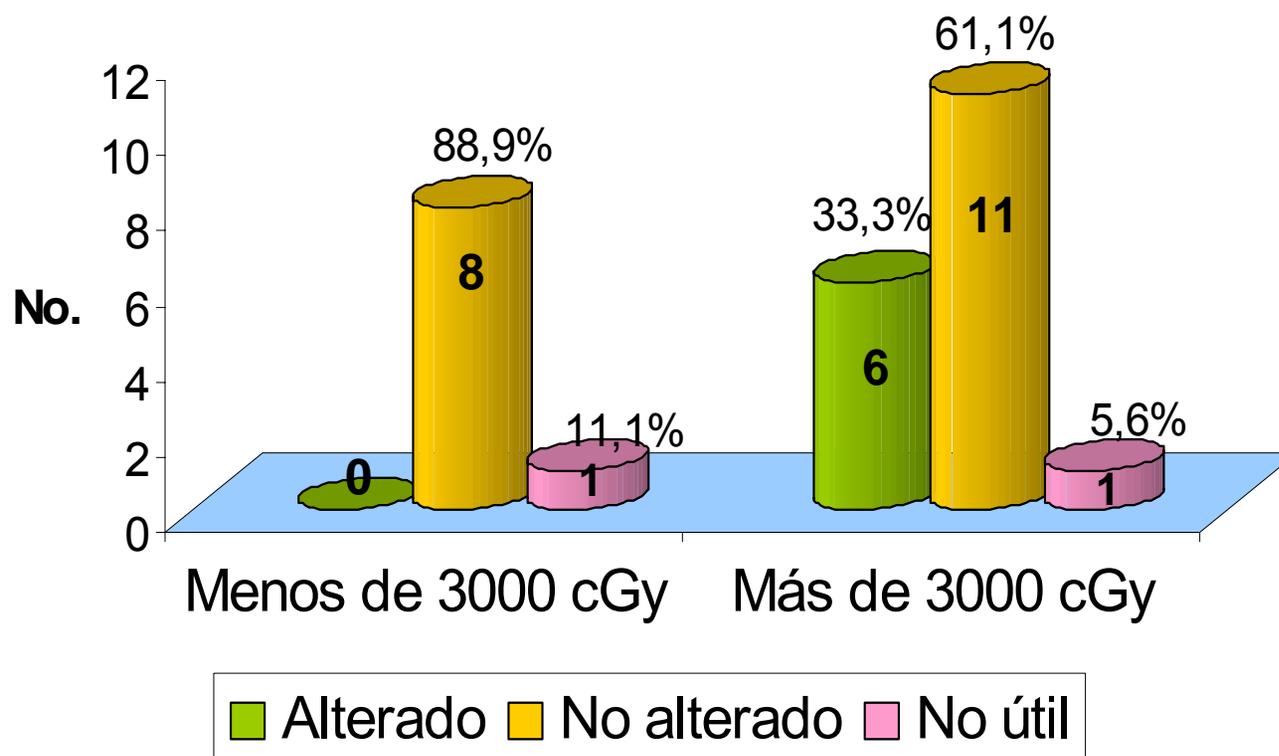
Fuente: Tabla 10

Gráfico 9. Diagrama de dispersión Hormona TSH y dosis total de radiaciones administradas a niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



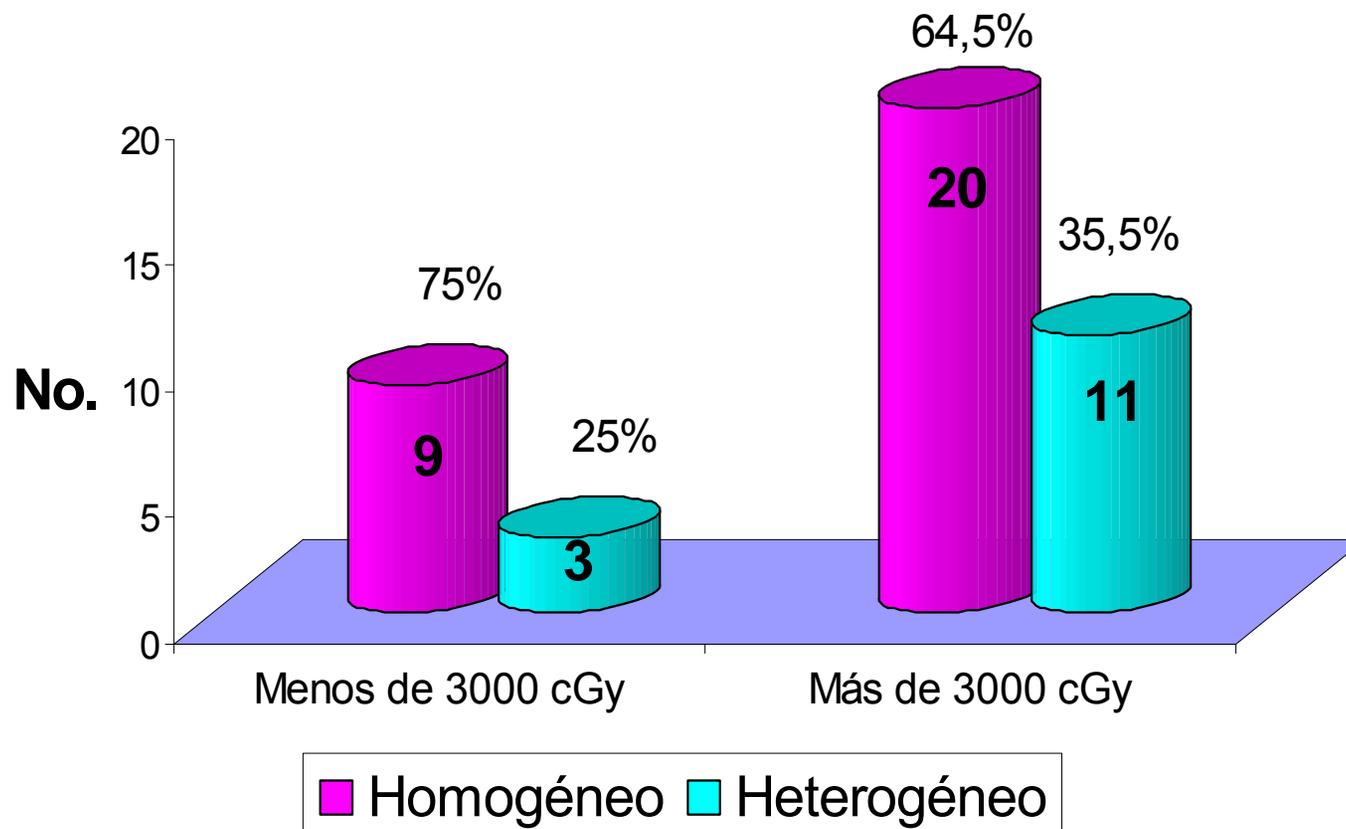
Fuente: Tabla 10

Gráfico 10. Relación entre los resultados de la BAAF y la dosis total de radiaciones administrada a los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



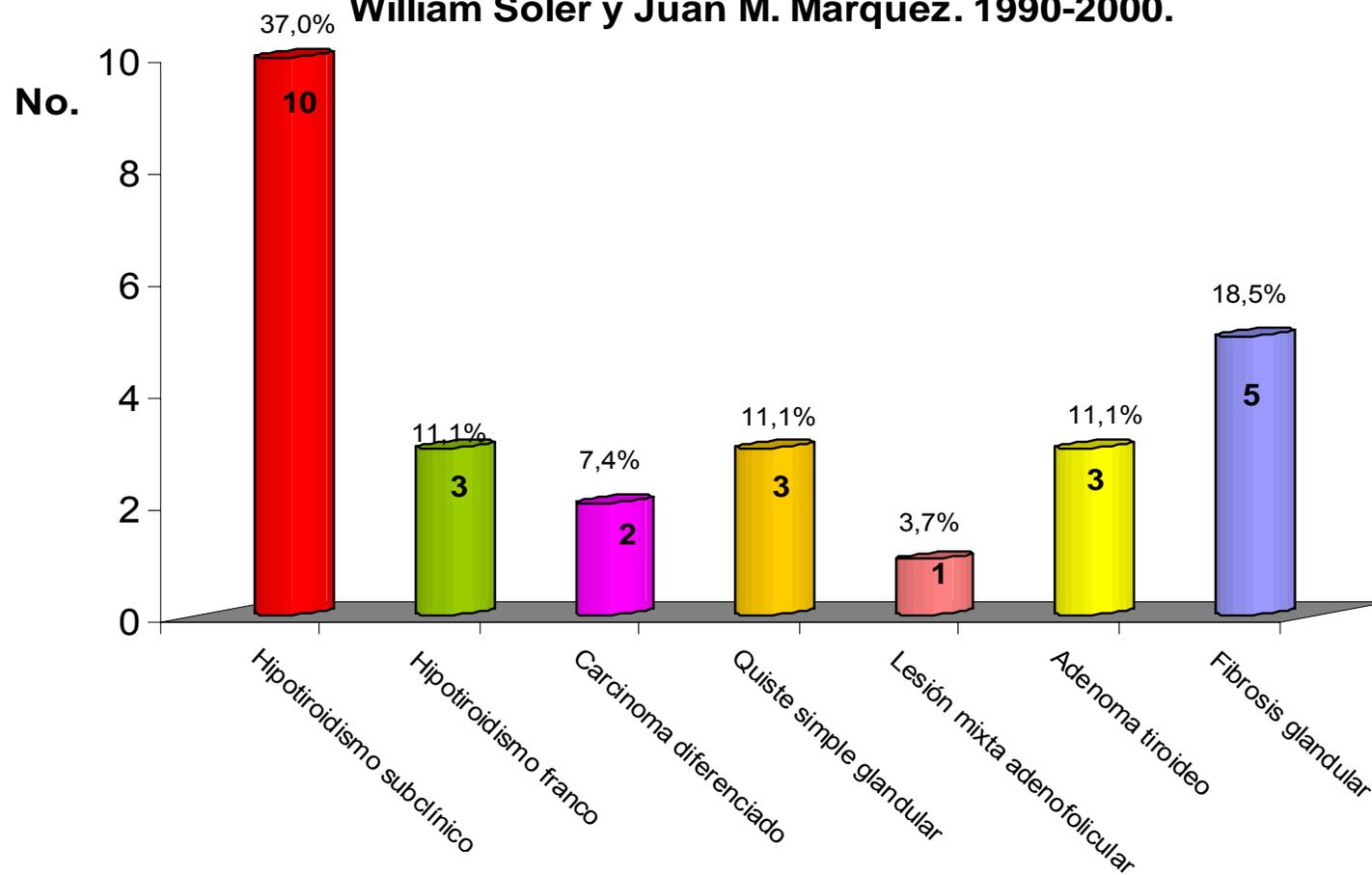
Fuente: Tabla 11

Gráfico 11. Relación entre los resultados del ultrasonido y la dosis total de radiaciones administrada a niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



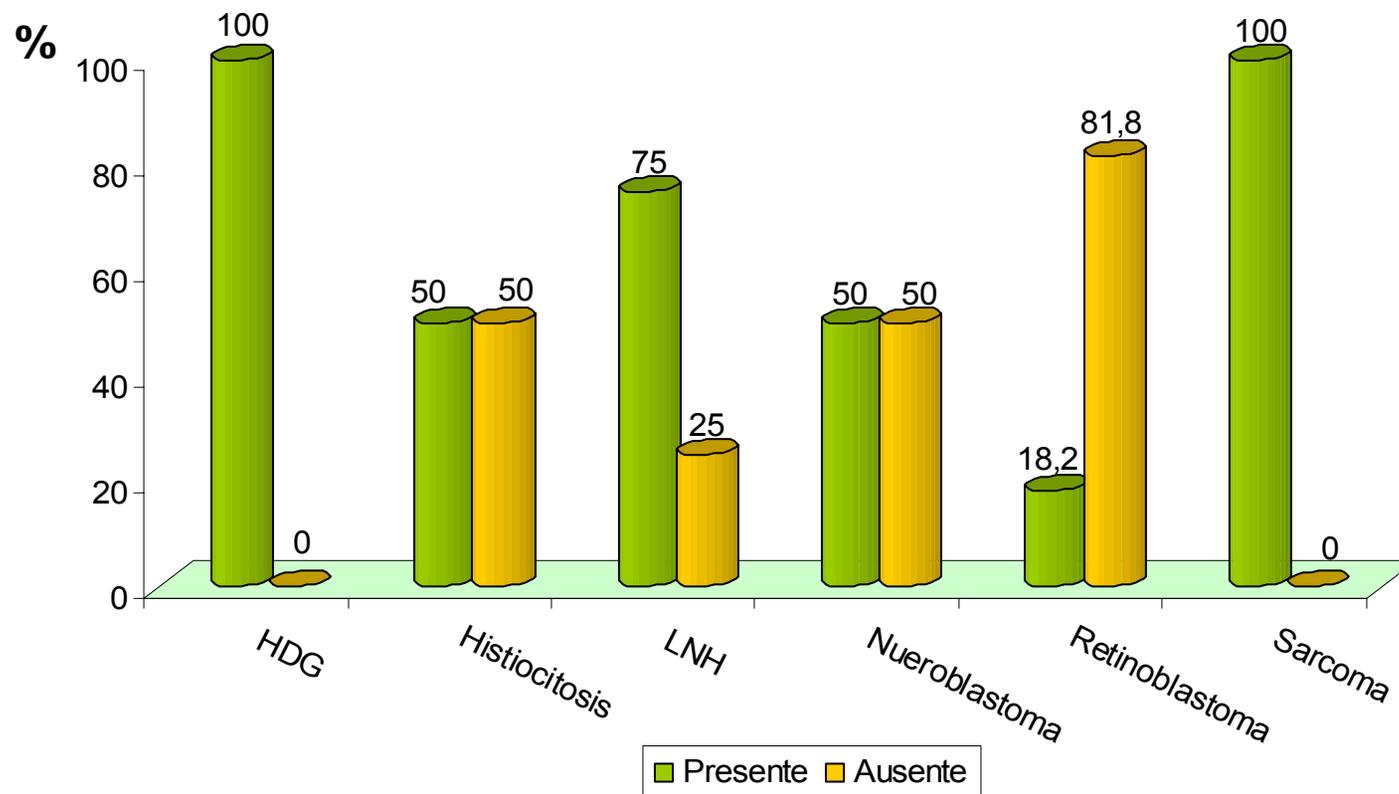
Fuente: Tabla 12

Gráfico 12. Trastornos funcionales y estructurales de la glándula tiroides en los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



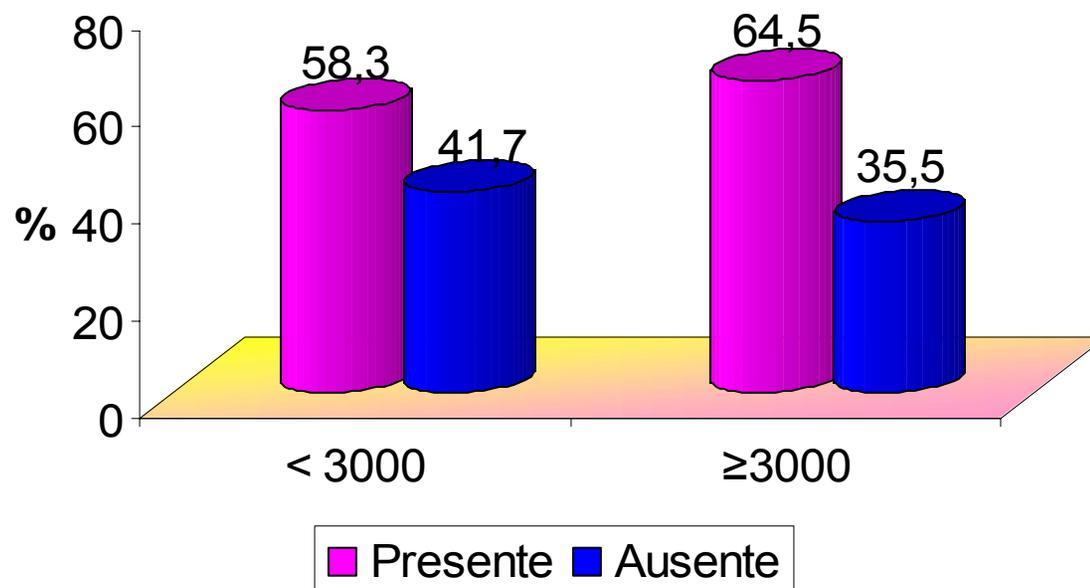
Fuente: Tabla 14

Gráfico 13. Relación entre alteración tiroidea y tipo de tumor irradiado a niños sobrevivientes de cáncer de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



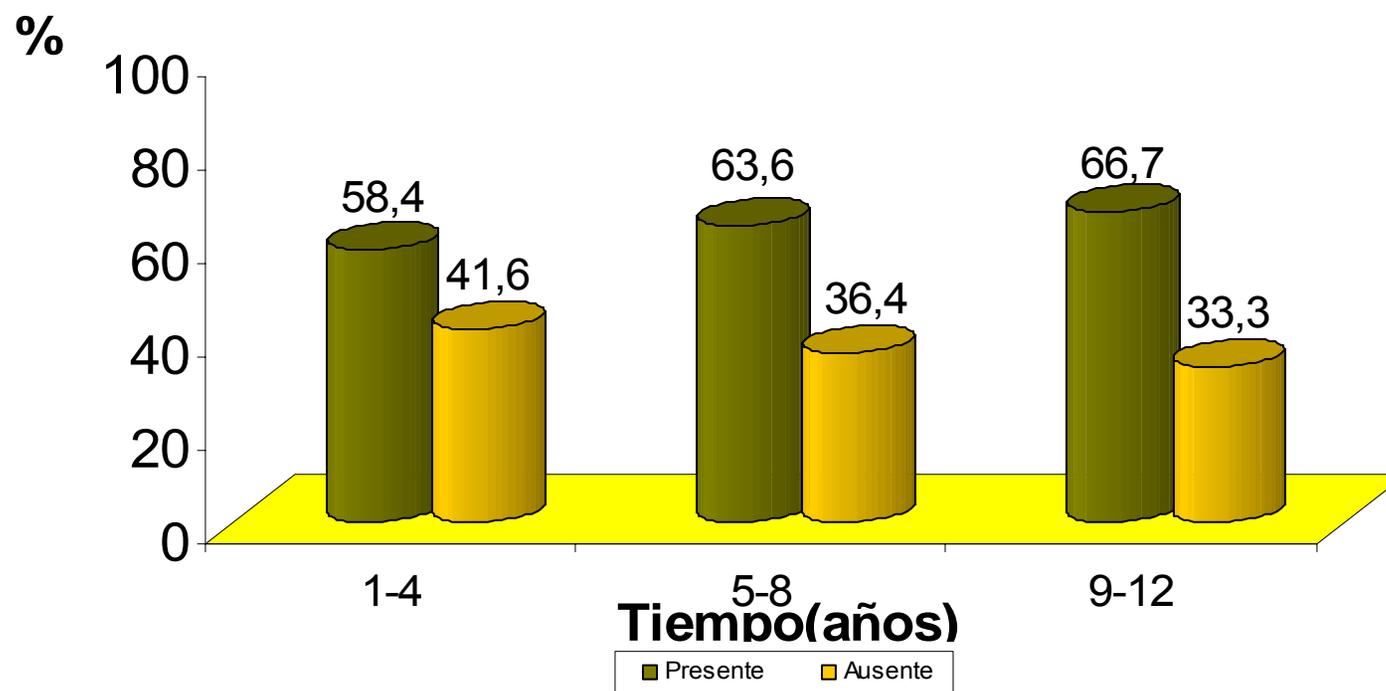
Fuente: Tabla 15

Grafico 14 . Relación entre alteración tiroidea y dosis de radiación administrada a niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000



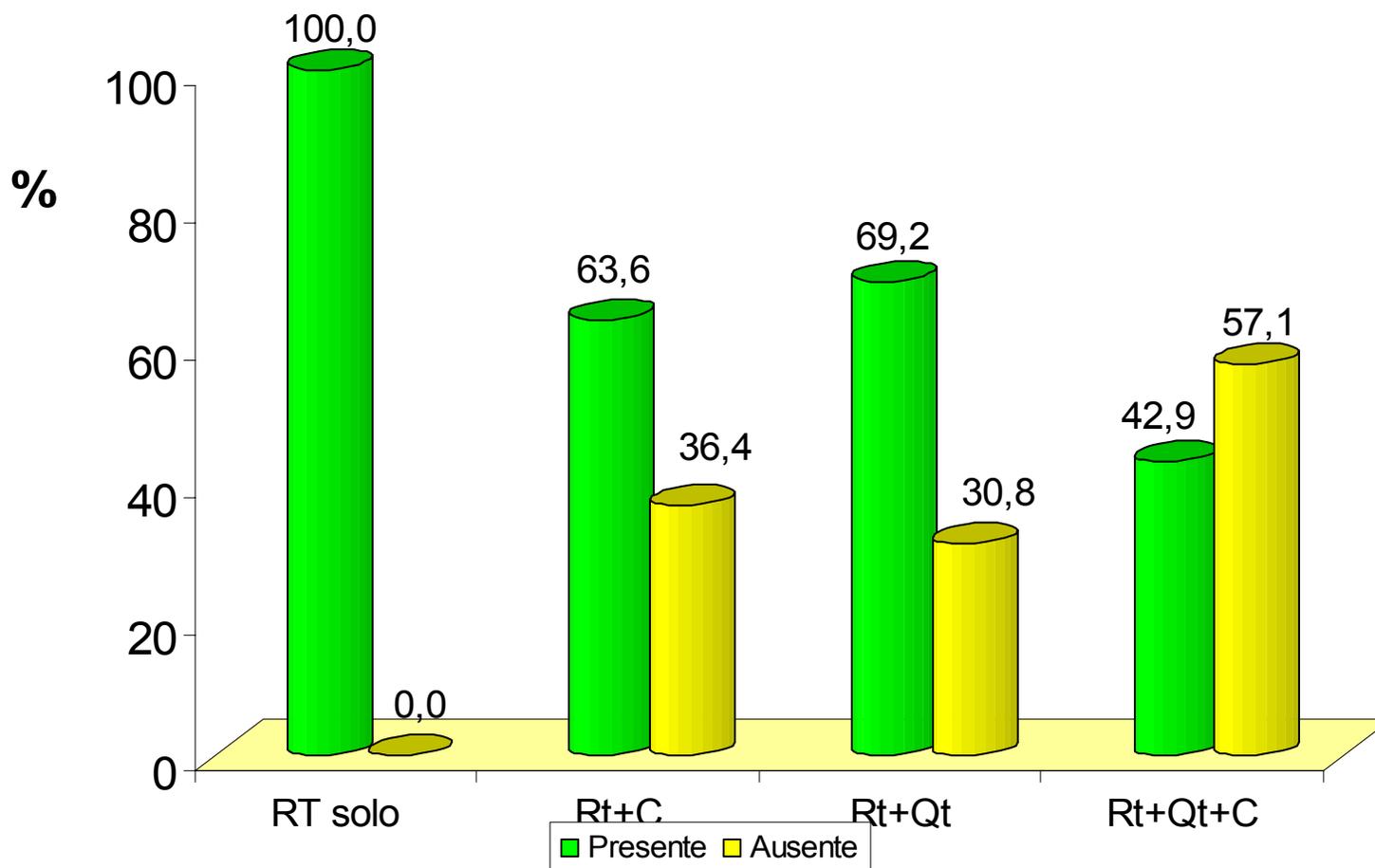
Fuente: Tabla 18

Gráfico 15. Relación entre el tiempo de evolución del tumor cervical y la alteración tiroidea en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



Fuente: Tabla 20

Gráfico 16. Relación entre la alteración tiroidea y el tipo de tratamiento administrado a los niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello. Hospitales William Soler y Juan M. Márquez. 1990-2000.



Fuente: Tabla 21

ANEXO 3.

MODELO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN A PACIENTES SOBREVIVIENTES DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON RADIOTERAPIA.

Nombre y Apellidos _____ H. Clínica _____

Edad _____ Sexo _____

Fecha de Nacimiento: _____

Edad Diagnóstico _____ Radioterapia _____

APF _____

APP _____

Síntomas actuales _____

Tipo Histológico del Tumor irradiado _____

Tratamiento recibido:

Radioterapia sola _____

Radioterapia y Cirugía _____

Radioterapia y QT _____

RT, Cirugía y QT _____

US del tiroides (Aspecto ecográfico glándula) _____

Radiografía de Tórax AP _____

Radioisótopo usado _____

Dosis total irradiación (cGy) _____

Tiempo de irradiación _____

Tiempo de Remisión Completa _____

Niveles de TSH en Sangre _____

Niveles de Tiroxina (T4) _____

Niveles de Triyodotironina (T3) _____

Análisis de laboratorio:

Hemograma _____

Eritrosedimentación _____

Estudios de Función Hepática _____

Estudios de Función Renal _____

Glicemia _____

Determinación de albúmina _____

Proteínas Totales _____

Resultado de la BAAF de la glándula tiroides o del ganglio cervical

Examen físico

Valoración nutricional(en percentiles):

Peso(Kg)_____

Talla (cm.)_____

Desnutrido: _____

Delgado: _____

Normopeso: _____

Sobrepeso: _____

Obeso: _____

Retardo puberal (según estadios de Tanner):

Grado I: _____

Grado II: _____

Grado III: _____

Grado IV: _____

Grado V: _____

Aspecto de la Facies _____

Caracteres del cabello _____

Coloración de piel y mucosas _____

Características y textura de la piel _____

Examen Físico de Cuello _____

SI NO

Aumento de Volumen Tiroides: _____

Cambios de Consistencia _____

Dilatación del paquete vascular del cuello: _____

Hospital Pediátrico Docente “William Soler”

Servicio de Oncopediatría

Consentimiento Informado

Título del estudio: Efectos tardíos de la radioterapia sobre la glándula tiroides en niños sobrevivientes de tumores malignos de cabeza y cuello.

Los que suscribimos:

_____ padre; y

_____ madre

del (la) niño (a) _____

Hemos recibido toda la información correspondiente al estudio sobre efectos tardíos de la radioterapia sobre la glándula tiroides que se realizará en busca de alteraciones funcionales y/o estructurales de esta glándula.

Que el colectivo médico de este servicio ha tenido a bien explicarnos todos los estudios a realizar:

- a) Extracciones sanguíneas para la:
determinación de hormonas tiroideas (T3 y T4L)
determinación de hormona estimulante del tiroidea (TSH)

- b) Estudios de imágenes que incluyen:

radiografía de tórax y región cervical

ultrasonido de cuello y especialmente de la glándula tiroides

- c) Estudio citológico del tumor cervical actual y secuelas posibles del proceder (BAAF)

Hemos recibido información adicional sobre las posibles alteraciones funcionales a encontrar en la investigación (hipotiroidismo clínico y subclínico), de las posibles alteraciones estructurales como lesiones benignas, lesiones malignas, atrofia glandular y fibrosis,

Se nos ha informado que el presente estudio a emplear en nuestro hijo(a) sigue las líneas éticas y que es para el desarrollo en general de la especialidad.

Objetivos: Se nos han explicado los objetivos definidos del estudio y los fines que se persiguen en llevarlo a cabo de forma completa.

Que la intención de la investigación es lograr la detección temprana de alteraciones de la glándula tiroides que se pueden presentar después de haber recibido tratamiento con radioterapia y la conducta a seguir en cada caso en particular.

Que de tratarse de una alteración funcional de la glándula se pondrá tratamiento sustitutivo de la hormona tiroidea deficiente.

Que de tratarse de una alteración estructural podría realizársele cirugía en caso de un tumor de la glándula la cual podría ser tiroidectomía total o parcial; y de tratarse de una atrofia también recibiría tratamiento hormonal sustitutivo para lograr que nuestro niño(a) vuelva a la normalidad.

Que los objetivos del tratamiento no son con intención paliativa; pero si a pesar de todo lo cumplimentado en el tratamiento, nuestro hijo(a) progresara en su

enfermedad y no mejorara con el tratamiento impuesto, contaremos con el apoyo y la atención en el servicio de un equipo multidisciplinario para la orientación terapéutica en cada caso (médica, psicológica y afectiva).

Riesgos e inconvenientes: Se nos ha informado que a nuestro niño(a) se le realizará extracciones sanguíneas para la determinación de hormonas con los riesgos inherentes:

- Dolor en el sitio de la puntura
- Hematoma local
- Sepsis del sitio de puntura

Que en caso de que se le realice la biopsia por punción con aguja fina (BAAF) podría presentarse:

- Dolor local del área puncionada
- Sangramiento local
- Formación de hematoma cervical
- Formación de hematoma abscedado
- Siembra de tejido tumoral en el trayecto de la aguja
- Peligro de sangramiento activo por lesión vascular

Que el uso del ultrasonido acarrea poca o ninguna molestia y tiene gran ventaja para localizar el tumor en caso de estar dentro del parénquima de la glándula tiroides, permite ver el tamaño, consistencia, vascularización del tumor y/o de toda la glándula tiroides, así como su relación con otros órganos cervicales.

De producirse alguno de los efectos indeseables antes mencionados, el personal que atendía a nuestro paciente está debidamente calificado para aplicarle las medidas previamente establecidas con el fin de evitar dichos efectos desagradables o hacer que las complicaciones y/o secuelas de la cirugía de la glándula tiroides sea ablativa o conservadora. Se nos explicará debidamente por la cirujana pediatra y el resto del equipo que atiende estos casos, todo lo relacionado con la cirugía una vez llegado el momento del acto quirúrgico.

Que el endocrinólogo del equipo nos explicaría el tratamiento hormonal que requiere nuestro paciente en dependencia de conservar o no la glándula, lo cual será evaluado de forma independiente en cada caso en particular.

Seguimiento: Que nuestro paciente será sometido a un estricto régimen de seguimiento de por vida, el cual no debe ser abandonado aún cuando nuestro paciente llegue a la adultez, por el peligro de la aparición de otros efectos tardíos indeseables, dentro de los cuales están los segundos tumores malignos que ocurren a largo plazo y ensombrecen el pronóstico en estos casos.

Deberes:

1. Cumplir con todas las orientaciones dadas por el colectivo.
2. Cumplir con el reglamento del servicio (reglamento hospitalario) durante el estudio.
3. Informar al especialista en MGI sobre la nueva condición de nuestro enfermo.

4. Informar en todo momento al personal médico y paramédico que atiende a nuestro paciente sobre la aparición de nuevas complicaciones y efectos adversos durante la investigación y después de la misma.
5. Consultar nuestras dudas sobre la enfermedad y el tratamiento de forma oportuna.
6. Salvaguardar la ética de la relación médico - paciente que hemos establecido con este colectivo basado en los principios éticos de nuestro sistema socioeconómico.
7. Brindar a nuestro enfermo de forma abnegada y sostenida, comprensión, apoyo psíquico, espiritualidad y amor, para facilitar las buenas prácticas clínicas que ejercen el personal médico y paramédico.

Derechos:

1. En todo momento podemos preguntar por los pormenores de la investigación y decidir sobre la base de la información brindada si nuestro paciente será tratado o no.
2. Podemos negarnos a aceptar el tratamiento que se brinda a nuestro enfermo aún cuando conozcamos y seamos conscientes del beneficio que sobre el control de la enfermedad trae aparejado el mismo.
3. El abandono del tratamiento en cualquier fase del desarrollo del mismo, sin tener que dar explicaciones, no dañará nuestras relaciones con el personal médico ni paramédico, ni afectará los cuidados posteriores que deba recibir nuestro enfermo.
4. Cuando nuestra decisión sea la negativa a cualquier proceder terapéutico a pesar de la información brindada, no se romperán las relaciones de cordialidad, comprensión, camaradería y educación formal, con todo el personal del instituto.

5. Reclamar ante cualquier negligencia con nuestro paciente de forma cordial y de acuerdo con los parámetros establecidos.
6. Exigir un buen manejo de la información de forma completa y adecuada sobre la evolución de nuestro enfermo y el cumplimiento del tratamiento.

Confidencialidad: Se nos explicó que la información referente a nuestro enfermo, aún cuando pueda ser evaluada por otros especialistas, investigadores, autoridades hospitalarias competentes, las instituciones reguladoras estatales o quienes estas designen, no se hará pública en ningún caso.

Como hemos tenido tiempo para considerar la propuesta del tratamiento y hemos analizado la información proporcionada por los facultativos aquí presentes, damos nuestro consentimiento a la realización de la investigación. Y para que así conste y por nuestra libre voluntad, firmamos el presente consentimiento junto con los médicos que nos han dado las debidas explicaciones.

HISTORIA CLÍNICA

**CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA
INVESTIGACIÓN EFECTOS TARDÍOS DE LA
RADIOTERAPIA EN NIÑOS SOBREVIVIENTES
DE TUMORES MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO**

- Padre(s) de un paciente menor de edad.

Diagnóstico: _____

Etapa clínica

Paciente: _____ CI / / / / / / / / / / / /

COMPLETE LAS CASILLAS CORRESPONDIENTES A CONTINUACIÓN	
<p>A. Permiso otorgado por el padre de un paciente menor de edad.</p> <p>He leído la explicación relacionada con este estudio y he tenido la oportunidad de comentarla y hacer preguntas. Por este medio otorgo mi permiso para que mi hijo(a) participe en la investigación.</p> <p>_____</p> <p>Firma del padre Fecha</p>	<p>B. Permiso otorgado por la madre de un paciente menor de edad.</p> <p>He leído la explicación relacionada con este estudio y he tenido la oportunidad de comentarla y hacer preguntas. Por este medio otorgo mi permiso para que mi hijo(a) participe en la investigación.</p> <p>_____</p> <p>Firma de la madre Fecha</p>
<p>C. Permiso otorgado por el tutor de un paciente menor de edad.</p> <p>He leído la explicación relacionada con este estudio y he tenido la oportunidad de</p>	

comentarla y hacer preguntas. Por este medio otorgo mi permiso para que el menor tutorado a mi cargo participe en la investigación.

Firma del Tutor legal

Fecha

D. Asentimiento verbal de un paciente menor de edad (si corresponde).

Se le explicó a nuestro hijo la información contenida en el presente documento y está de acuerdo en comenzar el tratamiento.

Firma del (los) padres o del Tutor legal

Fecha

E. Asentimiento del personal médico a padres y/o tutores.

Hemos explicado toda la información contenida en el presente documento y todos los presentes están de acuerdo en comenzar el tratamiento.

Firma de los médicos participantes en el consentimiento

Fecha

PUBLICACIONES DEL AUTOR Y PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

PUBLICACIONES

1. Verdecia C, Portugués A. Carcinoma Diferenciado de tiroides después de irradiación: a propósito de un caso. Rev Cubana Pediatr. 2007; 79:1-4. ISSN 1545-5009.
2. Verdecia C, Portugués A. Functional and morphological alterations of the gland thyroid in patient with head tumors and neck treated with radiotherapy and chemotherapy. Pediatr Blood Cancer.2005; 45:556-7. ISSN 1545-5009
3. Verdecia C, Portugués A, Longchong M. Alteraciones de la glándula tiroides postirradiación. Rev Cubana Pediatr. 2009; 81(1) ISSN 0034-7531.

EVENTOS

1. Consenso realizado en el I Taller Nacional sobre Enfermedades del Tiroides, 22-24 abril 2004. Hospital Docente “Manuel Fajardo”.C. Habana.
2. 37th Congreso Internacional de la Sociedad Pediátrica de Oncología (SIOP) con el trabajo “Alteraciones Funcionales y Estructurales de la Glándula Tiroides en niños sobrevivientes de tumores de cabeza y cuello tratados con radioterapia y quimioterapia” (reporte parcial) 22 -9- 2005, Vancouver. Canadá.
3. XXVI Congreso Nacional de Pediatría en nov de 2008 con el tema: “Avances recientes en cirugía oncológica incluyendo la del tiroides” (mesa redonda) 13-11-2008, Palacio de las Convenciones. C. Habana.

4. IV Simposio Internacional de Terapia Intensiva Neonatal y Pediátrica con el tema libre sobre afecciones Tiroideas Pediátricas. Del 11-14 Noviembre de 2008, Palacio de las Convenciones. C. Habana.

5. VI Congreso de Hematología 2009 donde presentó trabajo sobre el “Comportamiento de la supervivencia del Linfoma no Hodgkin en el servicio de Oncocirugía en un periodo de 10 años en el Hospital Pediátrico William Soler” incluyendo un caso de Linfoma de la glándula tiroides. Mayo 18 al 22 de 2009 . Palacio de las Convenciones, C Habana.

6. XXII Congreso Latinoamericano de Oncología Pediátrica (SLAOP) y I encuentro Latinoamericano de equipos multiprofesionales de Ontología Pediátrica. Conferencia “Efectos Tardíos de la radioterapia sobre la glándula tiroides en niños con tumores malignos de cabeza y cuello”, los días 4 y 5 de Octubre del 2009, en el IEP/Hospital Sirio Libanés. San Pablo, Brasil, 2009.

7. Taller Latinoamericano sobre Control del Cáncer en el Niño (7 de Octubre de 2009) SIOP. “Efectos tardíos ,situación en Latinoamérica. Hotel Transamérica,, sala: Buenos Aires. Sao Paulo, Brasil 2009.