



UNIVERSIDAD DE CHILE

TESIS

EFFECTOS SECUNDARIOS A CORTO Y MEDIANO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ^{131}I EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.

AUTOR: DRA. GABRIELA PAILLAHUEQUE VELÁSQUEZ

Residente de 3º año de Medicina Nuclear
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Servicio de Medicina Nuclear, Departamento de Medicina

TUTOR DE TESIS: DR. PATRICIO GONZALEZ ESPINOZA

Oda al átomo

(fragmento)

Pequeñísima
estrella,
parecías
para siempre
enterrada
en el metal: oculto,
tu diabólico
fuego.
Un día
golpearon
en la puerta
minúscula:
era el hombre.
Con una
descarga
te desencadenaron,
viste el mundo,
saliste
por el día,
recorriste
ciudades,
tu gran fulgor llegaba
a iluminar las vidas,
eras
una fruta terrible,
de eléctrica hermosura,
venías
a apresurar las llamas
del estío...

Pablo Neruda

AGRADECIMIENTOS

Es momento de finalizar el período de residente de Medicina Nuclear agradeciendo en primer lugar a mis docentes Dr. Patricio González y Dra. Teresa Massardo, por sus enseñanzas, consejos, dedicación y tiempo entregado a mi formación como especialista; sin lugar a dudas, todo lo transmitido lo llevaré como una preciada herramienta que acompañará toda mi vida profesional.

Así mismo, agradecer al excelente equipo de trabajo que me acompañó durante estos tres años, quienes hicieron de mi estancia formativa una gran experiencia; en particular a los Tecnólogos, Técnicos y Secretarías del Servicio de Medicina Nuclear, y en forma especial a mis compañeros de beca, con los cuales compartí gratas experiencias.

Además, agradecer a las Instituciones que me acogieron durante este período, al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios, Clínica Santa María y al Hospital Sant Pau de Barcelona, así como a sus respectivos equipos de salud.

Destacar a mi familia, quienes con su apoyo y compañía incondicional, han estado presentes en los momentos más importantes de mi vida y en especial durante estos últimos tres años, en donde se convirtieron en mi principal soporte: a mi madre Marly, hermanos Andrea y David, a Erwin y Marcelo, siempre les estaré profundamente agradecida. También agradecer a mi padre Leandro, quien me guió a este camino y hoy me acompaña en el corazón.

Dr. Gabriela Paillahueque Velásquez
Médico Cirujano
Residente de Medicina Nuclear

ÍNDICE

Portada	1
Frase inicial	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	6
Introducción	7
Objetivos Principal y objetivos secundarios.	8
Marco teórico	
- Epidemiología, factores de riesgo y factores pronósticos	9
- Sospecha clínica, diagnóstico y estadificación preoperatoria	10
- Tratamiento	
o Cirugía y estadificación post quirúrgica	12
o Terapia con yodo radiactivo	
a) Bases físicas y biológicas	16
b) Dosimetría	19
c) Objetivos del tratamiento	19
d) Indicaciones	20
e) Contraindicaciones	21
f) Preparación del paciente	21
g) Administración y aislamiento radiactivo	22
h) Exploración sistémica post terapia	23
i) Efectos secundarios	23
- Seguimiento	26
Materiales y método	
- Ingreso al estudio	27
- Instrumentación	28
- Análisis estadístico	29
Resultados	
- Caracterización de la muestra y actividad administrada según riesgo	30
- Efectos secundarios de la radiyodoterapia	32
a. Pacientes asintomáticos	33
b. Efectos secundarios a corto plazo	34
c. Efectos secundarios a mediano plazo	37
- Recurrencia de cáncer de tiroides	42
Discusión	43

Conclusión	47
Referencias	48
Tablas I: características de los pacientes.	51
Tablas II: Efectos secundarios a corto plazo	54
Tablas II: Efectos secundarios a mediano plazo	57
Anexos	
- Anexo 1: Transportador NIS y la organificación del yodo	60
- Anexo 2: Recomendaciones durante el aislamiento radiactivo	61
Imágenes de interés	62

RESUMEN:

EFFECTOS SECUNDARIOS A CORTO Y MEDIANO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ¹³¹I EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Su tratamiento incluye frecuentemente yodo radiactivo, el cual puede producir efectos secundarios indeseados. Actualmente existe controversia respecto a la indicación y actividad de radioyodo a administrar.

OBJETIVO:

Evaluar los efectos secundarios a corto y mediano plazo del tratamiento con ¹³¹I en pacientes con CDT y su relación con la actividad administrada; además, determinar la concordancia de las dosis indicadas localmente versus lo recomendado por la Guía ATA 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio prospectivo, que incluyó pacientes con CDT que ingresaron al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para tratamiento con radioyodoterapia posterior a tiroidectomía total. Se valoró la aparición de efectos secundarios a corto y mediano plazo a través de una encuesta, en 2 oportunidades: dentro de los 10 primeros días post radioyodo y a los 6 meses post terapia. Además, se catalogó a cada paciente según riesgo de recurrencia y se estableció la concordancia de la indicación de ¹³¹I con la Guía ATA 2015.

RESULTADOS:

Los síntomas secundarios más frecuentes a corto plazo fueron las náuseas (59 pacientes), dolor cervical (44 pacientes) y disgeusia (43 pacientes); mientras que a corto plazo fue la disgeusia (16 pacientes) xerostomía (9 pacientes) y sialoadenitis (7 pacientes). Existe una relación directamente proporcional entre la ocurrencia de efectos secundarios y la actividad administrada de yodo radiactivo. Hubo buena concordancia de riesgo de recurrencia vs indicación de ¹³¹I en los pacientes de riesgo intermedio y alto, a diferencia de los pacientes de bajo riesgo, en que se observó frecuentemente indicación de mayor actividad a la recomendada.

CONCLUSIONES:

Los efectos secundarios a la radioyodoterapia en los pacientes con CDT son frecuentes, habitualmente de corta duración y autolimitados. Existe cierta heterogeneidad en los criterios de indicación de ¹³¹I, especialmente en los casos de bajo riesgo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Su tratamiento incluye cirugía y, en muchas ocasiones, el uso de yodo radiactivo. Si bien el objetivo del ^{131}I es terapéutico, se pueden producir efectos secundarios indeseados en otros órganos.

Los efectos secundarios a la radiyodoterapia son, en su mayoría, de corta duración y autolimitados. Su frecuencia y severidad es habitualmente dependiente de la actividad de ^{131}I administrada.

Existen diversas publicaciones internacionales que describen los efectos secundarios a esta terapia; sin embargo, no existen datos locales que muestren su frecuencia en los pacientes tratados en nuestro país.

Por otro lado, existen controversias respecto a la indicación y actividad de radioyodo sugerida en estos pacientes, en búsqueda del equilibrio entre los beneficios y riesgos de la terapia. Es así como la última guía publicada por la American Thyroid Association (ATA) en el año 2015 para el manejo de cáncer de tiroides, sugiere disminuir las actividades de ^{131}I , sin reducir aparentemente sus beneficios.

El presente trabajo tiene como finalidad estudiar los efectos secundarios a la terapia con yodo radiactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y su relación con la actividad de ^{131}I administrada en un grupo de pacientes tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile; además, determinar la concordancia de las dosis indicadas localmente versus lo recomendado por la Guía ATA 2015.

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar los efectos secundarios a corto y mediano plazo de la terapia con yodo radioactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides sometidos a tiroidectomía total.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Caracterizar los pacientes incluidos en la muestra de acuerdo a edad, sexo, características de la biopsia, niveles de TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulinas, estrategia de aumento de TSH (suspensión de terapia con levotiroxina o TSH recombinante humana), actividad de ^{131}I administrada, lapso de tiempo tiroidectomía-radioyodoterapia y resultado de la exploración sistémica.
- Establecer datos locales sobre los efectos secundarios al tratamiento con ^{131}I en pacientes con cáncer de tiroides.
- Determinar la frecuencia a corto y mediano plazo de los efectos secundarios a tratamiento con yodo radioactivo por cáncer de tiroides.
- Determinar la duración de los efectos secundarios a la radioyodoterapia hasta 6 meses posterior a su administración.
- Establecer la relación que existe entre la actividad de ^{131}I administrada y la frecuencia de efectos secundarios posterior a tratamiento.
- Analizar la actividad de ^{131}I indicada por el médico tratante y su correlación con la estratificación de riesgo según las guías actuales, específicamente su concordancia con Guía ATA 2015.
- Establecer el porcentaje de recurrencia de cáncer de tiroides a 6 meses de la administración de la radioyodoterapia.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología, factores de riesgo y factores pronósticos.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que incluye el cáncer papilar y folicular, comprende sobre el 90% de todos los cánceres de tiroides. Es la neoplasia maligna endocrinológica más frecuente. En Estados Unidos, se estiman aproximadamente 53.990 nuevos casos para el año 2018¹. En Chile, según datos del estudio INCATIR, la incidencia estimada de cáncer de tiroides para el año 2011 es 7,86 casos por 100.000 personas/año². La proporción habitual entre mujeres y hombres es de aproximadamente 2.5 : 1 y la mayor parte ocurre durante la cuarta y quinta décadas de la vida. Aunque la incidencia de cáncer de tiroides está aumentando, las tasas de mortalidad (0,5 por cada 100.000 hombres y mujeres por año) no han cambiado significativamente¹.

Entre los factores de riesgo para desarrollar cáncer de tiroides, se encuentran la exposición a la radiación durante la infancia, que incluye los usos terapéuticos de la radiación, la exposición ambiental secundaria a armas atómicas (por ejemplo Nagasaki / Hiroshima, Japón) o accidentes nucleares (por ejemplo Chernobyl).

También se reconoce como factor de riesgo la historia de cáncer de tiroides en un familiar de primer grado o el antecedente familiar de un síndrome de cáncer de tiroides, como por ejemplo poliposis familiar, complejo de Carney, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 [MEN2], síndrome de Werner o síndrome de Cowden, los cuales aumentan el riesgo que un nódulo tiroideo sea maligno.

Existen alteraciones moleculares asociadas a este cáncer, siendo los principales oncogenes asociados: oncogen BRAF, oncogen RAS, traslocación del oncogen RET/PTC, PTEN y traslocación PAX8/PPAR γ , los cuales pueden determinar el comportamiento biológico del cáncer y en algunos casos la respuesta a terapias específicas³.

La edad es un factor pronóstico importante, ya que la mortalidad por cáncer de tiroides aumenta progresivamente con el avance de los años, con peor pronóstico en los pacientes sobre 45 años⁴.

El tamaño y extensión del tumor también son un factor pronóstico importante a considerar, ya que tendrán un peor pronóstico aquellos pacientes que tienen grandes tumores, con extensión extratiroidea (la cual aumenta a 5 veces el riesgo de muerte y también causa morbilidad), así como la presencia de metástasis a distancia (metástasis pulmonares: tasa de supervivencia a 10 años de 30-50%; metástasis cerebrales: media de supervivencia aproximadamente un año).

En un análisis multivariado, la positividad de la fluorodeoxiglucosa (FDG) fue el predictor más poderoso de muerte en una gran cohorte de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con captación significativa de la FDG tuvieron una supervivencia específica a la enfermedad inferior al 50% a tres años

desde el momento de la tomografía por emisión de positrones (PET)⁵. Esto puede deberse en parte a que existe una menor avidéz de yodo radiactivo en cánceres papilares desdiferenciados, los cuales presentan mayor metabolismo de la FDG.

Varios estudios han demostrado un pobre pronóstico para subtipos específicos de cánceres papilares de tiroides, incluidas las variantes de células altas, insular, columnar, *hobnail*, células de Hürhle y cáncer folicular de tiroides^{4,6,7}. Como resultado, los pacientes con estos tumores generalmente se manejan de forma más agresiva que aquellos con cáncer papilar común en la misma etapa.

Sospecha clínica, diagnóstico y estadificación preoperatoria.

El cáncer de tiroides generalmente se presenta como un nódulo tiroideo, el cual se puede manifestar como un aumento de volumen cervical percibido por el paciente, como un hallazgo durante un examen físico de rutina o de manera incidental durante un procedimiento imagenológico. Los nódulos no palpables (incidentalomas) tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables del mismo tamaño.

Una historia de crecimiento nodular rápido, con fijación a los tejidos circundantes, presencia de adenopatías cervicales ipsilaterales, ronquera de nueva aparición o parálisis de las cuerdas vocales, deben hacer sospechar que un nódulo puede ser maligno.

En aquellos pacientes que tengan un nódulo sobre 10 mm o un nódulo de menor tamaño asociado a factores de riesgo o hallazgos sugerentes de malignidad, serán candidatos a punción-aspiración con aguja fina (PAAF)³.

La PAAF es un procedimiento diagnóstico que permite estudiar el contenido de un nódulo o masa tiroídea. El sistema Bethesda se utiliza para expresar los resultados citológicos de las punciones, con el fin de lograr una mayor comprensión de los resultados y de esta forma tomar conductas apropiadas.

	Bethesda	Riesgo de malignidad	Conducta
I	No diagnóstica o insatisfactoria	1 - 4%	Repetir PAF
II	Benigno	0 - 3%	Seguimiento
III	Atipía de significado incierto o lesión folicular de significado incierto	5 - 15%	Repetir PAF / Estudio genético / Cirugía
IV	Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	15-30%	Cirugía / Estudio genético
V	Sospechoso de cáncer	60 - 75%	Cirugía
VI	Maligno	97 - 99%	Cirugía

En los casos que se decida cirugía, se debe realizar una estadificación preoperatoria, con los siguientes objetivos: definir tamaño y ubicación del tumor, multifocalidad y extensión peri-tiroidea, así como el compromiso ganglionar ipsi y contralateral, definiendo su localización.

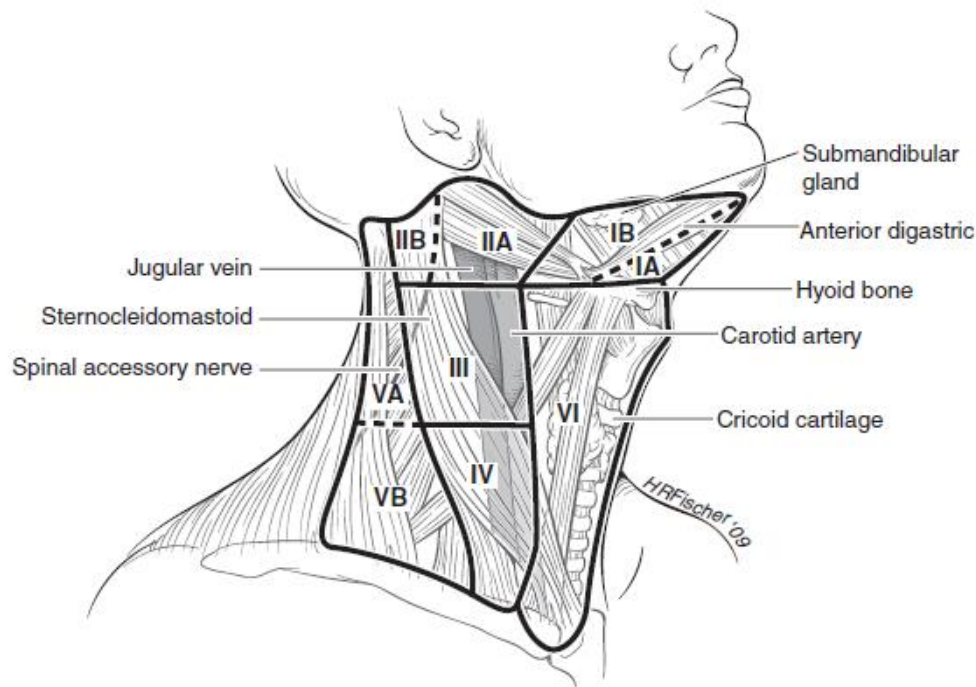


FIG. 3. Lymph node compartments separated into levels and sublevels. Level VI contains the thyroid gland, and the adjacent nodes bordered superiorly by the hyoid bone, inferiorly by the innominate (brachiocephalic) artery, and laterally on each side by the carotid sheaths. The level II, III, and IV nodes are arrayed along the jugular veins on each side, bordered anteromedially by level VI and laterally by the posterior border of the sternocleidomastoid muscle. The level III nodes are bounded superiorly by the level of the hyoid bone and inferiorly by the cricoid cartilage; levels II and IV are above and below level III, respectively. The level I node compartment includes the submental and submandibular nodes, above the hyoid bone, and anterior to the posterior edge of the submandibular gland. Finally, the level V nodes are in the posterior triangle, lateral to the lateral edge of the sternocleidomastoid muscle. Levels I, II, and V can be further subdivided as noted in the figure. The inferior extent of level VI is defined as the suprasternal notch. Many authors also include the pretracheal and paratracheal superior mediastinal lymph nodes above the level of the innominate artery (sometimes referred to as level VII) in central neck dissection (341).

Haugen B, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. January 2016, 26(1): 1-133.

Además, se debe descartar patología cervical coexistente (paratiroides, del conducto tirogloso, glándulas salivales, etc.) y definir extensión a estructuras vecinas (tráquea, esófago, columna, nervio laríngeo recurrente).

El método habitual para realizar la estadificación preoperatoria es la ecografía tiroidea. En casos de enfermedad extensa o de rápido crecimiento, en que se sospecha compromiso de tráquea, esófago o vasos cervicales, puede considerarse el uso de tomografía computada (TC) con contraste endovenoso o resonancia magnética (RM).

En los pacientes que presenten compromiso de estructuras vecinas o gran cantidad de adenopatías cervicales (especialmente si el estudio histológico muestra un carcinoma pobremente diferenciado o cáncer de células de Hürthle) puede considerarse el estudio preoperatorio con TC de Tórax o una tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-FDG, y además nasofibroscopía, broncoscopía y endoscopia digestiva alta³.

Tratamiento: Cirugía y estadificación post quirúrgica

La cirugía busca erradicar la enfermedad, entregar información para la estadificación del paciente (características histológicas del tumor, afectación ganglionar y compromiso de estructuras adyacentes), así como preparar para la ablación radiactiva y el monitoreo con tiroglobulina sérica.

El tipo de cirugía a elegir dependerá de las características del tumor y de los factores de riesgo de cada paciente³:

- Bethesda III: manejo de forma individual, según factores de riesgo epidemiológicos, ecográficos y características del paciente. Entre las opciones quirúrgicas se puede considerar tiroidectomía parcial o lobectomía.
- Bethesda IV: el riesgo de malignidad va entre un 15% a 30%. Este rango está dado por la presencia de factores que aumentan el riesgo, como son gran tamaño tumoral (mayor de 4 cm), características atípicas (por ejemplo el pleomorfismo celular), antecedentes familiares de cáncer de tiroides o antecedentes personales de exposición a la radiación; en ellos se recomienda tiroidectomía total.
- Bethesda V y VI: se sugiere tiroidectomía total en los pacientes con un tumor mayor de 1 cm, nódulos tiroideos contralaterales, presencia de metástasis regional o a distancia, historia personal de radioterapia en cabeza y cuello, o tiene antecedentes familiares de primer grado de cáncer de tiroides. La edad (mayor a 45 años) también puede ser un criterio para recomendar la tiroidectomía total, incluso con tumores menores a 1 - 1,5 cm, debido al aumento de las tasas de recurrencia en este grupo etario. En pacientes con tumores pequeños, carcinomas papilares intratiroideos (menores de 1 cm), de bajo riesgo, unifocales y sin historia de irradiación o sin evidencia clínica de metástasis linfáticas, se puede considerar la lobectomía tiroidea. Con respecto a la disección de los linfonodos regionales, se recomienda resección lateral cervical en pacientes con adenopatías cervicales confirmadas por biopsia. La

disección del compartimento en bloque se favorece por sobre la resección aislada de adenopatías³.

Con la cirugía se establece la histología del cáncer de tiroides. Clásicamente se han reconocido cuatro grandes tipos histológicos y sus frecuencias: carcinoma papilar (80%), carcinoma folicular (13%), carcinoma medular (3-4%) y carcinoma anaplásico/indiferenciado (1-2%).

El año 2017 se publicó la 4ª edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tiene cambios significativos. Las principales modificaciones se observan en las neoplasias derivadas de los folículos. En la clasificación actual se introduce un tumor del tipo *borderline*. El carcinoma papilar comprende 15 variantes, que incluye una nueva variante histológica: *hobnail variant*. Los carcinomas foliculares se subdividen en 3 grupos: mínimamente invasivo (sólo invasión de la cápsula), angioinvasivo encapsulado y ampliamente invasivo. Los tumores de células de Hürthle (adenoma/carcinoma de células de Hürthle) se clasifican como entidades separadas, ya que son diferentes de los adenomas/carcinomas foliculares en sus perfiles clínicos, patológicos y moleculares. El carcinoma anaplásico y el carcinoma de células escamosas son las dos entidades más agresivas del grupo. En general, la nueva clasificación incorpora los nuevos conocimientos sobre la patología, el comportamiento clínico y la genética de los tumores tiroideos, que son importantes para el tratamiento de los pacientes con estos tumores⁸.

TABLE 1. Modified Version of WHO Classification of Nonmedullary Thyroid Tumors

I. Epithelial Tumors

Follicular cell neoplasms
 Benign follicular tumors
 Follicular adenoma
 Hyalinizing trabecular tumor
 Hürthle cell adenoma
 Borderline follicular tumors/encapsulated or well-circumscribed follicular-patterned tumors with well-developed or equivocal nuclear features of papillary thyroid carcinoma
 FT-UMP
 WDT-UMP
 NIFTP
 Carcinoma
 Papillary carcinoma
 Follicular carcinoma
 Hürthle carcinoma
 Poorly differentiated carcinoma
 Anaplastic (undifferentiated) carcinoma
 Squamous cell carcinoma.
Other epithelial tumors
 Salivary gland-type carcinomas
 Mucoepidermoid carcinoma
 Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
 Mucinous carcinoma
 Thymic tumors
 Ectopic thymoma
 Intrathyroid epithelial thymoma/CASTLE
 Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation

II. Nonepithelial Tumors

Paraganglioma
Peripheral nerve sheath tumors
 Schwannoma
 Malignant peripheral nerve sheath tumor
Vascular tumors
 Hemangioma, lymphangioma
 Angiosarcoma
Smooth muscle tumors
 Leiomyoma
 Leiomyosarcoma
Solitary fibrous tumor
Histiocytic tumors
 Langerhans cell histiocytosis
 Rosai-Dorfman disease
 Follicular dendritic cell sarcoma
Lymphoma
Teratoma

III. Secondary Tumors

Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports* 2017, 22(4), 209-216

TABLE 2. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma

Variant	Biological Aggressiveness/Prognosis*
1. Conventional/classic	—
2. Papillary microcarcinoma	Low/more favorable
3. Encapsulated	Low/more favorable
4. Follicular	Same/similar
5. Diffuse sclerosing	High/similar
6. Tall cell	High/less favorable
7. Columnar cell	Variable/variable
8. Cribriform-morular	No definite information available
9. Hobnail	High/less favorable
10. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/fasciitis-like stroma	No definite information available
11. Solid/trabecular variant	High/variable
12. Oncocytic	No definite information available
13. Spindle cell	No definite information available
14. Clear cell variant	No definite information available
15. Warthin like variant	Same/similar

*When compared with conventional/classic papillary thyroid carcinoma.

Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports* 2017, 22(4), 209-216

La estadificación post operatoria es fundamental para el manejo del cáncer diferenciado de tiroides, ya que permite estimar el riesgo de mortalidad y recurrencia en cada paciente, determinar la indicación de la terapia con yodo radiactivo y definir el seguimiento.

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer de tiroides es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Clasificación TNM propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)(63):

- T0 : Ausencia de tumor
- TX : Tumor primario de tamaño desconocido
- T1 : Tumor de 2 cm de diámetro o menos
 - T1a Tumor ≤ 1cm
 - T1b Tumor >1 hasta ≤2cm, limitado a la tiroides
- T2 : Tumor primario de diámetro > 2 hasta 4 cm
- T3 : Tumor > 4 cm de diámetro, limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea mínima (músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos).
- T4a : Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade el tejido blando subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
- T4b : Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
- NX : No se determinó la presencia de adenopatías metastásicas en la cirugía
- N0 : Ausencia de adenopatías metastásicas
- N1a : Adenopatías metastásicas en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeas/ganglios Delfiano)
- N1b : Adenopatías metastásicas cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales (Niveles I, II, III, IV o V); o presencia de adenopatías mediastínicas
- M0 : Sin metástasis a distancia
- M1 : Presencia de metástasis a distancia
- MX : No se determinó la presencia de metástasis a distancia

*Guía clínica Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides.
Serie guías clínicas MINSAL, 2013*

Tabla 1. Estadio clínico utilizando Clasificación TNM(63)

	Sujetos < 45 años	Sujetos > 45 años
Etapa I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Etapa II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
Etapa III		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
Etapa IVA		T3, N1a, M0
		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
Etapa IVB		T2, N1b, M0
		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
Etapa IVC		T4b, cualquier N, M0
Etapa IVC		Cualquier T, cualquier N, M1

Guía clínica Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides.
Serie guías clínicas MINSAL, 2013

Sin embargo, la clasificación TNM no permite predecir la probabilidad de recurrencia en forma adecuada, por lo que se han diseñado diversas clasificaciones de riesgo de recidiva, que consideran características clínicas e histológicas. Una de ellas, es la clasificación de riesgo de recurrencia de la American Thyroid Association (ATA), que en el año 2015 publicó la última revisión, en donde se propusieron algunas modificaciones a la estratificación de riesgo previamente publicada en el año 2009.

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> No local or distant metastases; All macroscopic tumor has been resected No tumor invasion of loco-regional tissues or structures The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan No vascular invasion Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (< 0.2 cm in largest dimension)^a <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (< 4 foci) vascular invasion^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or > 5 pathologic N1 with all involved lymph nodes < 3 cm in largest dimension^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a</p>

^aProposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.

Haugen B, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. January 2016, 26(1): 1-133

Tratamiento: Terapia con yodo radiactivo.

El tejido tiroideo tiene la capacidad de captar el yodo desde la sangre gracias al transportador de yodo *Na/I symporter* (NIS), con el objeto de conseguir el sustrato necesario para sintetizar las hormonas tiroideas. Al igual que el yodo, el radioyodo (^{131}I) utiliza este transportador para ingresar a las células foliculares tiroideas y ejercer su efecto^{9,10}. Este mecanismo se explica en el Anexo 1: Transportador NIS y la organificación del yodo.

a) Bases físicas y biológicas¹¹:

La terapia con yodo radiactivo se ha utilizado desde la década de 1940. Sus ventajas incluyen: buena tolerabilidad, facilidad de aplicación, seguridad y eficacia terapéutica. Actualmente, el radioyodo está disponible como yoduro de sodio en cápsulas, solución para la administración oral y para administración endovenosa. El yodo es absorbido por las células foliculares tiroideas y su retención depende de la actividad metabólica de las células y cantidad de tejido remanente. En términos generales, aproximadamente el 30% del yodo es captado por la glándula tiroides y el 70% se excreta directamente por la orina. El isótopo radiactivo ^{131}I emite simultáneamente dos tipos de radiación: radiación beta (β^-) utilizada para el tratamiento y gamma (γ) utilizada para el diagnóstico.

Table 1. Physical properties of iodine-131 [2]

Type of radiation emitted	Energy	Percentage
Beta minus (electrons)	248 keV	2.1
	334 keV	7.4
	606 keV	89.3
	812 keV	0.7
Gamma	723 keV	1.8
	637 keV	7.3
	364 keV	81.2
	284 keV	6.1
	80 keV	2.6

Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012 Aug 28;15(2):120-3.

La vida media física (T_f) del I-131 es 8.04 días. Respecto a los organismos vivos, debe tenerse en cuenta que la vida media biológica (T_b) del yodo en la glándula tiroides normal es de aproximadamente 120 días. Por lo tanto, de acuerdo con la fórmula:

$$T_e = \frac{T_f \cdot T_b}{T_f + T_b}$$

la vida media efectiva (T_e) de yodo en el cuerpo vivo es de aproximadamente 7,6 días. La penetración de electrones en un tejido depende de la energía del electrón y la densidad del tejido, por lo que es característica para cada isótopo radiactivo. Para el ^{131}I , la penetración de electrones en el tejido blando es de aproximadamente 1 mm.

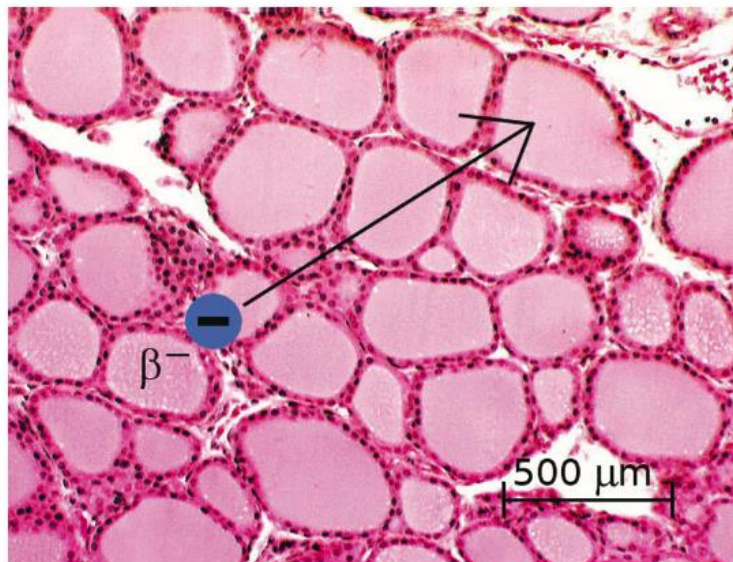


Figure 3. Penetration of the electron β^- in the thyroid [5]

Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. *Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012 Aug 28;15(2):120-3.

La transferencia lineal de energía (TLE) es una medida de energía transferida al material, a medida que una partícula ionizante viaja a través de él. La efectividad del daño biológico causado por la radiación corpuscular depende del valor de TLE. Para los electrones emitidos por ^{131}I , la TLE es aproximadamente 0.25 keV/ μm . Debido a la penetración de partículas beta en el tejido, el efecto dañino se restringe a las células tiroideas. Las células adyacentes no están expuestas a radiación significativa. La biodistribución normal de yodo incluye: glándulas salivales, estómago, intestinos, tracto urinario incluyendo la vejiga, los cuales también se pueden ver afectados por el paso del yodo radiactivo.

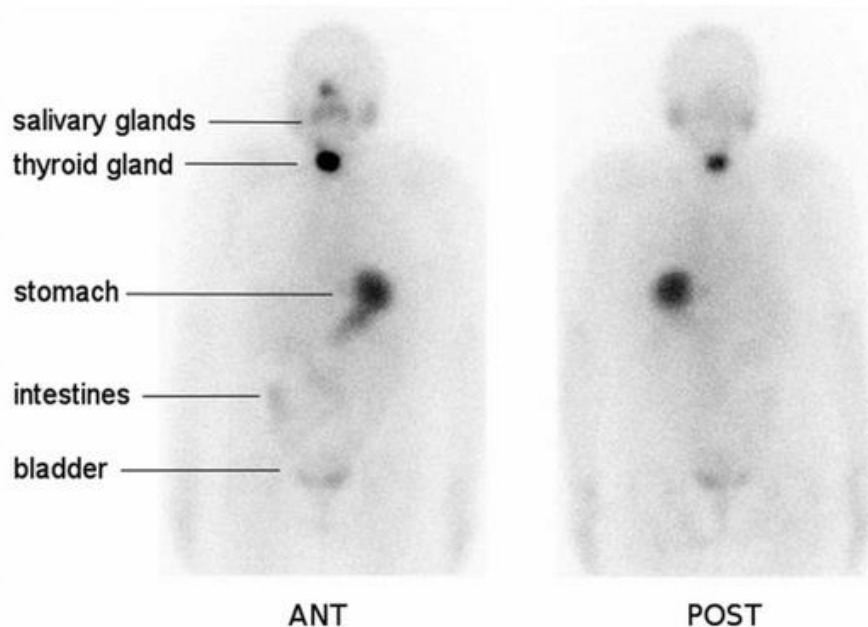


Figure 4. Physiological uptake of I-131

Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012 Aug 28;15(2):120-3.

La emisión de rayos gamma de alta energía también contribuye a la dosis en todo el cuerpo, así como a la exposición al personal de salud. La interacción de la radiación ionizante con la materia viva tiene lugar en tres fases sucesivas:

- Fase física: la radiación causa ionización o excitación de las células, que a su vez conduce a la ruptura de enlaces químicos. Como resultado, se forman radicales libres que ionizan aún más la célula, se produce un daño directo a las proteínas, el ADN y otros componentes de la célula.
- Fase química: los radicales libres y otros productos de la radiación reaccionan con los componentes celulares.
- Fase biológica: las células tienen sus propios mecanismos para controlar y reparar el ADN. La fase biológica comienza con las reacciones enzimáticas, que tienen como objetivo reparar el daño químico en la célula. Estas reacciones pueden durar segundos, días o semanas. El daño que es imposible de reparar o se repara incorrectamente causa la muerte celular.

La muerte celular generalmente es causada por la reparación incorrecta o nula del ADN. Como resultado de los cambios en la cadena de ADN, al intentar activar la mitosis, se produce la llamada muerte celular reproductiva. Además, muchas células sanas y malignas sufren apoptosis inducida por radiación. Los efectos no letales incluyen daño genético (mutaciones) y función alterada de las enzimas que normalmente no conducen a la muerte celular.

b) Dosimetría.

La dosis absorbida en sangre no debe exceder 2Gy con el objetivo de disminuir la probabilidad de mielotoxicidad¹². Teóricamente, la dosis se excede con 3,7 - 11,1 GBq de ¹³¹I; sin embargo, hay publicaciones en que no se sobrepasa el límite de 2Gy en sangre con actividades de hasta 7,4 GBq¹³.

Pacientes que reciben más de 18,5 - 22,2 GBq de dosis acumulativa, deben ser informados del aumento de riesgo y mayor probabilidad de desarrollar leucemia y tumores sólidos en el futuro.

TABLE 3
Radiation Absorbed Dose from ¹³¹I (NaI)

Organ	mGy/MBq	rad/mCi
Assuming no thyroid uptake (athyrotic)		
Bladder wall	0.610	2.3
Lower colon wall	0.043	0.16
Kidneys	0.065	0.24
Ovaries	0.042	0.16
Testes	0.037	0.14
Stomach	0.034	0.13
Assuming 55% thyroid uptake and 20-g gland (hyperthyroid)		
Thyroid	790	2.920
Bladder wall	0.290	1.1
Breast	0.091	0.34
Upper colon wall	0.058	0.21
Ovaries	0.041	0.15
Testes	0.026	0.10

Dose may vary depending on whole-body effective half-life of ¹³¹I. Data are from ICRP 53 (119).

Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. J Nucl Med. 2012 Oct;53(10):1633-51.

b) Objetivos del tratamiento⁴.

El radioyodo se administra después de la tiroidectomía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con los siguientes objetivos:

1. Ablación remanente: destruir cualquier resto de tejido tiroideo normal remanente después de la tiroidectomía total, para mejorar la especificidad de las mediciones de la tiroglobulina sérica como marcador tumoral, aumentar la especificidad del rastreo sistémico para la detección de enfermedad recurrente o metastásica al eliminar la absorción por tejido residual normal y minimizar el riesgo de desarrollo de cánceres papilares de tiroides de novo en pacientes en riesgo (por ejemplo en pacientes con antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, síndromes de predisposición genética, etc).
2. Terapia adyuvante: destinada a mejorar la supervivencia libre de enfermedad, destruyendo teóricamente la enfermedad residual sospechosa, pero no probada, especialmente en pacientes con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

3. Tratamiento de la enfermedad conocida persistente o metastásica: destinado a mejorar la supervivencia global y específica libre de enfermedad, mediante el tratamiento de la enfermedad persistente en pacientes de mayor riesgo, o que la enfermedad que no es susceptible de tratamiento quirúrgico.

c) Indicaciones⁴.

La decisión de administrar yodo radiactivo después de la tiroidectomía en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se basa en las características clínico-patológicas. Para facilitar la determinación de su uso, se han diseñado distintas clasificaciones, una de ellas es la clasificación de riesgo de recurrencia de la American Thyroid Association (ATA) que ya se mencionó previamente:

- Bajo riesgo: en estos pacientes no se recomienda administrar de manera rutinaria yodo radiactivo. Esto incluye pacientes con:
 - o Cáncer unifocal menor de 1 cm sin otras características de alto riesgo (sin metástasis a distancia, invasión vascular, extensión extratiroidea macroscópica, subtipos histológicos agresivos), incluso en presencia de metástasis ganglionares regionales de pequeño volumen (menos de cinco ganglios linfáticos que midan menos de 2 mm).
 - o Cáncer multifocal, cuando todos los focos son menores de 1 cm y no hay otras características de alto riesgo.
 - o Cáncer intratiroideo en el rango de 1 a 4 cm, sin otras características de alto riesgo.

Las características específicas del tumor y del paciente pueden justificar la ablación con yodo radiactivo en sujetos seleccionados de bajo riesgo, en ellos se recomienda actividad de 1,11 GBq de ¹³¹I.

- Riesgo intermedio: incluye a los pacientes con invasión microscópica del tejido blando peri-tiroideo, metástasis ganglionares cervicales, compromiso extratiroideo u otras características de mayor riesgo (invasión vascular, subtipos histológicos agresivos) y cuando la combinación de edad, tamaño tumoral o multifocalidad, compromiso de los ganglios linfáticos e histología predice alto riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de tiroides. En ellos se recomienda actividad sobre la indicada para ablación (1,11 GBq) hasta una actividad de 5,55 GBq de ¹³¹I.
- Alto riesgo: Se incluye principalmente a los pacientes con invasión tumoral macroscópica y/o resección incompleta del tumor con enfermedad residual macroscópica, metástasis a distancia o su sospecha por altos niveles de tiroglobulina sérica. En estos casos se utilizan actividades entre 3,7 a 7,4 GBq de radioyodo:
 - o Micrometástasis pulmonares: 3,7 - 7,4 GBq (3,7 - 5,55 GBq en pacientes \geq 70 años).
 - o Metástasis óseas: 3,7 - 7,4 GBq.

- En el seguimiento a largo plazo, niveles de tiroglobulina sérica mayor de 10 ng/ml o anticuerpos anti tiroglobulina crecientes con imágenes negativas: 3,7 - 7,4 GBq.

d) Contraindicaciones^{3, 4}.

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas para el tratamiento con yodo radiactivo. El tejido tiroideo fetal es funcional desde la 10^a - 12^a semanas y podría ser destruido por el yodo radiactivo, lo que daría lugar a cretinismo. El radioyodo sólo se debe administrar si una mujer tiene una prueba de embarazo negativa 72 horas antes de la administración del tratamiento o si la posibilidad de embarazo queda excluida por un historial de esterilización quirúrgica en la paciente. Además, se debe recomendar anticoncepción por al menos 6 a 12 meses posterior a la terapia.

Existe aumento en la actividad del transportador NIS en el tejido mamario estrogenizado, lo que resulta en la absorción del yodo radiactivo por parte de las mamas. Debido a esto, la lactancia debe suspenderse idealmente entre 6 y 8 semanas antes de la terapia con ¹³¹I para reducir la absorción de yodo radiactivo por el tejido mamario y no debe reiniciarse por ese hijo.

Las contraindicaciones relativas son depresión de la médula ósea, restricción de la función pulmonar en pacientes con metástasis pulmonares, hipofunción de glándulas salivales y presencia de síntomas o daño neurológico cuando la inflamación o edema local por radioyodoterapia en las metástasis pueda generar efectos compresivos severos.

e) Preparación del paciente^{3, 4, 12}.

La captación de yodo radiactivo por las células tiroideas depende de la estimulación adecuada de la TSH, así como de la disminución de la ingesta y exposición a yodo.

Para aumentar los niveles de TSH existen dos métodos:

- a) Suspensión de hormona tiroidea 3 o 4 semanas antes del tratamiento con yodo radiactivo para lograr una concentración sérica de TSH sobre 30 mU/L.
- b) Administración de TSH humana recombinante (rhTSH) antes de realizar el tratamiento con ¹³¹I. Con este método, el paciente continúa con su dosis habitual de T4. La rhTSH se administra por inyección intramuscular (0,9 mg) en dos días consecutivos, seguido de la administración de yodo radiactivo el día después de la segunda inyección, es decir, al tercer día.

Se debe realizar una dieta baja en yodo durante 7 a 10 días antes y 1 o 2 días después de que se administre ¹³¹I. Además, el contraste intravenoso utilizado para las tomografías computarizadas contiene una gran carga de yodo y puede interferir

con el tratamiento con yodo radioactivo; así como los medicamentos yodados o adjuntos en la siguiente tabla, los cuales se deben suspender previo a la terapia:

TABLE 1
Pharmaceuticals Blocking Radioiodine Uptake

Type of medication	Recommended time of withdrawal
Thionamide medications (e.g., propylthiouracil, methimazole carbimazole)	3 d
Multivitamins containing iodide	7–10 d
Natural or synthetic thyroid hormones	10–14 d for triiodothyronine 3–4 wk for thyroxine
Kelp, agar, carrageenan, Lugol solution	2–3 wk, depending on iodide content
Saturated solution of potassium iodide	2–3 wk
Topical iodine (e.g., surgical skin preparation)	2–3 wk
Intravenous radiographic contrast agents	
Water soluble	6–8 wk, assuming normal renal function
Lipophilic	1–6 mo
Amiodarone	3–6 mo or longer (100)

Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. J Nucl Med. 2012 Oct;53(10):1633-51.

En casos necesarios considerar diferir el inicio de radioyodo hasta demostrar niveles de yoduria < 50 mcg/24 hrs.

No se recomienda el uso de exploración sistémica diagnóstica pre-terapia, ya que el efecto de la dosis produce “stunning” del remanente tiroideo y de las metástasis a distancia. “Stunning” (atardimiento o atontamiento celular) es la reducción de la captación de radioyodo inducido por dosis diagnóstica pre terapia.

g) Administración y aislamiento radiactivo

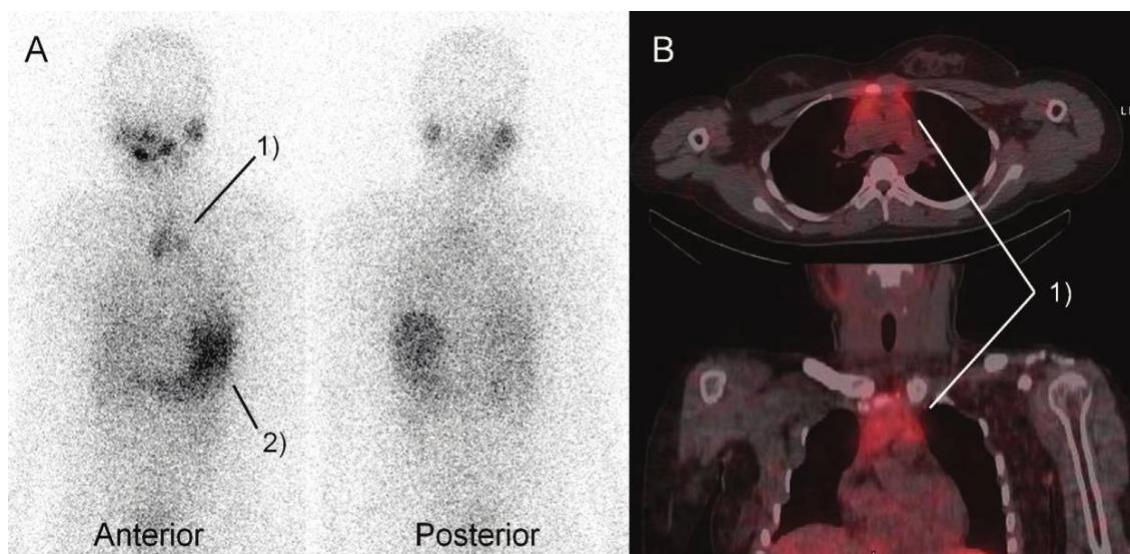
El radioyodo se puede administrar de forma oral, como yoduro de sodio, en cápsulas o solución; y en casos complejos (como pacientes portadores de gastrostomía, traqueotomía) por vía endovenosa. Debe ser efectuada por un médico cirujano calificado y poseedor de la respectiva “autorización de operador de instalaciones radiactivas de primera categoría” vigente otorgada por la Comisión Chilena de Energía Nuclear (CCHEN)³.

El aislamiento radiactivo se realiza en todos los pacientes posterior a la administración del radioyodo, por aproximadamente 7 a 10 días, hasta lograr tasa de exposición a 1 metro de 0,25 mR/hr o menor. Este aislamiento se realiza de forma ambulatoria en la mayoría de los casos, excepto en pacientes de alto riesgo, con comorbilidades importantes (cardiopatías, genopatías, edad avanzada e insuficiencia renal crónica en diálisis) o que reciban actividad sobre 1,11 GBq (30 mCi) de ¹³¹I, en los cuales se realiza aislamiento hospitalizado, en una habitación que cumpla con las medidas de radioprotección^{3, 4}. Las indicaciones específicas se detallan en el Anexo 2: Recomendaciones durante el aislamiento radiactivo.

h) Exploración sistémica post terapia.

La captación tumoral del tratamiento de yodo radiactivo se debe confirmar realizando un rastreo sistémico 2 a 8 días después de la radioyodoterapia, imagen que también será de utilidad para buscar metástasis cervicales o a distancia³.

Se utiliza una gammacámara con colimador de alta energía y alta resolución para adquirir imágenes planares de cuerpo entero AP-PA y de la región cervical AP y lateral. En casos complejos, se puede realizar SPECT/CT para mejorar la localización de los focos de captación de radioyodo identificados en las imágenes planares¹⁴.



Physiologic uptake of radioiodine in the thymus and stomach; A - planar scintigraphy, B - SPECT/CT. An arrowhead-shaped radioiodine uptake in upper mediastinum is noted in a 16 year-old female (A, 1). SPECT/CT revealed it as physiologic uptake in the thymus (B, 1). The pattern of thymic uptake is either a diffuse or a dumbbell shape, and tends to become more evident in younger patients. A saclike radioiodine uptake in left upper abdomen, which indicates physiologic radioiodine uptake in the stomach, is also noted (A, 2).

Oh J-R, Ahn B-C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2012;2(3):362-385.

i) Efectos Secundarios.

Si bien el propósito de la terapia es la destrucción del tejido tiroideo remanente, es posible provocar efectos indeseados en otros órganos. Los efectos secundarios del tratamiento con radioyodo son habitualmente dependientes de la actividad de ¹³¹I administrada y se pueden categorizar según su tiempo de aparición después de la

terapia. Es así como los podemos dividir en efectos a corto plazo (hasta 10 días después de la terapia), mediano plazo (entre 10 días hasta 1 año posterior a la terapia) y a largo plazo (1 año después de la terapia)¹⁵.

TABLE 4. EARLY SIDE EFFECTS OF I-131 THERAPY
(DAY OF THERAPY TO ~10 DAYS AFTER THERAPY)

Salivary
 Acute sialoadenitis
 Xerostomia
 Nasal
 Abnormalities in smell
 Epistaxis
 Thyroid
 Thyroiditis
 Gastroenteritis
 Ageusia
 Nausea
 Vomiting
 Stomatitis and/or ulcers

TABLE 5. INTERMEDIATE SIDE EFFECTS OF I-131 THERAPY
(~10 DAYS AFTER THERAPY TO 1 YEAR)

Salivary
 Chronic sialoadenitis
 Xerostomia
 Salivary duct obstruction
 Eye
 Xerophthalmia
 Epiphoria
 Conjunctivitis
 Vocal cords
 Recurrent laryngeal nerve injury (very rare)
 Parathyroid
 Hypoparathyroidism (very rare)
 Gastrointestinal
 Ageusia
 Abnormalities in smell
 Pulmonary
 Acute radiation pneumonitis (very rare when guidelines followed)
 Pulmonary fibrosis (very rare when guidelines followed)
 Genital
 Transient decreased ovarian or testicular function
 Hematopoietic
 Neutropenia
 Low platelet count
 Anemia

TABLE 6. LATE SIDE EFFECTS OF I-131 THERAPY
(≥1 YEAR AFTER THERAPY)

Salivary
 Chronic sialoadenitis
 Xerostomia
 Salivary duct obstruction
 Eye/nasolacrimal
 Xerophthalmia
 Epiphoria
 Conjunctivitis
 Genital
 Infertility
 Pulmonary
 Pulmonary fibrosis
 Bone marrow
 Aplasia
 Second primary malignancies

Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 Dec;19(12):1381-91.

Los efectos a corto plazo en general son bien tolerados y autolimitados:

- Las náuseas pueden ocurrir hasta en el 67% de los casos, y con bastante menor frecuencia vómitos, que se controlan con el uso de antieméticos y eventualmente corticoides. La gastritis ocurre en aproximadamente un 30% y es transitoria; para ello se puede utilizar bloqueadores de la bomba de protones¹⁵⁻¹⁷.
- En las glándulas salivales puede ocurrir sialoadenitis entre un 10% hasta 67%, que puede ocasionar xerostomía (incidencia del 2% al 55%) y con ello problemas significativos de la higiene oral, aumentando la incidencia de caries dental y candidiasis¹⁵. La obstrucción del conducto de Stenson y Warthon puede ocurrir debido a la inflamación del conducto, con fibrosis y estrechamiento, asociado saliva más espesa que produce su obstrucción; clínicamente se presenta con aumento de volumen repentino de la glándula y dolor intenso. Las recomendaciones para evitar estos efectos incluyen abundante hidratación y uso de jugo de limón / caramelos ácidos; sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de este último punto⁴. Un estudio indicó que los caramelos ácidos en realidad pueden aumentar el daño de la glándula salival cuando se administran 1 hora después de la terapia con yodo radiactivo, en comparación con su uso hasta 24 horas después de la terapia¹⁸. Otro estudio mostró que el uso temprano y las dosis múltiples de jugo de limón disminuyeron transitoriamente la exposición a la radiación de las glándulas parótidas¹⁹, por lo que el papel de los secretagogos para prevenir el daño de las glándulas salivales siguen siendo inciertos.
- Inflamación de las glándulas lacrimales que pueden resultar en xeroftalmia, obstrucción del conducto lacrimal con epífora, y conjuntivitis; lo cual puede ocurrir hasta en un 33%¹⁹.
- Cambios transitorios y autolimitados del gusto y olfato pueden ocurrir entre el 2% al 58% posterior a la terapia, siendo de inicio precoz a las 24 horas. Si bien la ageusia es transitoria, puede durar de 4 semanas a 1 año en hasta el 37% de los pacientes¹⁵.
- También puede ocurrir tiroiditis actínica del remanente o metástasis (entre 10% a 20%) dependiendo de la cantidad de tejido involucrado. Clínicamente se manifiesta con aumento de volumen y dolor cervical. Puede requerir uso de antiinflamatorios no esteroideos^{16,17}.
- Se ha descrito en menor frecuencia mucositis bucal, de fosas nasales o conjuntivas. Puede requerir uso de tratamiento tópico.

Dentro de los posibles efectos secundarios a mediano y largo plazo se encuentran^{15,16}:

- Depresión de médula ósea, que puede ocurrir con actividades superiores a 5,55 GBq de ¹³¹I y es frecuentemente transitoria.

- Sialoadenitis crónica con xerostomía, anormalidades del gusto y olfato, ocurren en 10 a 20%, más frecuentemente después de múltiples tratamientos con radioyodo.
- Neoplasia secundaria tras altas dosis acumulativas de ^{131}I han sido esporádicamente reportadas, sin embargo, su frecuencia es muy baja (menor al 1%). Periodo de latencia mayor o igual a 5 años. Más frecuentemente observado con actividad acumulada sobre 20 - 30 GBq.
- Fibrosis pulmonar actínica en menos del 1% de los pacientes con metástasis pulmonares. Afecta a los pacientes con lesiones pulmonares difusas, ávidas de yodo, que reciben múltiples tratamientos con ^{131}I en poco tiempo, que son tratados con altas actividades, o ambos.
- Alteración de la función gonadal y fertilidad, con oligospermia y disminución de la función ovárica transitoria; sin embargo, la infertilidad persistente es rara, excepto después de actividades de ^{131}I elevadas. Se sugiere congelación espermática en hombres que se esperan administraciones repetidas de radioyodoterapia.
- Xeroftalmia es raro, hasta 16%. Puede ser crónico.

Seguimiento

Una vez realizado el tratamiento quirúrgico y radioyodoterapia, el paciente debe realizar seguimiento de su patología con endocrinólogo.

En los pacientes con alto riesgo de recidiva, se debe conseguir supresión de la TSH (< 0.1 mU/L); mientras que, para los pacientes de bajo riesgo, se busca la mantención de la TSH en el límite normal bajo (0,1-0,5 mU/L).

Además, se debe realizar seguimiento periódico con tiroglobulina sérica, anticuerpos anti tiroglobulina y ecografía cervical (considerar que los anticuerpos anti tiroglobulinas disminuyen falsamente los niveles de tiroglobulina).

También se debe considerar la realización de una exploración sistémica 6 a 12 meses posterior a la radioyodoterapia, en pacientes con riesgo intermedio o alto de recidiva, la cual debe ser realizada con baja actividad de ^{131}I .

En pacientes que presenten tiroglobulinas positivas (>10ng/ml) con exploración sistémica diagnóstica negativa o ecografía tiroidea negativa, se recomienda derivar para realizar PET/CT con ^{18}F -FDG, en búsqueda de enfermedad no identificada en las imágenes. Considerar que, a mayor nivel de tiroglobulinas, mayor es la sensibilidad del PET/CT.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el cual se evaluó a los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, derivados al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para recibir radioyodoterapia. Se incluyó los pacientes adultos con esta patología que recibieron por primera vez tratamiento con ^{131}I , desde el 1 de enero hasta el 30 de junio del año 2017.

Ingreso al estudio.

Habitualmente, los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides acuden al Servicio de Medicina Nuclear derivados por el médico tratante (Endocrinólogo o Cirujano) desde nuestro Hospital y también desde otros Centros de Salud con el objetivo de recibir radioyodoterapia. Todos los pacientes ya han sido tratados quirúrgicamente previo a la derivación (tiroidectomía total).

El primer contacto con el paciente en nuestro Servicio se realiza en la consulta médica, donde se recopilan todos los antecedentes clínicos de relevancia (patologías crónicas, alergias, fármacos, fecha de última menstruación, método anticonceptivo), antecedentes de la patología actual (síntomas iniciales, fecha de diagnóstico, ecografías u otros estudios de imágenes, PAAF, biopsia de la tiroidectomía total, niveles de TSH, tiroglobulina sérica y anticuerpos anti tiroglobulina), así como información socioeconómica relevante para realizar el aislamiento radiactivo (lugar y condiciones de la vivienda, personas con las cuales vive [adultos-niños-embarazadas], ocupación, previsión, hijos y deseo de embarazo posterior a la terapia). La actividad de yodo radiactivo a administrar está indicada por el médico derivador en la mayoría de los casos; en los pacientes que no ocurre esto, nuestro equipo médico decide la actividad de ^{131}I a administrar, de acuerdo a lo planteado en la Guía ATA 2015.

En la consulta médica se procede a confirmar la indicación y ausencia de contraindicaciones de radioyodoterapia, preparar al paciente para alcanzar los niveles óptimos de TSH (suspensión de hormona tiroidea o administración de TSH recombinante humana, dieta baja en yodo y suspensión de fármacos que puedan bloquear la captación del radioyodo), explicar la terapia, forma de administración y el aislamiento radiactivo, indicar la exploración sistémica posterior a la terapia y firmar el consentimiento informado. En las pacientes en edad fértil se confirma la ausencia de embarazo según el protocolo de nuestro Servicio (2 β -HCG negativas: una previo a la solicitud de dosis y otra máximo 48-72 horas antes de la administración de la terapia) y se informa que deben continuar con método anticonceptivo entre 6 a 12 meses posterior a la terapia.

Cabe destacar que a todos los pacientes se les explica en que consiste la radiyodoterapia, el objetivo del tratamiento y en términos generales el mecanismo de acción del ^{131}I y sus vías de eliminación; todo ello con el fin de facilitar la comprensión de las medidas indicadas durante el aislamiento radiactivo y su importancia en relación a evitar la aparición de posibles efectos secundarios. Se enfatiza en la hidratación abundante y mayor frecuencia miccional, así como el consumo de alimentos ácidos (incluidos caramelos ácidos) y altos en fibra, todo ello principalmente los primeros días posterior a la terapia.

Desde fines de diciembre del año 2016 y hasta junio del año 2017, al término la consulta médica, se invitó a los pacientes a participar de este estudio observacional, explicando la metodología (descrita más adelante) y firmado el consentimiento informado específico para ello.

El estudio contó con la aprobación por el Comité de Ética del Hospital.

Proyecto aprobado por la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (OAIC) número 835/16.

Instrumentación

Se elaboró una encuesta con los síntomas secundarios más frecuentes a la terapia con radioyodo según la literatura, la cual fue aplicada por un médico residente de medicina nuclear a los pacientes que accedieran a participar del estudio.

La encuesta incluyó 15 síntomas, los cuales fueron consultados dirigidamente a cada paciente con un lenguaje claro y acorde al nivel sociocultural. Según la respuesta del entrevistado, el médico debía marcar “sí” o “no” de acuerdo a la presencia o ausencia del síntoma consultado. Adicionalmente, se incluyó un casillero rotulado como “otro” para dar espacio a síntomas no mencionados en la lista.

Encuesta: síntomas secundarios a tratamiento con ¹³¹I

Síntoma	Si	No
Dolor cervical		
Aumento de volumen cervical		
Disfonía		
Sialoadenitis		
Xerostomía		
Disgeusia		
Estomatitis/úlceras		
Dolor lingual		
Edema de mucosa oral		
Náuseas		
Vómitos		
Epigastralgia/gastritis		
Alteración del olfato		
Epistaxis		
Irritación ocular		
Otro (mencionar cuál)		

La encuesta se realizó en dos oportunidades posterior a la terapia: la primera evaluación se hizo de forma presencial el día de la exploración sistémica (habitualmente 4 a 7 días posterior a la terapia) y la segunda evaluación se realizó vía telefónica 6 meses posterior a la administración del radioyodo. En esta última, se consultó dirigidamente por síntomas de aparición temprana (hasta 10 días posterior a la terapia, con el fin de complementar la primera evaluación), así como por los síntomas de aparición posterior (entre 10 días a 6 meses post radioyodo). También se preguntó por los controles y posible recurrencia.

Se obtuvo, de la consulta médica y ficha clínica, los datos relevantes de los pacientes: edad, sexo, características de la biopsia, estrategia de aumento de TSH (suspensión hormona tiroidea o TSH recombinante humana), niveles de TSH, tiroglobulina sérica y anticuerpos anti tiroglobulinas, actividad de ¹³¹I administrada, lapso de tiempo tiroidectomía-radioyodoterapia y el resultado de la exploración sistémica.

Análisis estadístico

Se utilizó el software GraphPad Prism 7. Se organizaron los datos en tabla de contingencia y se aplicó el test exacto de Fisher para comparar los grupos. El valor “p” considerado estadísticamente significativo fue < 0,05.

RESULTADOS

Caracterización de la muestra y actividad de ¹³¹I administrada según riesgo

Entre el 1 de enero y el 30 de junio del año 2017, se administró radioyodoterapia a 141 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; de ellos, 131 individuos cumplieron con los criterios iniciales de inclusión: edad mayor de 18 años, sin administraciones previas de ¹³¹I y consentimiento informado del estudio firmado.

De los 9 pacientes excluidos, 8 de ellos habían recibido radioyodoterapia en una o más ocasiones previas y 1 individuo rechazó participar del estudio.

En todos los pacientes inicialmente incluidos se aplicó la primera encuesta (al momento de realizar la exploración sistémica); sin embargo, en sólo 113 de ellos se logró aplicar la segunda encuesta a los 6 meses posterior a la terapia (18 sujetos no fueron ubicables por vía telefónica, por cambio de número, no contestar o no encontrarse en el domicilio en caso de teléfono fijo. En todos los casos se intentó en 2 o más ocasiones).

De acuerdo con lo anteriormente señalado, se incluyó finalmente en este análisis a 113 pacientes, debido a que no se contó con toda la información sobre los efectos secundarios en los 18 pacientes restantes.

De los 113 pacientes analizados, 99 pacientes (88%) eran mujeres y 14 (12%) eran hombres. El promedio de edad fue 44,7 años (rango 18 a 76 años) y el 50% de ellos tenía 45 años o más.

Los resultados de la biopsia obtenida en la tiroidectomía total demostraron que en 109 (94%) pacientes el tipo histológico fue el carcinoma papilar de tiroides (variedad clásica y/o folicular) y en 4 (6%) carcinoma folicular. Con respecto al tamaño del tumor, en 102 (90%) pacientes el tamaño fue menor de 4 cm y en 11 (10%) casos fue igual o mayor a 4 cm. Hubo compromiso de tejido peri tiroideo en 59 (52%) de las biopsias e invasión vascular en 43 (38%) casos. Existió compromiso ganglionar en 49 (43%) pacientes. Ninguno de los sujetos incluidos en la muestra presentaba metástasis a distancia al momento de la derivación a radioyodoterapia.

Se contó con los niveles de tiroglobulina sérica pre terapia en 93 pacientes. En 12 de ellos, los niveles fueron ≥ 10 ng/mL. De los 81 pacientes con niveles de tiroglobulina inferior a 10 ng/mL, 25 de ellos tenía anticuerpos anti tiroglobulina positivos (según laboratorio).

En todos los pacientes, la actividad de ¹³¹I estaba indicada previamente por el médico tratante (Endocrinólogo o Cirujano); sin embargo, en la hoja de derivación no se especificaba la estratificación de riesgo asociada a la indicación.

Las actividades indicadas fueron las siguientes:

Tabla 1

Actividad de ¹³¹ I	Nº de pacientes
1,11 GBq (30 mCi)	30
1,85 GBq (50 mCi)	15
2,96 GBq (80 mCi)	1
3,7 GBq (100 mCi)	35
4,995 GBq (135 mCi)	1
5,55 GBq (150 mCi)	31

Se distribuyó a los pacientes en 2 grupos según la actividad de ¹³¹I recibida, para realizar posteriormente el análisis de los efectos secundarios:

Tabla 2

Actividad ¹³¹ I	Nº de pacientes
< 3,7 GBq (<100 mCi)	46
≥ 3,7 GBq (≥100mCi)	67

Para estudiar la actividad de ¹³¹I indicada por los diferentes médicos derivadores, se realizó estratificación de riesgo de acuerdo con la Guía ATA 2015 con los antecedentes clínico-patológicos obtenidos de cada paciente, y se estableció la concordancia existente entre la estratificación de riesgo y la actividad indicada.

Tabla 3

Riesgo de Recurrencia	Nº de pacientes	Actividad según ATA	Actividad promedio indicada	Concordancia	Nº de pacientes
Bajo	30	1,11 GBq (30 mCi)	2,22 GBq (60 mCi)	Concordante	14
				No concordante	16
Intermedio	60	1,11 - 5,55 GBq (30-150 mCi)	3,145 GBq (85 mCi)	Concordante	60
				No concordante	0
Alto	23	3,7 - 7,4 GBq (100-200 mCi)	5,032 GBq (136 mCi)	Concordante	22
				No concordante	1

Según la clasificación de riesgo de recurrencia ATA 2015, se observó lo siguiente:

- Se clasificó a 30 pacientes en grupo de bajo riesgo, en ellos la actividad recomendada es de 1,11 GBq (30 mCi) de ¹³¹I (terapia ablativa); sin embargo, sólo a 14 de ellos se les indicó esta actividad, mientras que, a los 16 pacientes restantes, se les prescribió actividades mayores a las recomendadas.
- En los 60 pacientes clasificados en riesgo intermedio, la actividad promedio indicada fue 3,145 GBq (85 mCi), con un rango entre 1,11 – 5,55 GBq (30-150 mCi), lo cual es concordante con lo recomendado en la Guía ATA 2015 (terapia adyuvante).
- De los 23 pacientes clasificados de riesgo alto, en 22 de ellos se indicó entre 3,7-5,55 GBq (100-150 mCi) de ¹³¹I, promedio 5,032 GBq (136 mCi), actividad que se encuentra dentro del rango de lo recomendado por las Guías; sólo en un paciente se indicó menor actividad (1,11 GBq / 30 mCi).

Con respecto a la estrategia de aumento de los niveles de TSH previo a la terapia con yodo radiactivo, en 112 pacientes se suspendió la hormona tiroidea para alcanzar TSH \geq 30 mU/L y en sólo un paciente se utilizó TSH recombinante humana.

El lapso transcurrido entre la tiroidectomía total y la administración de la radiyodoterapia fue variable, con un tiempo promedio de 2,9 meses (rango 1 a 14 meses).

Posterior a la terapia con yodo radioactivo, se realizó en todos los pacientes una exploración sistémica, entre 4 a 7 días post tratamiento. En los 113 pacientes se observó captación del ¹³¹I en región cervical anterior. En ninguna exploración se informó captaciones sugerentes de metástasis a distancia.

Efectos secundarios de la radiyodoterapia

De los 113 pacientes incluidos en este estudio, 16 de ellos fueron asintomáticos y 97 presentaron síntomas secundarios a corto plazo y/o mediano plazo.

Gráfico 1

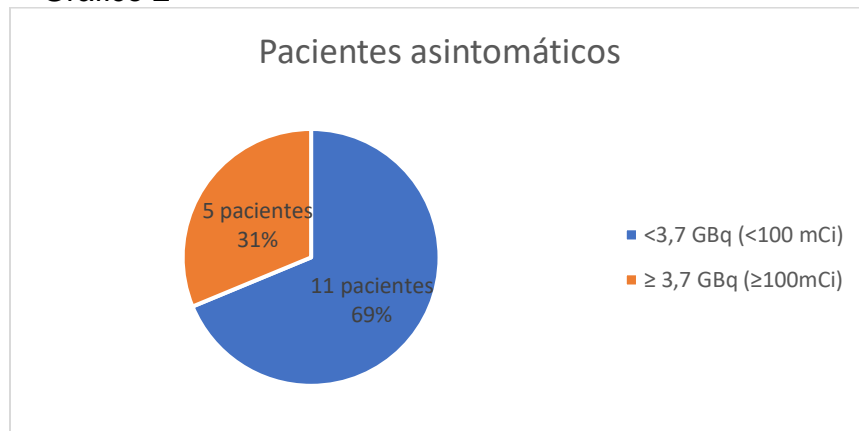


a) Pacientes asintomáticos

En los 18 pacientes asintomáticos, se observó un promedio de edad de 45 años (rango 18 - 62 años), 15 eran mujeres y 1 era hombre. Al clasificarlos según riesgo de recurrencia, 3 de ellos eran de bajo riesgo, 11 de riesgo intermedio y 1 con riesgo alto. Como estrategia de elevación de TSH, 17 de ellos suspendió la hormona tiroidea y uno de ellos recibió TSH recombinante humana.

Se les administró un promedio de actividad de 2,146 GBq (58 mCi) de ^{131}I . En la siguiente tabla se muestra la actividad administrada según grupo.

Gráfico 2

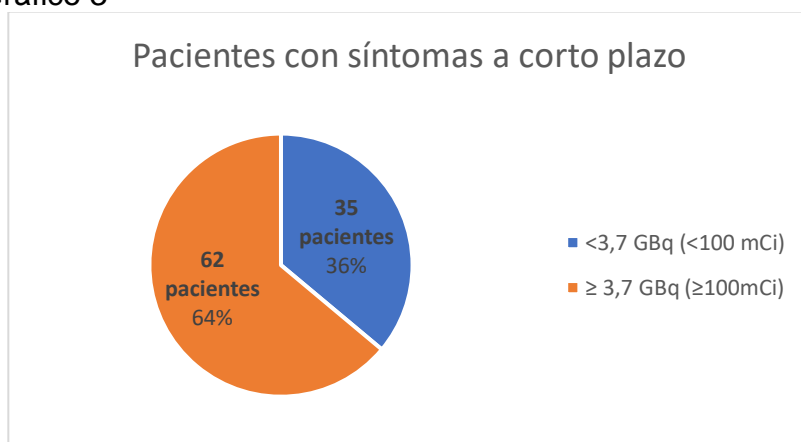


b) Efectos secundarios a corto plazo.

97 pacientes refirieron algún síntoma atribuido a la administración del ^{131}I en el periodo transcurrido desde la administración del yodo radiactivo hasta 10 días posterior a la terapia. Este grupo de pacientes tuvo un promedio de edad de 45 años (rango 18 - 76 años), 84 eran mujeres y 13 eran hombres. Al clasificarlos según riesgo de recurrencia, 24 de ellos eran de bajo riesgo, 51 de riesgo intermedio y 22 con riesgo alto. Todos suspendieron la hormona tiroidea como estrategia de elevación de TSH.

Los pacientes recibieron en promedio una actividad de 3,478 GBq (94 mCi) de ^{131}I . Se agrupó los pacientes de acuerdo con la actividad de ^{131}I recibida, observándose significativamente más efectos secundarios en el grupo que recibió $\geq 3,7$ GBq ($\geq 100\text{mCi}$) de radioyodo ($p 0,0255$).

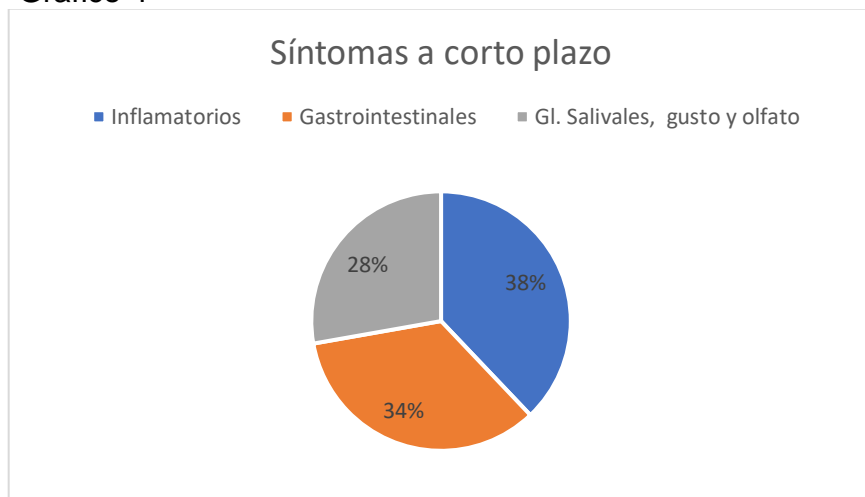
Gráfico 3



En promedio, cada paciente presentó 3 diferentes síntomas de forma paralela durante este periodo (rango 1-10) siendo mayor en los pacientes que recibieron mayor actividad: En el grupo que recibió $< 3,7$ GBq (< 100 mCi) el promedio de síntomas percibidos fue 2, mientras que los pacientes que recibieron $\geq 3,7$ GBq ($\geq 100\text{mCi}$) presentaron en promedio 4 síntomas simultáneamente.

Los síntomas se distribuyeron en tres grupos para su análisis: síntomas inflamatorios (116 pacientes), síntomas gastrointestinales (105 pacientes) y síntomas de glándulas salivales, gusto y olfato (85 pacientes).

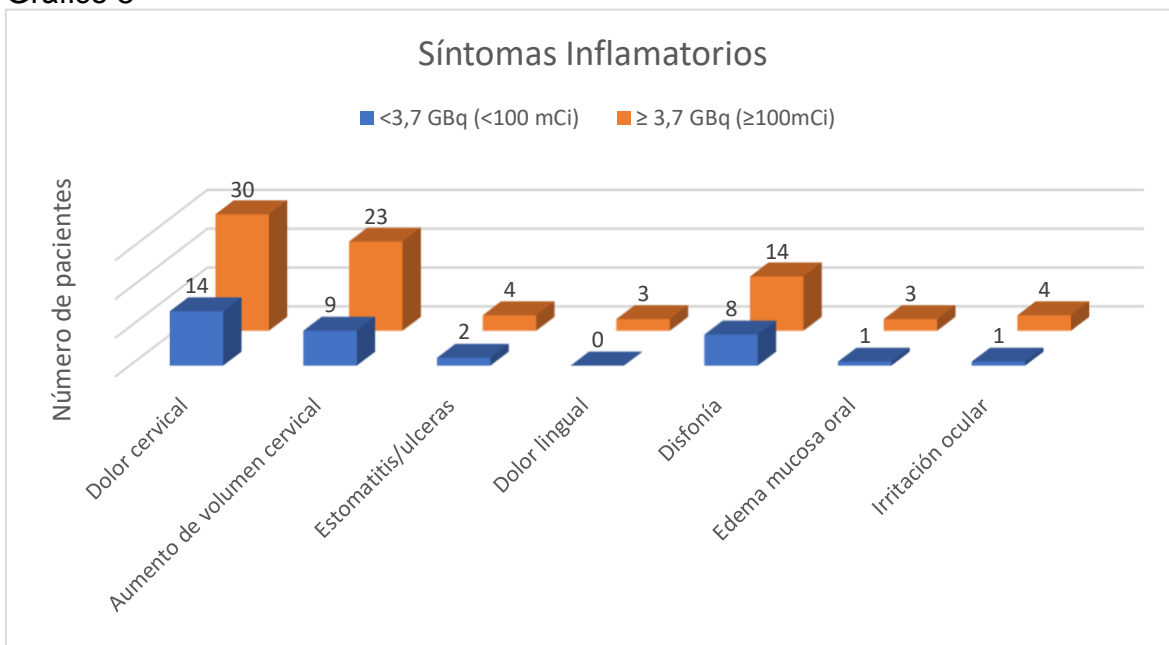
Grafico 4



4 pacientes presentaron otros síntomas, como epistaxis (1 paciente), cefalea (1 paciente), disnea (1 paciente) y mareos (1 paciente).

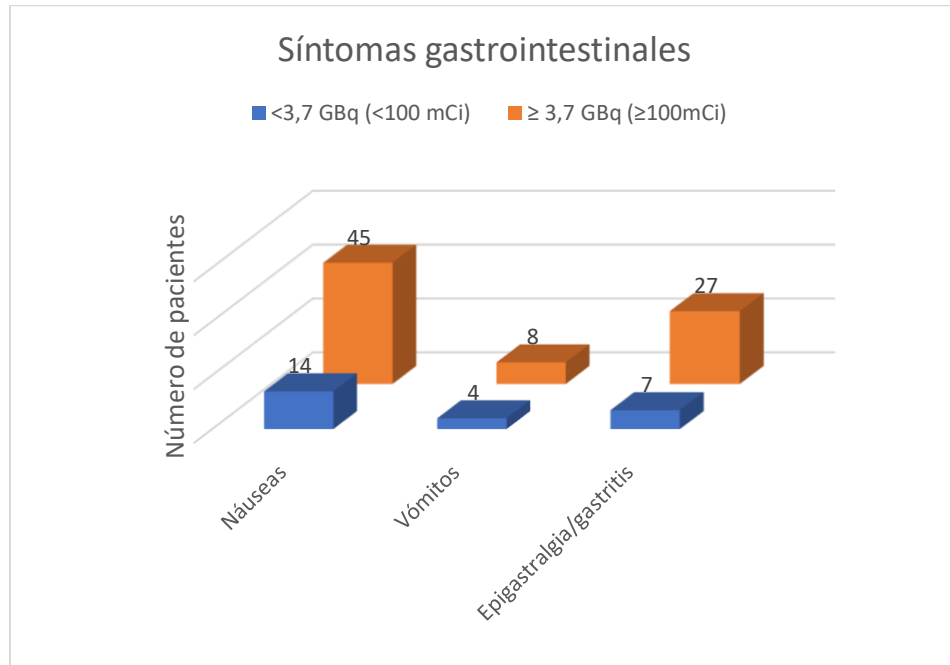
Síntomas inflamatorios: Dentro del grupo de los síntomas inflamatorios se encuentran los siguientes: dolor cervical (44 pacientes), aumento de volumen cervical (32 pacientes), estomatitis y/o úlceras (6 pacientes), dolor lingual (3 pacientes), disfonía (22 pacientes), edema de mucosa (4 pacientes) e irritación ocular (5 pacientes); los cuales se presentaron significativamente con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron $\geq 3,7$ GBq (≥ 100 mCi) de radioyodo (p 0,0042).

Gráfico 5



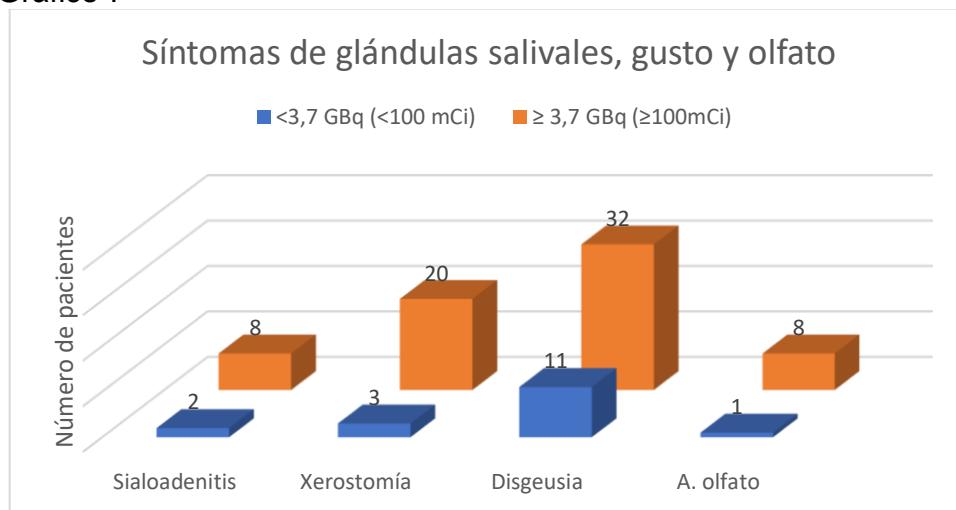
Síntomas Gastrointestinales: corresponden a las náuseas (59 pacientes), vómitos (12 pacientes) y epigastralgia/gastritis (34 pacientes). También se observó mayor frecuencia de manera significativa en los pacientes del grupo que recibieron mayor actividad de ^{131}I (p 0,0006).

Gráfico 6



Síntomas de glándulas salivales, gusto y olfato: incluyen sialoadenitis (10 pacientes), xerostomía (23 pacientes), disgeusia (43 pacientes) y alteración del olfato (9 pacientes). Al igual que los dos grupos anteriores, se presentaron en mayor frecuencia estadísticamente significativa en los individuos que recibieron $\geq 3,7$ GBq ($\geq 100\text{mCi}$) de radioyodo (p 0,0002).

Gráfico 7



De forma global, los síntomas más frecuentes a corto plazo fueron las náuseas (59 pacientes, 61%), dolor cervical (44 pacientes, 45%) y disgeusia (43 pacientes, 44%).

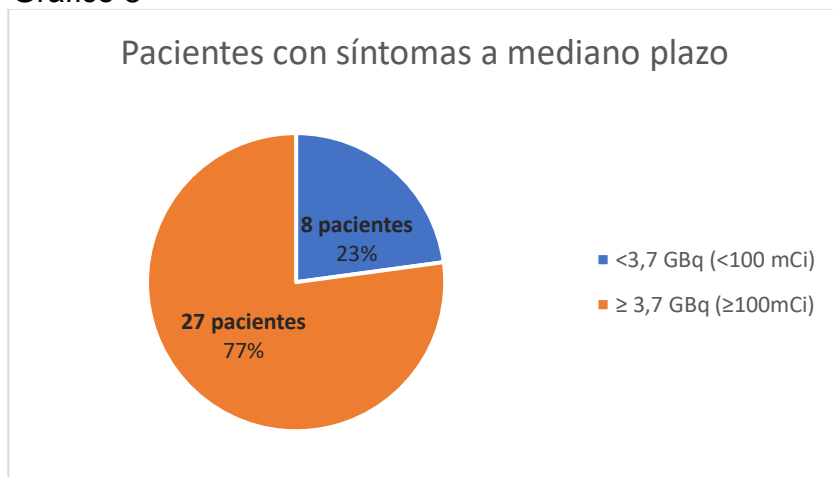
En la mayoría de los pacientes, los síntomas no sobrepasaron el periodo de 10 días (corto plazo). En 21 pacientes (19%), algunos síntomas se percibieron durante más de 10 días (tiempo máximo de duración 2 meses). Los síntomas fueron: dolor cervical (1 paciente), sialoadenitis (3 pacientes), xerostomía (6 pacientes), disgeusia (10 pacientes), alteración del olfato (3 pacientes) y disfonía (2 pacientes) (algunos pacientes presentaron varios síntomas). De los 21 pacientes, 4 recibieron < 3,7 GBq (<100 mCi) y 17 recibieron ≥ 3,7 GBq (≥100mCi) de ¹³¹I.

c) Efectos secundarios a mediano plazo.

En este periodo, comprendido entre el 10º día posterior a la administración de ¹³¹I hasta 6 meses post radioyodo, 35 pacientes refirieron algún síntoma atribuido a la administración del tratamiento. El promedio de edad de este grupo fue 45 años (rango 26 - 65 años), 32 eran mujeres y 3 eran hombres. Al clasificarlos según riesgo de recurrencia, 5 de ellos eran de bajo riesgo, 18 de riesgo intermedio y 12 con riesgo alto. Como estrategia de elevación de TSH, todos suspendieron la hormona tiroidea.

Los pacientes de este grupo recibieron un promedio de actividad de 3,959 GBq (107 mCi) de ¹³¹I. Se agrupó a los pacientes de acuerdo con la actividad de ¹³¹I recibida, observándose significativamente más efectos secundarios en el grupo que recibió ≥ 3,7 GBq (≥100mCi) de radioyodo (p 0,004).

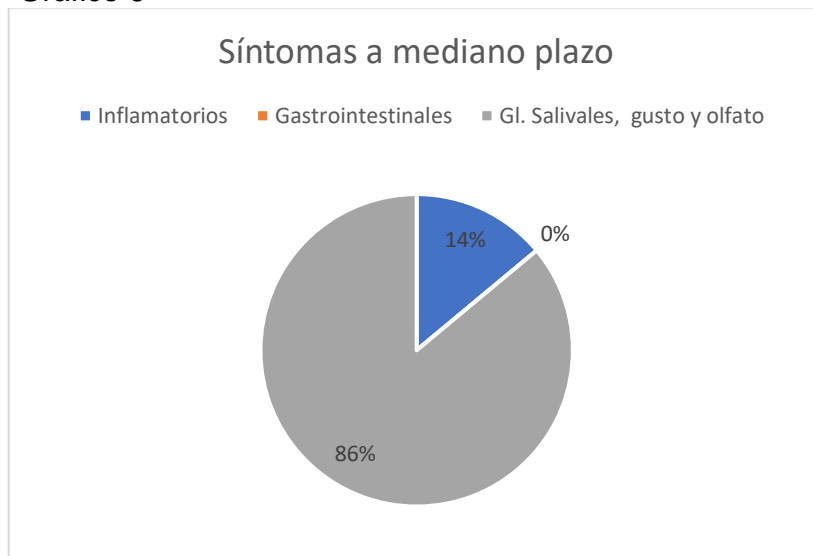
Gráfico 8



Este grupo de pacientes, con síntomas a mediano plazo, presentó en promedio solo 1 síntoma durante este periodo (rango 1-2).

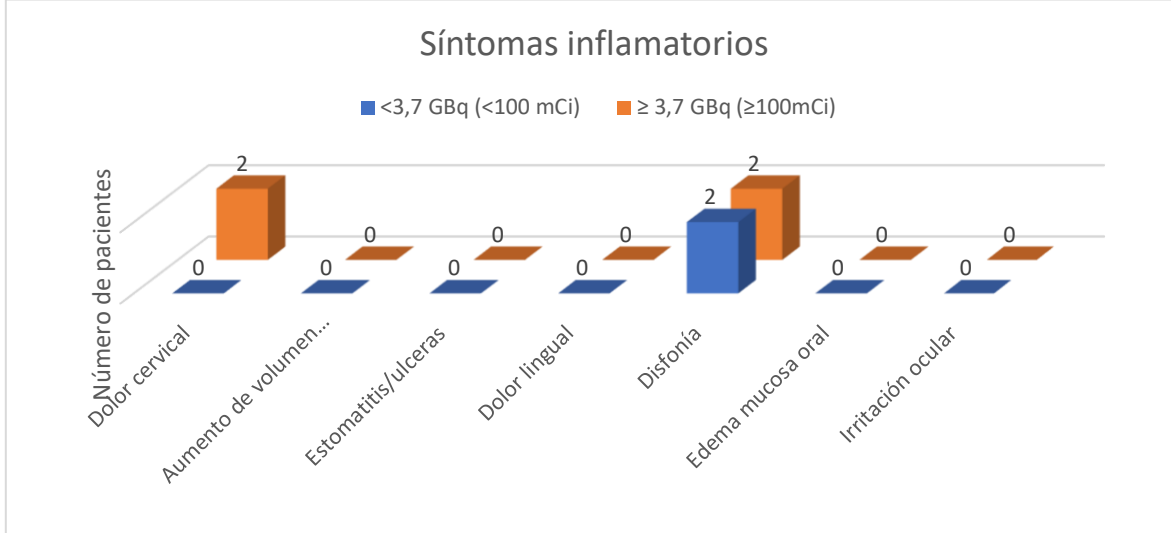
La distribución según el tipo de síntoma fue la siguiente: síntomas inflamatorios (6 pacientes), síntomas gastrointestinales (0 pacientes) y síntomas de glándulas salivales, gusto y olfato (37 pacientes).

Gráfico 9



Síntomas inflamatorios: en este periodo, se observó que los pacientes presentaron dolor cervical (2 pacientes) y disfonía (4 pacientes). No refirieron aumento de volumen cervical, estomatitis y/o úlceras, dolor lingual, edema de mucosa o irritación ocular. No hubo diferencias significativas con respecto a la actividad de ^{131}I recibida ($p > 0,05$).

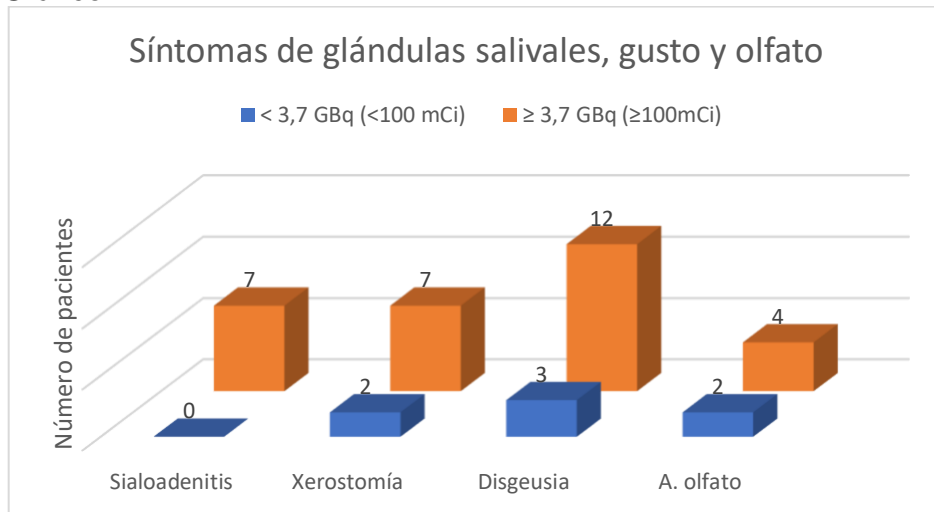
Gráfico 10



Síntomas Gastrointestinales: No se observaron síntomas de este grupo en el periodo a mediano plazo (náuseas, vómitos o epigastralgia/gastritis).

Síntomas de glándulas salivales, gusto y olfato: Los pacientes refirieron sialoadenitis (7 pacientes), xerostomía (9 pacientes), disgeusia (15 pacientes) y alteración del olfato (6 pacientes). Estos síntomas se presentaron en mayor frecuencia de forma significativa en los individuos que recibieron $\geq 3,7 \text{ GBq}$ ($\geq 100 \text{ mCi}$) de radioyodo ($p < 0,001$).

Gráfico 11

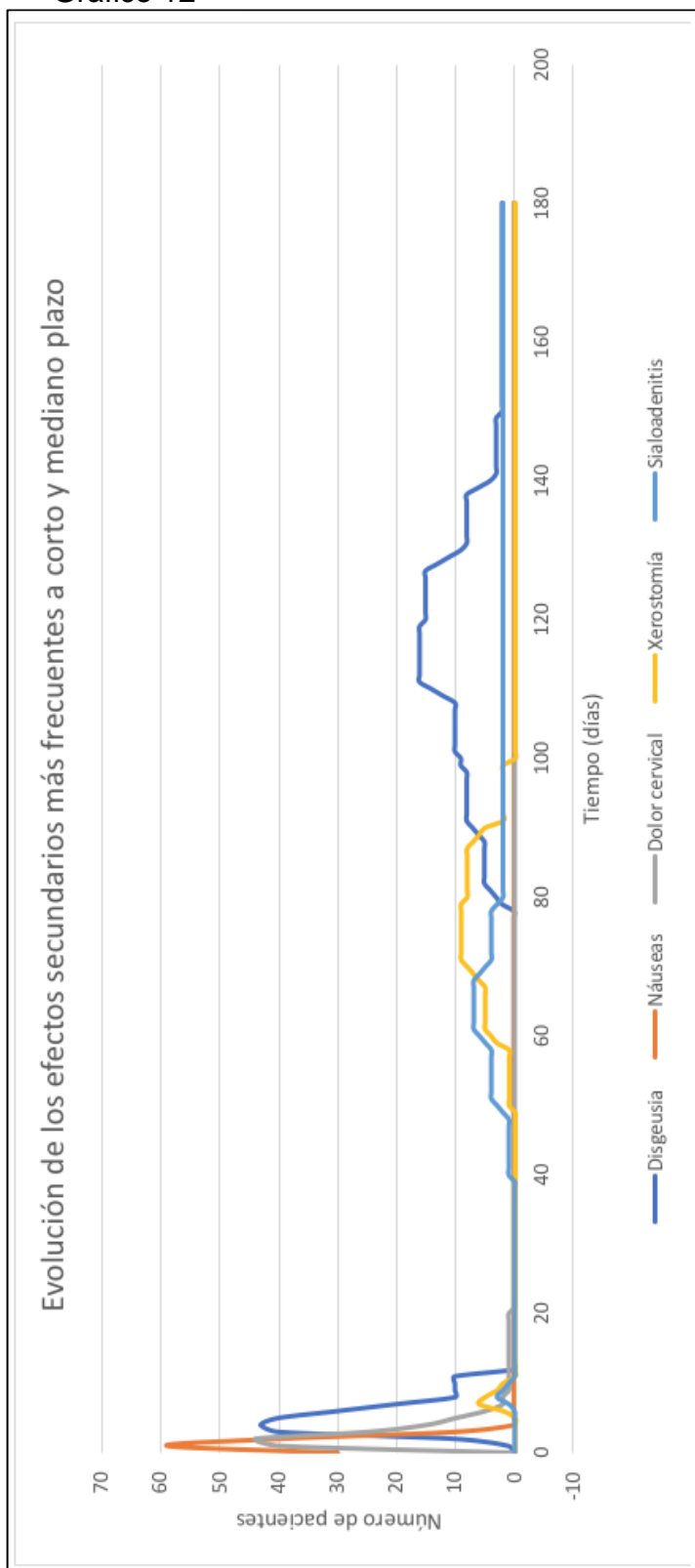


De forma global, los síntomas más frecuentes a mediano plazo fueron Disgeusia (16 pacientes, 46%), xerostomía (9 pacientes, 26%) y sialoadenitis (7 pacientes, 20%).

La mayoría de los pacientes presentó los síntomas durante un periodo menor a 1 mes. Los sujetos que refirieron síntomas por más tiempo son los siguientes:

- 3 pacientes refirieron disgeusia durante 2 meses (uno de ellos también con alteración del olfato por 2 meses). Ellos recibieron $\geq 3,7$ GBq (≥ 100 mCi) de radioyodo.
- 2 pacientes tuvieron alteración del olfato por 3 meses (uno de ellos también con disgeusia por 3 meses). Ellos recibieron $\geq 3,7$ GBq (≥ 100 mCi) de radioyodo.
- 1 paciente refirió xerostomía y disgeusia por 5 meses. Recibió 1,85 GBq (50 mCi) de ^{131}I .
- Además, existe 1 paciente con parotiditis que inició al 5^o mes post radioyodoterapia, en control con otorrinolaringólogo, que ha sido refractaria a tratamiento. Recibió 3,7 GBq (100 mCi) de ^{131}I .
- Por otro lado, 1 paciente con dolor parotídeo iniciado al 2^o mes post terapia con 5,55 GBq (150 mCi) de ^{131}I , con estudios imagenológicos normales (ecografía y tomografía computada) para la evaluación de glándulas parótidas y que continúa con dolor a pesar de tratamiento; quien presentó recidiva local de cáncer de tiroides al 4^o mes post radioyodoterapia, con posterior cirugía y que requiere nueva administración de ^{131}I .

Gráfico 12



Recurrencia de cáncer de tiroides

De los 113 pacientes incluidos en este estudio, 2 de ellos presentaron recurrencia de cáncer de tiroides en los primeros 6 meses. Ambas fueron catalogadas de riesgo alto de recurrencia según criterios ATA 2015, recibiendo 5,55 GBq (150 mCi) de ¹³¹I cada una.

- a) Mujer de 27 años, con cáncer papilar de tiroides variedad común, tamaño tumoral de 3 cm, con compromiso peri tiroideo, vascular, de bordes quirúrgicos, ganglionar (linfonodos comprometidos 4/4) y tiroglobulina sérica elevada (14,5 ng/ml con anticuerpos anti tiroglobulina negativos). Recidiva confirmada por PAAF al 5º mes post radioyodoterapia. Se indicó cirugía.
- b) Mujer de 46 años, con cáncer papilar de tiroides variedad folicular, tamaño tumoral de 2 cm, con compromiso peri tiroideo, vascular, de bordes quirúrgicos, ganglionar (linfonodos comprometidos 16/27) y tiroglobulina sérica elevada (13 ng/ml con anticuerpos anti tiroglobulina negativos). Recidiva confirmada con PAAF al 4º mes post radioyodoterapia, ya operada y con indicación de una segunda dosis de ¹³¹I.

DISCUSIÓN

El conocimiento de los efectos secundarios del yodo radioactivo, utilizado en una patología tan frecuente como el cáncer de tiroides, es importante, ya que permite anticipar posibles repercusiones en otros órganos, y con ello implementar medidas destinadas a disminuirlos o evitarlos.

En primer lugar, es relevante conocer las características de los pacientes que se someten a esta terapia. En este estudio se observó, en concordancia con distintas publicaciones, que la mayoría de los pacientes que padecen cáncer de tiroides y requieren como parte del tratamiento yodo radiactivo son mujeres, con amplio rango etario. El tipo histológico predominante fue el carcinoma papilar, con tumores menores de 4 cm y compromiso del tejido peri tiroideo en la mayoría de los casos; algo menor fue la presencia de invasión vascular y compromiso ganglionar. Ninguno presentó metástasis a distancia. A pesar de la importancia reconocida de los niveles de tiroglobulina sérica y anticuerpos anti tiroglobulina para determinar el manejo de estos pacientes, llama la atención que, si bien la mayoría contara con ellos al momento de la derivación para radioyodoterapia, no todos los tuvieron.

Los pacientes tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile son derivados de diversos Centros, por endocrinólogos y cirujanos, con una actividad de ^{131}I establecida. Los criterios utilizados para decidir el uso de yodo radiactivo y la actividad a administrar actualmente son controversiales^{21, 22}, ya que en los últimos años se ha buscado disminuir las dosis sin reducir los beneficios de la terapia. Tuttle RM²¹ en su publicación de abril 2018 en *Journal of Nuclear Medicine* plantea la siguiente controversia: si la terapia de yodo radiactivo postoperatorio debe o no ser rutinariamente recomendado después de la tiroidectomía total en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, mostrando una posición que recomienda dar yodo radiactivo de rutina (excepto en pacientes con microcarcinoma papilar intratiroideo) y otra posición que apoya el uso de radioyodo de manera selectiva, basado en las evaluaciones individuales de riesgo de recurrencia de enfermedad, riesgo de mortalidad específica, estado de la enfermedad postoperatoria, probabilidad de impacto significativo de la terapia, necesidad de evaluaciones de seguimiento altamente sensibles, perfil de efectos secundarios, experiencia y filosofía de manejo del equipo de salud local y consideración de las preferencias y valores de los pacientes; a su vez, realza la importancia de determinar el objetivo de la terapia (ablación, adyuvancia o tratamiento) con el fin de indicar la actividad específica que para alcanzar ese objetivo. La mayoría de las guías entregan un asesoramiento general para los pacientes de riesgo intermedio, dando recomendaciones definitivas solo para los pacientes de riesgo muy bajo o alto riesgo. Por estos motivos, se entiende la variación observada en las actividades de ^{131}I indicadas por los diferentes médicos tratantes y en algunos casos las discordancias al comparar con lo recomendado en la Guía ATA 2015. El hecho que exista una tendencia a dar mayores dosis en los pacientes catalogados de bajo riesgo traduce cautela a largo plazo.

Con respecto a los efectos secundarios, gran parte de los pacientes sometidos a terapia con yodo radiactivo tuvieron algún efecto secundario, en general de breve duración y auto limitado. Los pacientes que no presentaron síntomas atribuidos a la radioyodoterapia recibieron en su mayoría actividades bajas de ^{131}I (promedio 2,146 GBq / 58 mCi).

Al analizar los pacientes que presentaron síntomas a corto plazo, se observa que en promedio recibieron actividades mayores de radioyodo, en comparación con los pacientes asintomáticos. Además, se observó una relación directamente proporcional entre el número de síntomas percibidos en este periodo y la actividad de ^{131}I recibida. Así mismo, todos los síntomas evaluados fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron actividades más altas de radioyodo. En concordancia con esto, varios autores señalan la mayor frecuencia de estos efectos asociados a mayores actividades; por ejemplo, Rong-Bin Lv²³ muestra en su publicación de agosto de 2017 diferencias significativas en la aparición de náuseas y dolor cervical al comparar pacientes que recibieron actividad $< 3,7$ GBq ($<100\text{mCi}$) versus actividad $\geq 3,7$ GBq ($\geq 100\text{mCi}$).

Si analizamos estos síntomas por grupo, los más frecuentes fueron los síntomas inflamatorios, seguido de los gastrointestinales y luego de glándulas salivales, gusto y olfato. Mientras que, si analizamos los síntomas de forma individual, lo más frecuente fue las náuseas (61%), lo cual ya había sido reportado en otros estudios^{15, 24, 25}, presentándose generalmente de forma precoz, durante los primeros días posterior a la administración de la terapia; en este estudio fue de corta duración y en ningún paciente se extendió posterior al décimo día post terapia. El segundo síntoma en frecuencia fue el dolor cervical (45%), en concordancia con otras publicaciones^{15, 24}, que en ningún caso fue severo y solo en 1 paciente se extendió por más de 10 días. El tercer síntoma en frecuencia fue la disgeusia (44%), que en la mayoría de los pacientes se asoció a xerostomía y/o sialoadenitis. Este ha sido el efecto secundario más estudiado, ya que, a diferencia de los antes mencionados, puede producirse por periodos más largos de tiempo, provocando gran incomodidad en el paciente. Van Nostrand et al¹⁵ señala que la alteración del gusto se puede experimentar en 2-58% de los pacientes después de la terapia con ^{131}I y esto puede ocurrir de forma precoz a las 24 horas después de la terapia, siendo generalmente transitoria, puede durar de 4 semanas a 1 año en hasta el 37% de los pacientes. En el presente estudio, la disgeusia y la xerostomía fueron los síntomas a corto plazo que tuvieron mayor duración (hasta dos meses) y que se presentaron en un número mayor de individuos (16 pacientes). Por otro lado, Da Fonseca y cols.²⁶ concluyeron que la xerostomía/hiposalivación y disfagia son considerados síntomas a corto plazo y se asocian a una disminución de la concentración del calcio/fosfato en la saliva, lo cual ocurre durante los dos primeros días post radioyodoterapia.

Los pacientes que refirieron síntomas a mediano plazo, en promedio recibieron mayor actividad de que los pacientes asintomáticos y que los pacientes que refirieron exclusivamente efectos a corto plazo. Además, al agruparse estos pacientes de acuerdo con la actividad recibida, se observaron significativamente

más efectos secundarios en los que recibieron mayor actividad, lo que es concordante con otros estudios^{15, 27}.

En los síntomas a mediano plazo analizados por grupo, por lejos los más frecuentes son los relacionados con glándulas salivales, gusto y olfato con un 86% de frecuencia en este periodo. El más frecuente fue la alteración del gusto, seguido de xerostomía y sialoadenitis. Todos ellos se presentaron en mayor frecuencia en los pacientes que recibieron actividad mayor de ¹³¹I. Tal como se mencionó anteriormente, estos han sido los efectos secundarios más estudiados, por sus repercusiones en la calidad de vida de los pacientes²⁷⁻³⁰. En este estudio, 7 pacientes presentaron este tipo de síntomas por más de 1 mes (uno de ellos hasta 5 meses) y en dos casos el síntoma no había cedido aún al 6º mes post radioyodoterapia. Esto es especialmente dramático en el caso de una paciente de 46 años, que al 4º mes post tratamiento le diagnosticaron recidiva de cáncer de tiroides, que fue posteriormente operado y tiene indicación de una segunda administración de ¹³¹I; sin embargo, la paciente presenta dolor parotídeo persistente post radioyodoterapia, lo cual está postergando la administración de la segunda dosis, por decisión de la paciente. Se ha estudiado la forma de objetivar la disfunción de la glándula salival a través de gammagrafía de glándulas salivales, donde se ha observado que afecta la captación y función secretora en estos pacientes^{27, 28}, incluso se ha reportado que la disfunción salival objetiva en la gammagrafía puede estar presente en pacientes asintomáticos²⁷, lo que sugiere que podría utilizarse para detección precoz de estas alteraciones. Por estas razones se da importancia a la prevención de daño en las glándulas salivales, para lo cual habitualmente se recomienda abundante hidratación y uso de jugo de limón/caramelos ácidos. Upadhyaya et al³¹ además agrega que la vitamina E ejerce efectos protectores significativos sobre las glándulas salivales mayores después de la terapia.

Por otro lado, la recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides observada hasta los 6 meses posterior a la terapia con yodo radiactivo fue demostrada en 2 pacientes, ambas de sexo femenino con alto riesgo de recurrencia según ATA 2015, que recibieron 5,55 GBq (150 mCi) de ¹³¹I cada una.

El presente estudio es el primer análisis que se realiza de los efectos secundarios a la terapia con yodo radiactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en nuestro país, entregando datos locales sobre la frecuencia de estos efectos en nuestro medio. Sin embargo, se debe reconocer que una discusión sobre los efectos secundarios de ¹³¹I es compleja, porque muchos factores inciden en la identificación, frecuencia y gravedad percibida por cada uno de los pacientes. El hecho que este estudio haya sido realizado a través de una encuesta, le entrega un grado de subjetividad a los resultados, a pesar del esfuerzo exhaustivo en la búsqueda clínica de signos y síntomas de un efecto secundario. Es así como este estudio nos entrega información sobre la percepción de efectos secundarios a la terapia y especialmente la posible existencia de una disminución en la calidad de vida producida por la existencia de efectos indeseados.

También, nos permite conocer datos reales sobre la indicación de ^{131}I en estos pacientes, evidenciando la cierta heterogeneidad de criterios utilizados para decidir la utilización y actividad de la terapia, lo cual probablemente está relacionado con las controversias a nivel internacional respecto a este tema y la falta de un consenso actualizado a nivel país, considerando que las últimas Guías Clínicas publicadas por el Ministerio de Salud para cáncer de tiroides corresponden a las del año 2013.

CONCLUSIONES:

1. En este estudio se pudo confirmar que en nuestro medio, los efectos secundarios a la radioyodoterapia en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides son frecuentes, habitualmente de corta duración y autolimitados.
2. Existe una relación directamente proporcional entre la ocurrencia de efectos secundarios y la actividad administrada de yodo radiactivo.
3. Los síntomas más frecuentes en el periodo a corto plazo fueron las náuseas, el dolor cervical y la disgeusia.
4. El grupo de síntomas predominante en el periodo a mediano plazo fueron los relacionados con las glándulas salivales, gusto y olfato.
5. Los síntomas más relevantes por su frecuencia, duración y compromiso de la calidad de vida fueron los concernientes a las glándulas salivales y alteraciones del gusto.
6. Existe cierta heterogeneidad en los criterios utilizados por los médicos tratantes para decidir la utilización de ^{131}I , así como la actividad específica a indicar. Esto ocurre especialmente en los casos de bajo riesgo, en que se observó con mayor frecuencia dosis más elevadas que las recomendadas por Guía ATA 2015, mientras que en los casos de riesgo intermedio y alto, las indicaciones fueron concordantes con lo recomendado en la Guía.
7. Se observó una baja tasa de recurrencia precoz (dentro de 6 meses post radioyodoterapia) en los pacientes estudiados. Las dos pacientes que recurrieron estaban catalogadas como de alto riesgo y, en congruencia con ello, recibieron alta actividad de ^{131}I .

REFERENCIAS

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (acceso el 22 de abril de 2018).
2. Sapunar J, Muñoz S, Roa JC. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR. *Revista médica de Chile* 2014, 142(9), 1099-1105.
3. Guía clínica Nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. Serie guías clínicas MINSAL, 2013.
4. Haugen B, Alexander E, Bible K., Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. January 2016, 26(1): 1-133.
5. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498.
6. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007; 17:655.
7. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:44.
8. Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports* 2017, 22(4), 209-216.
9. Colmener, L.; Bastianello, M.; Estrada, E. Conceptualizando VII: Papel de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoque en cáncer de tiroides (Parte I). *Alasbimn Journal*, 30 de junio de 2012.
10. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Transportador de yodo (NIS) y su aplicación diagnóstica y terapéutica en diferentes enfermedades. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(3):107-10.
11. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012 Aug 28;15(2):120-3.
12. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *J Nucl Med.* 2012 Oct;53(10):1633-51.
13. Ruiz MA, Ferrer N, Córdoba D, Alonso L, Sastre JM, Arranz L. Dosimetría de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en tratamiento de terapia metabólica con 131I a partir de medidas de tasa de dosis externa. *Rev Fis Med* 2010;11(1):35-42.
14. Oh J-R, Ahn B-C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2012;2(3):362-385.
15. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Dec;19(12):1381-91.

16. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1941-59.
17. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2014 Aug;35(8):808-17.
18. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S 2005 Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 46:261–266.
19. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, Mete M, Gadwale G. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. *Thyroid* 2010, 20:1113–1119.
20. González P, Massardo T. y colaboradores. Protocolos de procedimientos y terapias de medicina nuclear del Hospital Clínico Universidad de Chile. Anexo 1,I. Protocolo de terapias con radiofármacos. Mayo 2017.
21. Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med*. 2018 Apr 13.
22. Schmidt M, Görges R, Drzezga A, Dietlein M. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer - a matter of controversy - PRO Radioiodine. *J Nucl Med*. 2018 May 10.
23. Lv RB, Wang QG, Liu C, Liu F, Zhao Q, Han JG, et al. Low versus high radioiodine activity for ablation of the thyroid remnant after thyroidectomy in Han Chinese with low-risk differentiated thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2017 Aug 14;10:4051-4057.
24. Lu L, Shan F, Li W, Lu H. Short-Term Side Effects after Radioiodine Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:4376720.
25. Pashnehsaz M, Takavar A, Izadyar S, Zakariaee SS, Mahmoudi M, Paydar R. Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription. *World J Nucl Med*. 2016 Sep;15(3):173-8.
26. Daniel FI, Lima LD, Grando LJ, Castro R, Cordeiro EAK, Dos Santos CR. Salivary evaluation in radioactive I131 treated patients with thyroid carcinoma. *Acta Odontol Scand*. 2018 Mar;76(2):148-152.
27. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma--a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015 Dec;41(10):925-34.
28. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7164.
29. da Fonseca FL, Yamanaka PK, Mazoti L, Arakawa-Sugueno L, Kato JM, Matayoshi S. Correlation among ocular surface disease, xerostomia, and nasal symptoms in patients with differentiated thyroid carcinoma subjected to

- radioiodine therapy: A prospective comparative study. *Head Neck*. 2017 Dec;39(12):2381-2396.
30. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Feb;19(1):83-6.
31. Upadhyaya A, Zhou P, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q. Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer: a randomized-controlled trial. *Nucl Med Commun*. 2017 Nov;38(11):891-903.

Tabla I: características de los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad	Dosis	TSH	Tg	Ac anti Tg	Tipo histológico	Localización	Tamaño tumoral (cm)	Comp. Extra tiroideo	Invasión vascular	N	Actividad I131 mCi
1	M	53	150	142	11.8	Negativo	papilar	i	3	si	si	11/81	150
2	M	52	150	92.28	3	Negativo	papilar, clásico	d,i	1.9	si	no	11/12	150
3	F	52	150	138.7	4	Positivo	papilar, usual y foli	d,i	1.2	si	si	16/32	150
4	F	55	30	120	3	Negativo	papilar, variedad fo	l	1	no	si	0	30
5	F	48	50	63.4	2.8	Negativo	papilar clasico y wa	d,i	1.4	si	si	0	50
6	F	47	150	197	0.1	Negativo	papilar	d, i	0.9	si	no	16/53	150
7	F	51	150	95.6	3.60	Negativo	papilar clasico	d,i	2.8	si	no	20/34	150
8	F	50	150	83.56	2.42	Negativo	papilar usual	d,i	3.8	si	si	43/92	150
9	F	50	30	143	0,4	Negativo	papilar variante fol	d,i	2,1	no	no	0	30
10	F	46	100	137.9	0,64	Negativo	papilar variedad fo	d, istmo	1.6	si	no	0/1	100
11	F	50	100	95.3	0.34	Negativo	papilar variedad fo	d, i	1.9	si	no	0/1	100
12	F	49	150	39.5	422	Negativo	papilar variedad fo	d,i	5.2	si	no	1/1	150
13	F	49	30	60.5	12.8	Negativo	papilar, oncocítico	i	0.3	no	n	0	30
14	F	46	30	148	5	Negativo	papilar, usual	d	1.5	no	no	0	30
15	F	47	100	48,3	5,5	Negativo	papilar variante ha	i	0,8	no	no	0/2	100
16	F	46	150	146	13	Negativo	papilar clasico	d	2	si	no	16/27	150
17	F	46	100	63	6.3	Negativo	papilar, mixto (usua	d,i, istmo	2.6	no	no	0	100
18	F	46	30	95	0.4	Negativo	papilar usual	d,i	2	no	no	0/3	30
19	F	45	135	127			papilar variedad fo	d, i	5	si	si	0	135
20	F	45	50	39	0,26	Positivo	papilar variedad fo	d,i	3,3	no	no	0	50
21	F	45	30	64.8	1	Negativo	papilar variedad fo	d, i	1.6	si	no	0/1	30
22	F	45	100	126	< 0.2	Positivo	papilar, folicular	d	7	no	n	0	100
23	F	44	30	51,44	1	Negativo	papilar clasico	l	1,3	si	si	0	30
24	F	44	100	161	2	Negativo	papilar convenciona	d	3,3	si	si	1/5	100
25	F	43	50	83.4			papilar clasico	i, istmo	1.6	si	no	0/2	50
26	F	44	30	92.9	< 0.36	Negativo	papilar clasico	i, istmo	1.7	si	no	0/11	30
27	M	42	150	100	11.3	Negativo	papilar	d,i	3.4	no	si	8/21	150
28	F	43	150	212	1	Negativo	papilar, clásico	d,i	3.5	si	no	2/31	150
29	F	42	100	63.86	0.2	Positivo	papilar clasico	l	10	no	no	10/1	100
30	F	41	150	70,92	1	Positivo	papilar variante ha	d	0,7	si	no	3/16	150
31	F	40	30	81.2			papilar, variedad fo	i	0.8	no	si	0/1	30
32	F	40	100	96.61	4	Negativo	papilar usual	d	0.9	si	si	6/18	100
33	F	39	150	99.6	1.6	Negativo	papilar, usual	d e i	4.7	si	si	2/2	150
34	F	40	30	117	5	Negativo	papilar variedad fo	i	1	no	no	0/2	30
35	F	40	50	50.6	4	Negativo	papilar mixto	d	1.4	si	si	0	50
36	F	40	150	45.8			papilar bien diferen	d,istmo	1.3	si	si	2/3	150
37	F	40	150	77.8	0.27	Negativo	papilar usual	d,i,istmo	3.1	si	si	3/17	150
38	F	39	150	51.8			papilar, usual	d e i	6.6	si	no	1/2	150

39	F	39	50	262	<0,04	Positivo	papilar usual	LI	1,4	si	si	1/28	50
40	M	38	150	53.8			papilar, usual	d ei	2.9	no	no	0	150
41	F	40	30	91	0,45	Positivo	Papilar	LD	2,2	no	no	0	30
42	F	38	100	76.1	8.9	Negativo	papilar clasico	d	1.5	no	no	0	100
43	F	39	50	34,77	0,8	Negativo	Papilar clasico	LI,LD	2	si	si	0/1	50
44	F	37	150	114.4	2.95	Negativo	papilar, folicular	d	1.4	no	si	12/13	150
45	F	36	50	59.6	<0.04	Negativo	papilar clasico	i	2.1	no	no	1/2	50
46	F	36	100	79.3	3	Positivo	papilar habitual	d	1.3	no	si	1/4	100
47	F	36	150	288	0.4	Positivo	Papilar, usual	D	0.6	no	no	4/21	150
48	F	36	30	78.8	5.8	Negativo	papilar clasico	d, istmo	1.8	no	no	1/1	30
49	F	49	30	79,7	10,6	Negativo	Papilar clasico y foli	LD	1,8	si	no	0	30
50	F	48	100	128	0.5	Positivo	papilar mixto	d,i	2	si	no	0/0	100
51	F	43	50	47.9	3.6	Negativo	papilar usual	i	2.5	no	no	0	50
52	F	42	30	114	1	Negativo	papilar clasico	LD	1,1	si	si	1/5	30
53	F	37	150	396	1.9	Negativo	papilar, usual	d	2.7	no	no	21/54	150
54	F	49	100	63.4	0.5	Negativo	folicular mínimame	le istmo	3	si	no	0	100
55	F	35	150	151	10.2	Negativo	papilar clasico	i	3	no	no	7/30	150
56	F	36	150	93.94	50.6	Negativo	papilar, usual	le istmo	2	si	si	1/1	150
57	F	35	30	129			papilar	d, istmo	1.4	no	si	0	30
58	F	26	150	95.1	9	Negativo	papilar	d, istmo	2.3	no	si	1/4	150
59	F	33	30	33,51	0,19	Positivo	papilar clasico	LD	1,8	no	no	rometa gr	30
60	M	33	100	107	0.6	Negativo	papilar	d	2.1	no	i	2/3	100
61	F	30	150	107,5			papilar usual	D, l	2.3	si	si	0	150
62	F	32	100	86,11	1,6	Negativo	papilar usual	LI	1,3	si	no	1/2	100
63	F	32	30	42.9	12.5	Negativo	papilar clasico	d	0.9	no	no	0/1	30
64	F	31	30	142	4.5	Negativo	papilar, clásico	d	1.4	no	no	0/6	30
65	F	31	100	161	6.2	Positivo	papilar	d	2.1	no	si	0/3	100
66	F	30	100	103	8.3	Negativo	papilar	d, i	2.5	no	no	-	100
67	F	30	150	188	0.2	Negativo	papilar, folicular	i	1.5	si	si	8/18	150
68	F	30	100	184	1	Positivo	papilar usual	d,i	1.4	no	no	0	100
69	F	30	50	236	0.3	Negativo	papilar variedad fo	d	0.9	no	no	0/35	50
70	F	30	30	85,1	1,4	Negativo	papilar clasico	LI	1,9	si	si	1/2	30
71	F	28	100	67,53	0.36	Positivo	papilar bien diferen	l	1.9	no	si	2/11	100
72	F	28	100	193	1.14	Positivos	papilar, mixto (folic	d, i	2.6	si	no	11/78	100
73	F	28	100	90.2			papilar clasico	d	3	si	no	4/11	100
74	F	27	150	160	14.5	Negativo	papilar variedad co	d	3.1	si	si	4/4	150
75	F	26	150	285	3	Positivo	papilar variedad fo	i	1.3	si	si	5/23	150
76	F	26	30	88,5	0,04	Positivo	papilar	LI	1	no	no	0/1	30
77	F	38	30	82.3	0.7	Negativo	papilar, folicular	D,l	1.5	si	si	0	30
78	M	20	150	191,3	2,43	Positivo	papilar	LI	3	no	si	4/7	150
79	F	21	100	39	6,7	Negativo	papilar variante clá	i	3	no	si	0/1	100
80	F	18	50	351	menor a 0,	Negativo	papilar bien diferen	istmo	0.5	si	no	3/12	50

81	F	17	50	149.2	menor 0.1	Negativo	papilar	d	2.5	no	no	0/15	50
82	F	56	30	75	0.27	Positivo	papilar,folicular	i	1.1	si	no	0/6	30
83	F	76	100	74.9	1.8	Positivo	folicular	d	4.7	si	no		100
84	F	69	30	90	0,15	Positivo	papilar mixto, papil	LI,l	1	si	no	0	30
85	M	70	100	63.9			papilar clasico	i	0.7	no	no	2/15	100
86	F	70	50	151	3.2	Negativo	papilar, usual	d e izq	2.2	no	no	0	50
87	F	65	50	53,7	0,4	Negativo	papilar variante fol	d,i	1,4	no	no	2/15	50
88	M	62	100	39,78	0,4	Positivo	papilar, folicular	d	1.5	si	no	0	100
89	M	60	30	51.3	2.5	Negativo	papilar variedad fo	d	0.6	si	si	5/23	30
90	F	60	100	45.5	2.97	Negativo	papilar clasico	d, istmo	2	no	no	0	100
91	F	64	30	85.8	2.8	Negativo	papilar clasico	d	2.3	no	no	0/1	30
92	F	64	30	71,13			papilar variante fol	d	2,7	no	no	0/2	30
93	M	65	100	84,09	8,6	Negativo	papilar, variedad fo	LI,LD	9	si	si	0	100
94	F	62	30	132	< 0.2	Negativo	folicular	i	1.5	no	no	0	30
95	F	61	150	98.69	5.59	Negativo	papilar	D,l	4.5	si	si	36/98	150
96	F	61	100	150	0,47	Negativo	papilar	d	2	si	no	0/4	100
97	M	56	100	>100			papilar variedad fo	d	0.8	si	no	0	100
98	F	55	150	113	1,11	Negativo	papilar, habitual y	d	1.2	si	si	4/14	150
99	M	58	100	95.2	18.1	Negativo	papilar usual	istmo	3.2	si	si	0	100
100	F	56	100	48.5	9	Negativo	papilar variedad fo	i	1	si	si	0	100
101	F	60	80	115,9	0,7	Positivo	papilar, folicular no	D, l	1.1	no	n	0	80
102	F	46	30	124	4,2	Positivo	papilar	LI	2,2	no	no	0	30
103	F	62	50	112	menor 0,2	Negativo	papilar variedad fo	d,i	2.4	no	no	0/19	50
104	M	47	150	38.3	1	Negativo	papilar clasico	i	1.5	no	no	16/30	150
105	F	57	100	89,87	1	Negativo	papilar	LD,l	1,2	no	no	1/1	100
106	M	59	30	59,05	0,1	Negativo	Papilar clasico y fol	LI	4,2	si	si	0/1	30
107	F	56	100	34.1	1.2	Negativo	folicular	d, i	4.3	si	si	0/3	100
108	F	57	100	119	<0.04	Positivo	papilar clasico	d, i	1.9	si	no	0/2	100
109	F	55	100	57.91	6.2	Negativo	papilar, mixta	d,i	2.6	no	si	1/1	100
110	F	53	30	55.9	2.9	Negativo	papilar clasico	d, i, istmo	2.5	si	no	0	30
111	F	60	100	97.4	46.6	Negativo	papilar	d, i, istmo	1.7	no	no	0/2	100
112	F	53	50	178	3.4	Negativo	papilar clasico	i, istmo	1.5	si	no	1/1	50
113	F	51	150	110,3	1,6	Negativo	papilar, clásico	D, l	3.5	no	no	0	150

Tabla II: Efectos secundarios a corto plazo

Paciente	síntomas a corto plazo													TOTAL		
	Dolor	AVO	Náuseas	Vómitos	Estomatitis/Epigastralgia	sialoadenitis	xerostomía	a.gusto	A. olfato	Epistaxis	Dolor	Disfonia	Edema		Irritación	Otro
1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	6
2	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	5
3	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	4
9	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5
10	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	7
11	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
12	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4
13	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	6
14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
15	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6
16	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	4
17	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	4
18	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
19	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
21	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	5
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5
25	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
26	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
27	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5
28	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
29	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
30	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3
33	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	5
34	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
35	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	4
36	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	7
37	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
38	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6

Paciente	Dolor	AVO	Náuseas	Vómitos	Estomatitis/Epigastralgia	sialoadenopatia	xerostomía	a. gusto	A. olfato	Episítaxis	Dolor	Disfonía	Edema	Irritación	Otro	TOTAL
39	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
40	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
42	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7
45	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
48	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
49	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
50	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
51	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
53	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4
54	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	10
55	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4
56	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	3
61	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4
62	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
63	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
66	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	7
67	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
68	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
70	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
71	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	7
72	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4
73	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
74	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
75	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
76	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
79	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

Paciente	síntomas a corto plazo														TOTAL	
	Dolor	AVO	Náuseas	Vómitos	Estomatitis/Epigastroalgia	sialoadenopatia	xerostomía	a.gusto.	A. olfato.	Epistaxis	Dolor	Disfonía	Edema	Irritación		Otro
80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
82	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
83	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
84	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
86	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	5
87	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
90	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	5
91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
94	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
95	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5
96	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	4
97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	4
100	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
101	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
102	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
103	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
104	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
105	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
106	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
107	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
108	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
109	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
113	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
TOTAL	44	32	59	12	6	34	10	23	43	9	1	3	22	4	5	3

0: Ausencia de síntoma
1: Presencia de síntoma

Tabla II: Efectos secundarios a mediano plazo

Paciente	Síntomas a mediano plazo														TOTAL		
	Dolor	AVO	Náuseas	Vómitos	Estomatitis	Epigastroalgia	sialoadenitis	xerostomía	a. gusto	A. olfato	Episitaxis	Dolor	Disfonía	Edema		Irritación	Otro
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
29	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
30	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
37	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Paciente	Síntomas a mediano plazo														TOTAL		
	Dolor	AVO	Náuseas	Vómitos	Estomatitis	Epigastralgia	sialoadenitis	xerostomía	a. gusto	A. olfato	Episitaxis	Dolor	Disfonía	Edema		Irritación	Otro
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
53	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
54	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
55	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
74	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
75	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

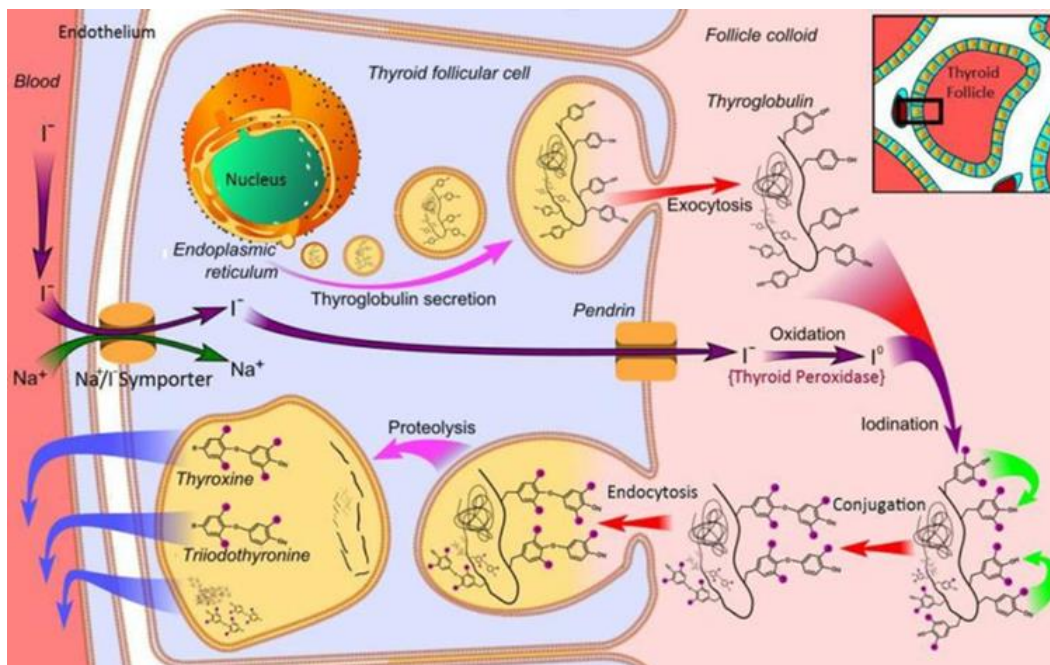
Paciente	Síntomas a mediano plazo														TOTAL		
	Dolor	AVO	Náuseas	Vómitos	Estomatitis	Epigastralgia	sialoadenitis	xerostomía	a. gusto	A. olfato	Epistaxis	Dolor	Disfonía	Edema		Irritación	Otro
80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
93	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
100	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
103	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
104	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
106	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	2	0	0	0	0	7	9	15	6	0	0	0	4	0	0	0	0

0: Ausencia de síntoma
1: Presencia de síntoma

ANEXOS

Anexo 1: Transportador NIS y la organificación del yodo⁹

El transportador de yodo NIS (*Na/I symporter*) transporta yodo junto con 2 átomos de sodio de forma activa, al interior de la célula por la membrana basolateral; una vez en su interior, el yodo pasa por la membrana apical al coloide, gracias a transportadores como la pendrina. La enzima tiroperoxidasa (TPO), situada en la membrana apical, actúa sobre el yodo mediante una reacción compleja en 3 pasos secuenciales: primero lo oxida, segundo lo incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina y tercero cataliza el acoplamiento de 2 residuos de tirosina yodados que formarán las futuras hormonas tiroideas. Este proceso es denominado organificación del yodo. Dependiendo de las necesidades de hormonas tiroideas por parte del organismo, la Tg yodada es endocitada por la membrana apical en forma de gotas de coloide que posteriormente son degradadas por las enzimas lisosomales, liberándose T3 y T4 al torrente sanguíneo. Todo este proceso está regulado por la hormona estimuladora del tiroides (TSH), que tras su unión a su receptor (TSHR), localizado en la membrana basolateral, activa las vías dependientes del AMPc e induce el transporte de yodo por regulación de la expresión de NIS⁹.



Anexo 2: Recomendaciones durante el aislamiento radiactivo²⁰

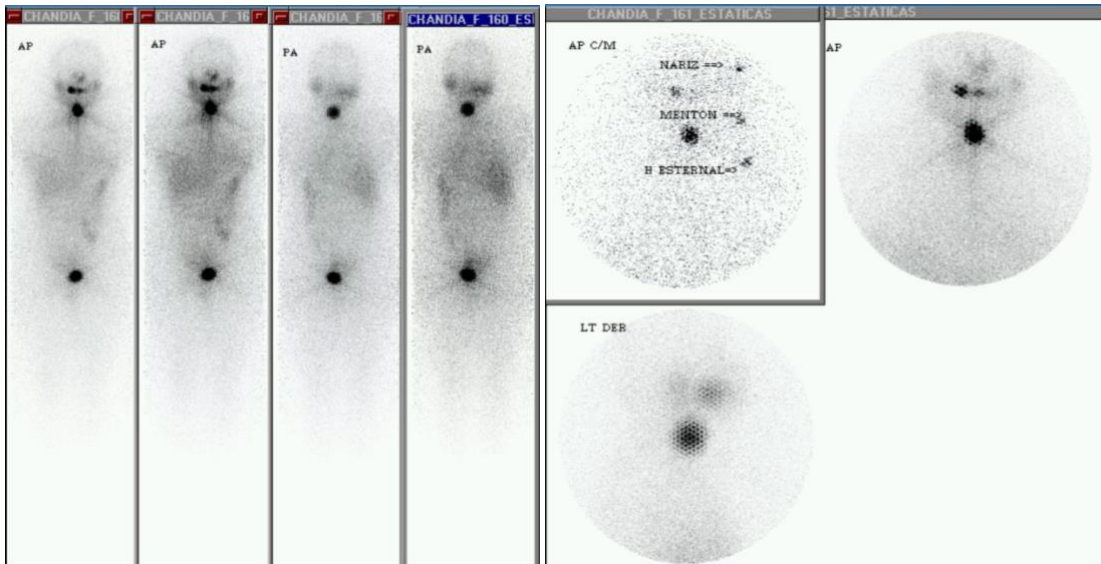
- Completar aislamiento radiactivo por aproximadamente 7 a 10 días.
- En los pacientes que realizan aislamiento ambulatorio, deben trasladarse desde el hospital hasta el lugar de aislamiento en el medio de locomoción más directo. No puede usar locomoción colectiva.
- El paciente debe dormir solo y abstenerse de tener relaciones sexuales por una semana, permanecer aislados, realizando vida normal en su habitación, sin necesidad de reposo.
- Tirar la cadena del baño al menos 2 veces, orinar siempre sentados (no en la ducha) y lavarse las manos al menos 20 segundos.
- Beber grandes cantidades de líquidos, con especial énfasis en las primeras 24 horas, para disminuir la radiación a la vejiga.
- Teléfonos y otros dispositivos se pueden utilizar de manera habitual.
- La ropa se debe lavar separadamente al final del aislamiento, posteriormente se podrá lavar junto a la de otras personas.
- En relación a las comidas, deben utilizar siempre los mismos cubiertos y platos (pueden ser desechables), lavándolos por separados.
- Se recomienda que hombres y mujeres deben esperar al menos 6 a 12 meses para concebir.
- En caso de que la paciente estuviera en lactancia activa, se debe suspender permanentemente (por este hijo).
- No dormir con hijos pequeños o embarazadas por al menos un mes.

IMÁGENES INTERESANTES

a) Mujer de 46 años, con cáncer papilar de tiroides variedad folicular, tamaño tumoral de 2 cm, con compromiso peri tiroideo, vascular, de bordes quirúrgicos, ganglionar (linfonodos comprometidos 16/27) y tiroglobulina sérica elevada (13 ng/ml con anticuerpos anti tiroglobulina negativos). Recibió 5.55 GBq (150 mCi) de ^{131}I . Presentó los siguientes síntomas secundarios a la radioyodoterapia:

- Corto plazo: náuseas, alteraciones del olfato y disfonía.
- Mediano plazo: dolor parotideo al 2º mes post terapia y disgeusia al 3º mes post terapia.

Presentó recidiva de cáncer de tiroides al 4º mes post radioyodoterapia, fue operada al 5º mes post radioyodo y tiene indicada una segunda dosis de ^{131}I , la cual aún no se administra.



b) Mujer de 60 años, con cáncer papilar de tiroides variedad clásico, tamaño tumoral 2.3 cm, sin compromiso peritiroideo, vascular, de bordes quirúrgicos ni ganglionar. Sin compromiso ganglionar. Recibió 1.11 GBq (30 mCi) de ^{131}I . No presentó síntomas secundarios a la radiyodoterapia.

