



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO

“Diagnostico de hipotiroidismo en pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento sistémico con medicamentos citotóxicos por diagnostico de carcinoma y que no cuentan con enfermedad tiroidea previa”

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA: DR. SANTIAGO ALEJANDRO CANO CANCELA

TUTOR: DR. DANIEL MOTOLA KUBA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

MÉXICO, D. F.

11 DE NOVIEMBRE DE 2016

CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tipo de investigación: Epidemiológico-observacional - descriptivo

Título: “Diagnostico de hipotiroidismo en pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento sistémico con medicamentos citotóxicos por diagnóstico de carcinoma y que no cuentan con enfermedad tiroidea previa”

Tutor: Dr. Daniel Motola Kuba / Oncólogo

Alumno: Dr. Santiago Alejandro Cano Cancela / R3OM

Sede:

Fundación Clínica Médica Sur: Departamento de Patología; Centro Oncológico “Diana Laura Riojas de Colosio” .

Instituto Nacional de Cancerología

Julio 2016

I. ÍNDICE

Introducción	4
Marco Teórico	4
Justificación	9
Objetivos	9
Hipótesis	10
Diseño	10
Material y Métodos	10
Universo de estudio	10
Tamaño de la muestra	11
Criterios de selección	12
Definición de variables	12
Descripción de procedimientos	14
Hoja de captura de datos	16
Definiciones conceptuales	17
Resultados	20
Discusión y conclusiones	29
Consideraciones éticas	33
Referencias	33

II. Introducción

A. Marco teórico

El hipotiroidismo se presenta como resultado de una alteración a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La mayoría de las ocasiones se presenta por alteraciones de la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario), y menos frecuentemente por disminución de la secreción de hormona estimulante de tiroides por la hipófisis anterior, o de hormona liberadora de tirotrópina por el hipotálamo. El hipotiroidismo es una de las causas más importantes de consulta en endocrinología, afecta más frecuentemente a mujeres, incluso 2% de las mujeres adultas, y con menor frecuencia a los hombres, de 0.1 al 0.2%.

En el hipotiroidismo primario, la disminución en la secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) lleva a la disminución en las concentraciones de ambas hormonas en la sangre, con incremento compensatorio en la secreción de hormona estimulante de tiroies (TSH). El diagnóstico se establece por la combinación de niveles bajos de T4 y niveles elevados de TSH en las pruebas de función tiroidea. Se han identificado dos tipos de hipotiroidismo:

- Hipotiroidismo subclínico.- Concentraciones elevadas de TSH con T4 libre y T3 en nveles normales. Estos pacientes presentan pocos o ningún síntoma o signos de hipotiroidismo. Se presenta hasta en 4.3% de la población.

- Hipotiroidismo clínico o manifiesto.- Niveles elevados de TSH con niveles bajos de T4 libre. Se manifiesta con signos clínicos claros de hipotiroidismo. Se presenta hasta en 0.3% de la población.

No existen factores ambientales bien definidos para el desarrollo de tiroiditis crónica autoinmune. Existe evidencia ligada a ingesta alta de yodo, observándose incremento en los niveles séricos de anticuerpos antitiroideos tras la ingesta de altas cantidades de yodo en la dieta en zonas de bocio endémico. Así mismo, existen causas yatrogénicas que se han identificado claramente en el desarrollo de hipotiroidismo:

- Tiroidectomía.- Se presenta de dos a cuatro semanas tras tiroidectomía total.
- Yodo radioactivo.- I-131. Se usa en el tratamiento de la enfermedad de Graves y puede causar hipotiroidismos meses o años después.
- Radiación externa de cuello .- En dosis de 25 Gy o mayores, es causa de hipotiroidismo. El efecto es dosis dependiente, el desarrollo es gradual, y muchos pacientes tienen un curso subclínico por muchos años antes de desarrollar hipotiroidismo clínico.
- Yodo.- Se presenta tanto por exceso como por deficiencia de yodo.
- Fármacos.- Incluye los que intencionadamente causan hipotiroidismo, como metimazol y propiltiouracilo. Otras drogas que causan hipotiroidismo son carbonato de litio, amiodarona, interferón alfa e interleucina 2. Los inhibidores

de tirosín cinasa también se han relacionado con el desarrollo de hipotiroidismo.

Quimioterapia e hipotiroidismo

Durante muchos años se ha buscado aumentar la supervivencia de los pacientes oncológicos con nuevas y mejores terapias; sin embargo, estas han probado no ser del todo inocuas, pues afectan no solo a las células neoplásicas, si no también a otras células y órganos que forman parte de nuestro organismo causando efectos adversos en ocasiones que son importantes desde el punto de vista clínico.

En muchas ocasiones, los síntomas provocados por el hipotiroidismo pueden pasar desapercibidos al creer que son efecto secundario de la quimioterapia; por lo que el hipotiroidismo en estos pacientes está subdiagnosticado. Esto representa un gran problema, porque cuando no se substituye la deficiencia de hormona tiroidea se pueden tener consecuencias importantes, por ejemplo, se han reportado casos de coma mixedematoso en pacientes que están bajo tratamiento con Sunitinib. (1)

Particularmente, se han observado efectos adversos sobre la glándula tiroidea con el uso de Inhibidores de Tirosin Kinasa (TKI's), y especialmente con el uso de Sunitinib, donde se ha reportado una frecuencia de hipotiroidismo hasta en un 50%, y en menor medida, Sorafenib. (2).

El mecanismo por el cual se ve afectada la función tiroidea no está del todo descrita, pero varias teorías han sido presentadas al respecto. Una de las posibles

causas es una tiroiditis destructiva; también se ha propuesto que la atrofia del tejido tiroideo es provocado por el efecto antiangiogénico de estos medicamentos (en especial Sunitinib). Otros mecanismos sugeridos son la disminución en la captación de yodo y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (3). Otro mecanismo sugerido, por medio del cual se ve afectada la función tiroidea, es por el aumento de la desiodasa tipo 3 y disminución en la desiodasa tipo 1, lo cual impacta en los niveles en sangre de T4 y T3; este efecto se vió especialmente en pacientes con tratamiento sistémico a base de Sunitinib. (4)

Se ha observado una exacerbación de hipotiroidismo en pacientes previamente hipotiroideos con adecuado reemplazo hormonal; esto en especial en el uso de Imatinib y Sorafenib; muchos de los pacientes regresaron a su función tiroidea previa una vez que se suspendió el tratamiento con el TKI. (1)

Se ha asociado el uso de Interferón alfa a tiroiditis destructiva, así como a Enfermedad de Graves. (1)

En un estudio se demostró que 22 pacientes que estuvieron en tratamiento con Sunitinib por 32.4 semanas en promedio, 13 pacientes (59.1%) tuvieron hipotiroidismo. (5).

Otro fármaco al que se ha asociado hipotiroidismo es con el uso de Cabozantinib, con el cual se observó que 37.9% de los pacientes que estuvieron con este TKI, desarrollaron hipotiroidismo (6).

Se han observado variaciones en los niveles de TBG en pacientes a los que se les ha administrado 1-Asparginasa, Glucocorticoides o 5-FU como parte de

quimioterapia. Así mismo se han encontrado casos de hipotiroidismo subclínico en pacientes que estuvieron en terapia con Trofosfamida e Idrarubicina. (7)

En el estudio NEOZOTAC (Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida con o sin Ac. Zolendronico), se observó un aumento en TSH y disminución de T4 libre, comparando los niveles antes de tratamiento y posterior a 5 ciclos de QT (Se empezaron a observar alteraciones en los niveles desde el primer ciclo). (8)

B. Justificación

Diversos estudios observacionales y retrospectivos han mostrado que el uso de TKIs induce el desarrollo de hipotiroidismo por diversos mecanismos, siendo este uno de sus principales efectos adversos. Sin embargo, es poca la evidencia de hipotiroidismo inducido por quimioterapia citotóxica, con algunos estudios observacionales y reportes de casos que reportan disminución en los niveles de hormonas tiroideas circulantes observado incluso desde el primer ciclo.

Determinar la relación entre la aplicación de quimioterapia citotóxica y el desarrollo de hipotiroidismo permitirá identificar de manera temprana sintomatología asociada con esta afección y de esta manera brindar tratamiento temprano a este efecto adverso.

III. Objetivos

A. Primario

Establecer la relación entre el desarrollo e hipotiroidismo y la aplicación de quimioterapia citotóxica en pacientes con padecimientos oncológicos.

B. Secundarios

Establecer el tiempo de desarrollo de hipotiroidismo desde la aplicación de quimioterapia citotóxica.

IV. Hipótesis

Los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia citotóxica desarrollan hipotiroidismo como efecto adverso.

V. Diseño

Prospectivo, observacional.

VI. Materiales y métodos

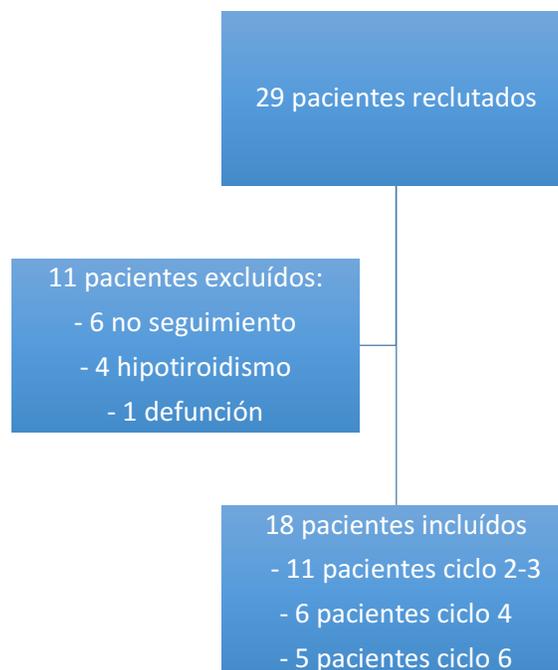
A. Universo de estudio.

Pacientes con padecimientos oncológicos que se encuentren recibiendo Quimioterapia citotóxica, excluyendo pacientes en tratamiento con TKIs y

Anticuerpos monoclonales, en el Centro Oncologico Integral del hospital Medica Sur y la Unidad de Oncologia de Tórax del Instituto Nacional de Cancerologia.

B. Tamaño de la muestra

Se incluyeron un total de 29 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 6 pacientes perdieron seguimiento, 4 se diagnosticaron hipotiroideos con la primera determinación de pruebas de función tiroidea, y un paciente murió antes de la segunda determinación de pruebas de función tiroidea, incluyendo un total de 18 pacientes.



C. Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico reciente de cancer que inicien tratamiento con quimioterapia citotóxica.

2. Criterios de exclusión

Pacientes recibiendo o con exposición previa a anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosín cinasa, con enfermedad tiroidea previa y/o exposición previa a Radioterapia a cuello.

3. Criterios de eliminación

Pacientes que cumplan criterios de inclusión que no acepten la toma de pruebas de función tiroidea como parte de su evaluación y pacientes que resulten hipotiroideos en la primera muestra de pruebas de función tiroidea, y quienes no cuenten con PFT's al inicio del tratamiento.

D. Definición de variables

1. Dependientes:

- Concentraciones de TSH: Nominal.
 - Normal
 - Elevada

- Concentraciones de T4 libre: Nominal.
 - o Normal
 - o Disminuida

2. Independientes:

- a. Edad: Ordinal.
 - i. Años.
- b. Género: Nominal.
 - i. Mujer.
 - ii. Hombre.
- c. ECOG: Ordinal.
 - i. 1
 - ii. 2
 - iii. 3
 - iv. 4
- d. Etapa clínica: Ordinal.
 - i. I
 - ii. II
 - iii. III
 - iv. IV
- e. Tipo de neoplasia: Nominal

- i. Tórax
 - ii. Ginecológicos
 - iii. Genitourinarios
 - iv. Gastrointestinales
 - v. Mama
 - vi. Cabeza y cuello
- f. Tipo de quimioterapia: Nominal
 - i. Antimetabolitos
 - ii. Agentes alquilantes
 - iii. Agentes antimicrotúbulos
 - iv. Antibióticos antitumorales
 - v. Inhibidores de topoisomerasa

E. Descripción de procedimientos

- Planteamiento de pregunta de Investigación.
- Búsqueda bibliográfica de revisiones y trabajos originales publicados en relación a los siguientes temas: hipotiroidismo inducido por quimioterapia citotóxica.
- Redacción de marco teórico y de definiciones conceptuales y operativas.
- Construcción de hipótesis, establecimiento de objetivos primarios y secundarios, determinación de criterios de inclusión y exclusión.
- Elaboración de hoja de captura de datos.

- Registro de pacientes que cumplan con criterios de inclusión establecidos.
- Determinación de niveles de TSH y T4 previo al inicio de QT citotóxica de cada uno de los pacientes. Posteriormente seguimiento con TSH y T4 tras 3 y 6 ciclos de quimioterapia.
- Registro en la Hoja de Captura de Datos de la información a incluir.

F. Hoja de captura de datos

Hoja de captura de datos

Diagnóstico
Ca mama
Ca pulmón
Ca colon
Ca gástrico
Ca páncreas
Ca próstata
Ca cabeza y cuello
Ca ovario
Otro

Género	
H	M

Edad	
-------------	--

Expediente

Etapa clínica			
1	2	3	4

ECOG			
I	II	III	IV

Tipo de QT	
<u>Antimetabolitos</u>	
<u>Alquilantes</u>	
<u>Antimicrotúbulos</u>	
Antibióticos antitumorales	
<u>Inhibidores de topoisomerasa</u>	

Perfil tiroideo	
TSH	
T4	

VII. Definiciones conceptuales

- Hipotiroidismo.- Es una endocrinopatía común que resulta de la disminución de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos de la periferia y puede afectar a todos los sistemas del organismo. Las manifestaciones dependen del grado de deficiencia hormonal.
- Pruebas de función tiroidea.- Determinación de la concentración de hormonas tiroideas en la sangre como indicador de la función de la glándula tiroides.
- Hormonas tiroideas.- Son las hormonas producidas por la glándula tiroides, que incluye tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), responsables de la regulación del metabolismo.
- Hormona estimulante de tiroides (TSH).- Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas. La medición de TSH (hormona estimulante de tiroides) es la principal prueba para la evaluación de la función tiroidea.

- Hipotiroidismo subclínico: Se produce cuando hay un nivel persistentemente alto de TSH, mientras que los niveles circulantes de hormonas tiroideas libres (T_4 y T_3) están dentro de rangos de normalidad.
- Hipotiroidismo clínico: Se produce cuando existen niveles elevados de TSH, junto con niveles por debajo del rango de normalidad de las hormonas tiroideas libres (T_4 y T_3).
- Hipotiroidismo primario: Está causado por la incapacidad de la glándula tiroidea para producir suficiente cantidad de hormona.
- Hipotiroidismo secundario: Es debido a una estimulación inadecuada de una glándula tiroidea intrínsecamente normal, o por un defecto a nivel hipofisario o hipotalámico.
- Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, expresado en años.

- Género: Rasgos genéticos de un individuo manifestado en variedades femenina y masculina.

- Quimioterapia citotóxica: Es el tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen de tratamiento estándar. Los agentes de quimioterapia más comunes actúan destruyendo las células que se dividen rápidamente provocando esta enfermedad.

- Radioterapia: Ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa).

VIII. Resultados

Se incluyeron un total de 29 pacientes, de los cuales 6 pacientes perdieron seguimiento, 4 se diagnosticaron hipotiroideos con la primera determinación de pruebas de función tiroidea, y un paciente murió antes de la segunda determinación de pruebas de función tiroidea, incluyendo un total de 18 pacientes. 10 de los 18 pacientes son de género femenino (55.5%), con un promedio de edad de 56.2 años \pm 12.5 años, todos los pacientes de reciente diagnóstico. La neoplasia más frecuente fue Cáncer de pulmón (9 pacientes, 50%), de los cuales el 66% eran adenocarcinomas (33.3% del total de pacientes) y el resto se trataba de tumores epidermoides (16.7%); siguieron en frecuencia Cáncer de mama (n=3; 16.7%), Cáncer de colon (n=3; 16.7%), un caso de Cáncer de páncreas (5.5%), uno de Cáncer de vesícula biliar (5.5%) y un Leiomioma mediastinal (5.5%). En la tabla 1 se muestran las características basales de la población estudiada. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica: 14 de los 18 pacientes eran estadio IV al diagnóstico (77.8%), conformados por 6 adenocarcinomas de pulmón, 3 tumores epidermoides de pulmón, 2 tumores de colon, un paciente con cáncer de páncreas y el paciente con adenocarcinoma de vesícula, así como el paciente con leiomioma mediastinal. El resto de los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: un tumor de mama estadio I, un tumor de mama estadio IIB y otro más estadio IIIA, un tumor de colon estadio IIB. Todos los pacientes recibieron tratamiento con por lo menos dos drogas. El esquema más utilizado fue Carboplatino + Paclitaxel (4; 22.2%) y Carboplatino + Pemetrexed (4; 22.2%), todos en tumores de pulmón. individualmente, la droga más utilizada fue Carboplatino, en

9 de los pacientes (50%). 13 pacientes recibieron medicamentos antimetabolitos, 16 recibieron agentes alquilantes, 5 pacientes recibieron agentes antimicrotúbulos, y 3 pacientes recibieron antibióticos antitumorales.

Se determinaron niveles de hormonas tiroideas en segundo o tercer ciclo en 11 de los 18 pacientes incluidos y en 5 al sexto ciclo. El valor promedio de TSH fue de $1.77 \mu\text{U/mL}$ (± 1.07) al inicio, con valor promedio al tercer ciclo de $1.58 \mu\text{U/mL}$ (± 0.99) y al sexto de $1.79 \mu\text{U/mL}$ (± 0.96). Nueve pacientes presentaron descenso en los niveles de TSH del primer al segundo o tercero ciclos, con disminución media de 11.2%; dos pacientes presentaron incremento en los niveles de TSH, uno de 1.5 a $1.5 \mu\text{U/mL}$ y otro de 1.2 a $1.7 \mu\text{U/mL}$. Solo en dos de seis pacientes se registró mayor descenso en los valores de TSH para la determinación del sexto ciclo, los otros cuatro pacientes registraron una elevación de dicho valor; sin embargo, el incremento medio fue de 16.2%. (Tabla 2; figura 1). 6 pacientes que presentaron disminución de TSH entre el primer y segundo ciclos recibieron platinos como parte de su esquema.

Tabla 1. Características basales de la población	
Género	Hombres 8 (45.5%) Mujeres 10 (55.5%)
Edad	56.2 ± 12.5 a
Neoplasia	Cáncer de pulmón 9 (50%) - Adenocarcinoma 6 (33.3%) - Epidermoide 3 (16.7%) Cáncer de mama 3 (16.7%) Cáncer de colon 3 (16.7%) Cáncer de páncreas 1 (5.5%) Cáncer de vesícula biliar 1 (5.5%) Leiomiomas mediastinal 1 (5.5%)
Estadio	IV 14 (77.8%) Ca de mama EI (n=1) Ca de mama EIIB (n=1) Ca de mama EIIIA (n=1) Ca colon EIIB (n=1)
TSH al inicio	1.77 ± 1.07
T4 libre al inicio	1.12 ± 0.24
T3 al inicio	2.51 ± 1.88
Grupo de antineoplásicos	Agentes alquilantes (n=16) Antimetabolitos (n=13) Antimicrotúbulos (n=5) Antibióticos antitumorales (n=3)

Tabla 2. Niveles de TSH por paciente tras cada determinación				
	TSH C1	TSH C2-C3	TSH C4	TSH C6
Paciente 1	1.17	1.06		0.77
Paciente 2	1.56	1.49	1.34	0.96
Paciente 3	4.47	3.8	2.99	
Paciente 4	1.09			
Paciente 5	1.56	1.39		
Paciente 6	3.31	2.98		
Paciente 7	2.22			
Paciente 8	1	0.56		
Paciente 9	1.52	1.72	1.51	2.34
Paciente 10	1.21	1.77	3.38	3.05
Paciente 11	1.6	1.12	1.46	1.4
Paciente 12	0.82	0.62	1.14	
Paciente 13	2.23			
Paciente 14	1.38	0.85		
Paciente 15	0.54			
Paciente 16	1.69			
Paciente 17	0.72			
Paciente 18	3.77			

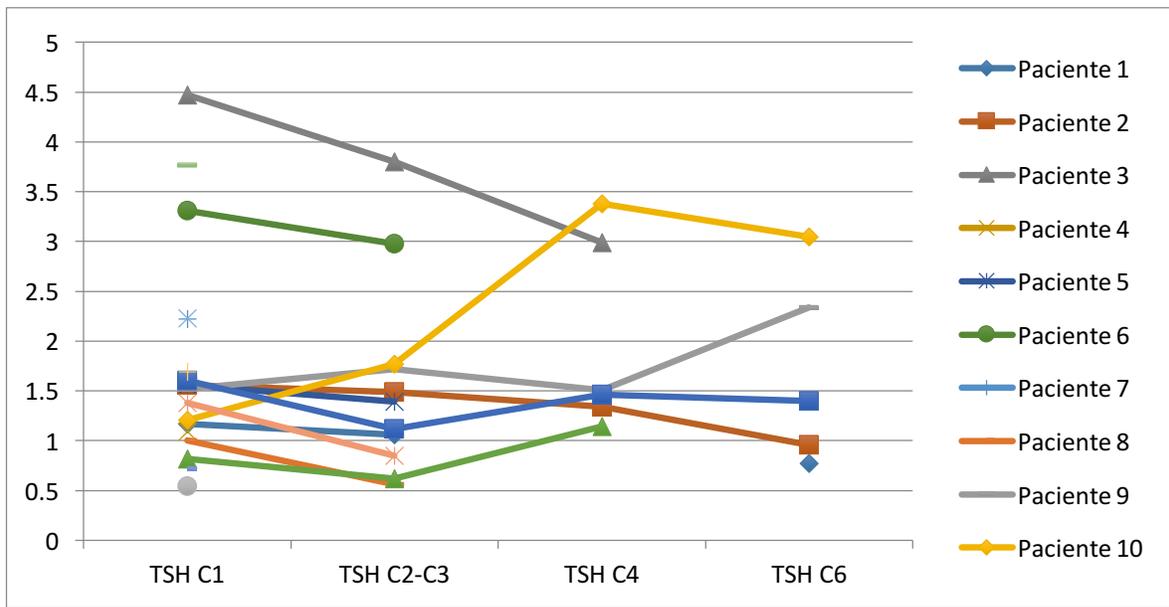


Figura 1 Niveles de TSH por paciente tras cada determinación

Los niveles de T4L al primer ciclo fueron de $1.12 \mu\text{U}/\text{mL} (\pm 0.24)$, al segundo o tercer ciclo de $1.16 \mu\text{U}/\text{mL} (\pm 0.24)$ y al sexto ciclo de $1.10 \mu\text{U}/\text{mL} (\pm 0.16)$. Siete de los 11 pacientes en quienes se determinó función tiroidea en el segundo ciclo registraron un descenso en los niveles de T4 libre, con un descenso medio de 2.54% (Tabla 3; figura 2). Cuatro de los cinco pacientes en quienes se determinó el nivel de T4 libre en el sexto ciclo presentaron disminución de dichos niveles respecto al segundo ciclo, con descenso medio de 1.96%.

Tabla 3. Niveles de T4 libre por paciente tras cada determinación				
	T4L C1	T4L C2-C3	T4L C4	T4L C6
Paciente 1	1.45	0.9		0.89
Paciente 2	0.9	0.86	0.89	1.2
Paciente 3	0.89	1.4	0.93	
Paciente 4	1.14			
Paciente 5	1.07	0.88		
Paciente 6	1.17	1.14		
Paciente 7	0.96			
Paciente 8	0.66	0.95		
Paciente 9	1.09	1.03	1.02	0.99
Paciente 10	1.54	1.43	1.13	1.13
Paciente 11	1.32	1.39	1.14	1.28
Paciente 12	1.49	1.34	1.36	
Paciente 13	0.96			
Paciente 14	1.36	1.4		
Paciente 15	0.92			
Paciente 16	1.08			
Paciente 17	1.15			
Paciente 18	0.94			

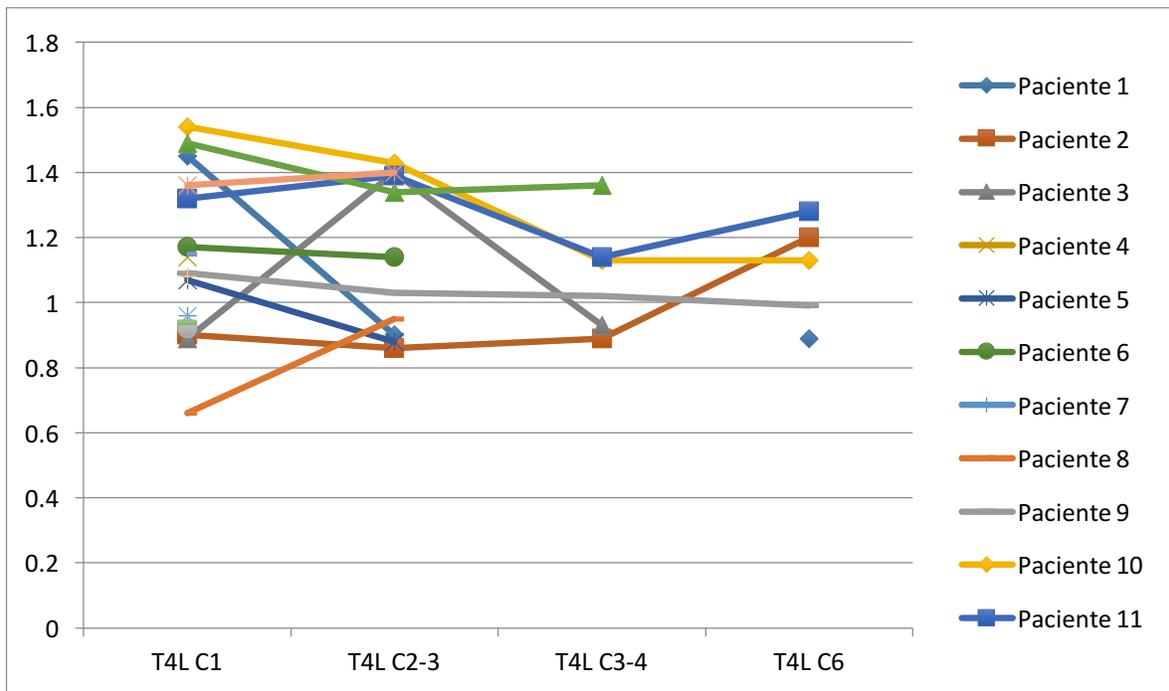


Figura 2 Niveles de T4 libre por paciente tras cada determinación

Los niveles de T3 libre en el primer ciclo fueron de $2.51 \mu\text{U/mL}$ (± 1.88), en el segundo o tercer ciclo de $2.72 \mu\text{U/mL}$ (± 1.67) y en el sexto ciclo de $3.43 \mu\text{U/mL}$ (± 1.67). Seis pacientes presentaron disminución en los niveles de T3 al tercer ciclo (tabla 4; figura 3). En 3 de los cinco pacientes en quienes se determinó función tiroidea al sexto ciclo se registró un descenso en tales niveles.

Tabla 4. Niveles de T3 por paciente tras cada determinación				
	T3 C1	T3 C2-3	T3 C3-4	T3 C6
Paciente 1	1.02	1.16		1.01
Paciente 2	0.84	0.97	0.96	0.91
Paciente 3	0.63	0.76	0.81	
Paciente 4	0.82			
Paciente 5	1.21	0.9		
Paciente 6	1.07	1.08		
Paciente 7	0.76			
Paciente 8	0.99	0.56		
Paciente 9	5.7	5.02	4.45	5.26
Paciente 10	3.46	3.11	4.22	5.58
Paciente 11	4.99	4.52	3.87	4.35
Paciente 12	3.84	2.96	3.78	
Paciente 13	4.12			
Paciente 14	3.6	3.96		
Paciente 15	5.01			
Paciente 16	5.02			
Paciente 17	1.01			
Paciente 18	1.04			

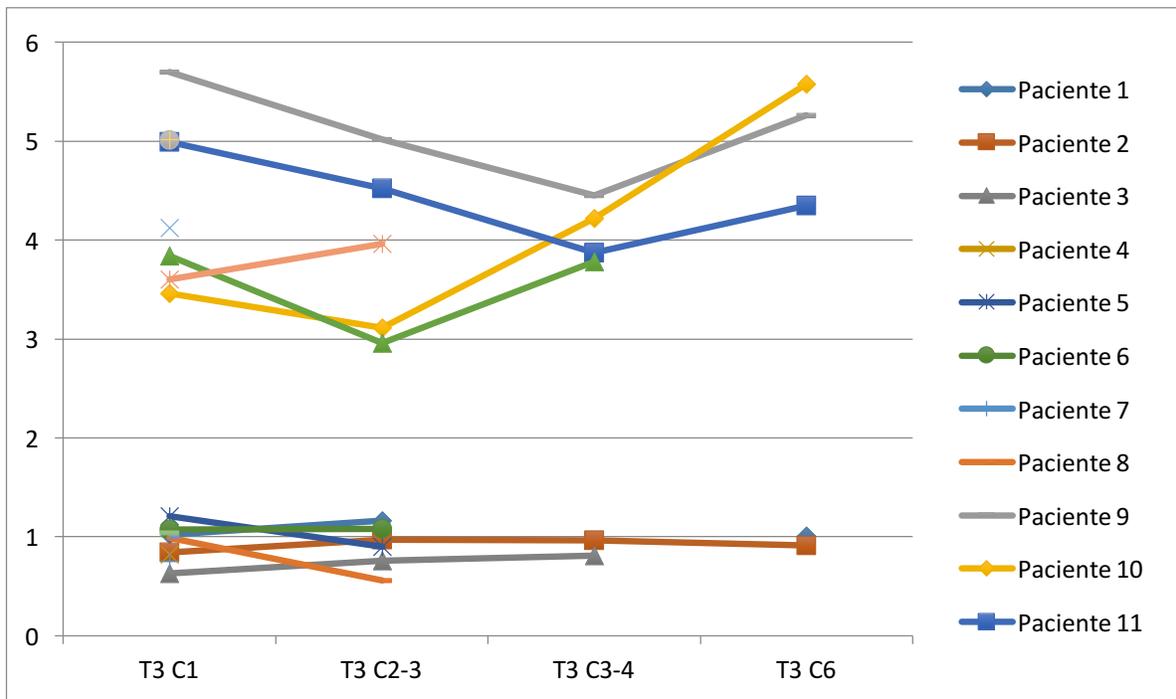


Figura 3 Niveles de T3 por paciente tras cada determinación

IX. Discusión y Conclusiones

Está bien reportada la relación entre la administración de tratamiento antineoplásico y el desarrollo de alteraciones de la función tiroidea, presentándose hasta en un 50% de los casos. Esta relación es ampliamente descrita con el uso de inhibidores de tirosín cinasa, como el sunitnib, y con inmunoterapia, con terapias nuevas como Ipilimumab, Pembrolizumab o Nivolumab. Sin embargo, no queda clara la relación que existe entre alteraciones tiroideas y el uso de quimioterapia citotóxica.

Existe una alta prevalencia de hipotiroidismo entre pacientes oncológicos, una buena parte de ellos diagnosticados posterior a haber recibido tratamiento citotóxico, sin que se haya establecido en estudios prospectivos o retrospectivos una relación directa.

En el presente estudio tratamos de demostrar la relación existente entre la administración de medicamentos citotóxicos y el desarrollo de alteraciones de la función tiroidea, ante la ausencia de reportes y estudios clínicos tanto retrospectivos como prospectivos. Se reunieron pacientes con diagnósticos oncológicos variados, la mayoría de ellos con enfermedad metastásica (77.8%), en dos centros oncológicos de la Ciudad de México. Durante un periodo de seis meses de reclutaron 29 pacientes de reciente diagnóstico y vírgenes a tratamiento. Nos encontramos con una incidencia de hipotiroidismo alta en este pequeño grupo de

pacientes, con 4 de los 29 (13.8%) pacientes siendo diagnosticados al momento de realizar la primera determinación de pruebas de función tiroidea, con otro tanto de pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión por ser previamente hipotiroideos, lo que sugiere la alta prevalencia de este padecimiento en la población general y una considerable cantidad de pacientes subdiagnosticados.

En total se incluyeron 18 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que tenían función tiroidea normal previo al inicio de tratamiento citotóxico. No encontramos ninguna diferencia epidemiológica entre la población analizada. Las tres neoplasias más frecuentes fueron pulmón (50%), mama (16.7%) y colon (16.7%); el predominio de neoplasias pulmonares se debe a que gran parte de los pacientes provenían de la Unidad Funcional de Tórax del Instituto Nacional de Cancerología. La mayoría de los pacientes recibieron agentes alquilantes como parte de su tratamiento, seguido en frecuencia por antimetabolitos; sin embargo no se puede establecer una relación directa entre droga o grupo de drogas y alteraciones de la función tiroidea, pues la elección del tratamiento depende del tipo de neoplasia del que se trate.

De los 18 pacientes iniciales, 11 han llegado a tener una determinación subsecuente al segundo o tercer ciclo. En este grupo de pacientes se encontró una disminución de los niveles de TSH de 11.2% (de 1.78 a 1.58). Sin embargo del grupo de seis pacientes en quienes se determinaron PFT's en el cuarto ciclo se presentó

un incremento en los niveles de TSH del 12.6%, y de 16.2% en el grupo de cinco pacientes con determinación al sexto ciclo. Los cambios en los niveles de T4 libre en los mismos grupos de pacientes fueron: 2.54% (descenso), 3.57% (descenso) y 1.96% (descenso). Los niveles de T3 se mantuvieron estables en aproximadamente la mitad de la población, con un incremento en dichos niveles en la otra mitad de la población estudiada. La tendencia fue de manera global a un descenso tras el primer ciclo de los niveles de TSH, con posterior elevación de estos niveles, y con tendencia a elevación de los niveles de TSH con niveles de T4 libre que se mantienen relativamente estables, aunque con tendencia a la disminución. Al realizar la traducción clínica de estos resultados, parece que tras la primera aplicación, con ligero descenso de T4 libre y respuesta variable de T3, sugiriendo al principio una alteración de origen central, sin embargo, con la posterior elevación de TSH, que aunque en ascenso, se mantiene de dentro de rangos normales, y con el descenso progresivo de T4 libre y el ascenso de T3, se sugiere hipotiroidismo a de tipo subclínico.

Debemos tomar con cautela los resultados descritos. Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran la pequeña cantidad de pacientes con los que contamos. Aunque el proceso de reclutamiento aún está en curso, una pequeña cantidad de pacientes ha completado por lo menos tres ciclos, con apenas dos determinaciones de función tiroidea, sin embargo, siguiendo el patrón descrito previamente en todos los pacientes. Se requiere de un seguimiento de mayor plazo,

no solo a completar seis ciclos, para de esta manera determinar los cambios que se presenten a un mayor plazo de tiempo.

Por el momento podemos concluir que la administración de quimioterapia citotóxica parece relacionarse con alteraciones de la función tiroidea en los pacientes quienes lo reciben, sin poder establecer con los datos obtenidos si se relaciona con la administración de algún grupo de medicamentos específico, desarrollando un patrón de hipotiroidismo subclínico. Se requiere un mayor reclutamiento de pacientes y un mayor plazo de seguimiento para determinar una relación clara y establecer si se manifiestan dichos cambios clínicamente.

X. Consideraciones éticas

- Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

XI. Bibliografía

1. Hamnvik OP1, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 2;103(21):1572-87. doi: 10.1093/jnci/djr373. Epub 2011 Oct 18.
2. Illouz F1, Braun D2, Briet C2, Schweizer U2, Rodien P3. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep;171(3):R91-9. doi: 10.1530/EJE-14-0198. Epub 2014 May 15.
3. Ahmadieh H1, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410. doi: 10.1155/2013/725410. Epub 2013 Oct 27.
- 4.. Kappers MH1, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, Eechoute K, Mathijssen RH, Sleijfer S, Leijten F, Danser AH, van den Meiracker AH, Visser TJ. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3087-94. doi: 10.1210/jc.2011-1172. Epub 2011 Aug 3.
5. Baldazzi V1, Tassi R, Lapini A, Santomaggio C, Carini M, Mazzanti R. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal

cancer patients: a prospective single-center study. *Urol Oncol*. 2012 Sep;30(5):704-10. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.07.015. Epub 2010 Oct 2.

6. Yavuz S1, Apolo AB, Kummar S, del Rivero J, Madan RA, Shawker T, Reynolds J, Celi FS. Cabozantinib-induced thyroid dysfunction: a review of two ongoing trials for metastatic bladder cancer and sarcoma. *Thyroid*. 2014 Aug;24(8):1223-31. doi: 10.1089/thy.2013.0621. Epub 2014 Jun 7. Nozières C1, Damatte-Fauchery C, Borson-Chazot F. Thyroid effects and anticancer treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011 Jun;72(3):198-202. doi: 10.1016/j.ando.2011.04.002. Epub 2011 Jun 2.

8. de Groot S1, Janssen LG, Charehbili A, Dijkgraaf EM, Smit VT, Kessels LW, van Bochove A, van Laarhoven HW, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van Leeuwen-Stok AE, van de Velde CJ, Putter H, Nortier JW, van der Hoeven JJ, Pijl H, Kroep JR. Thyroid function alters during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: results from the NEOZOTAC trial (BOOG 2010-01). *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149(2):461-6. doi: 10.1007/s10549-014-3256-4. Epub 2015 Jan 4.