



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI



TÍTULO:

FRECUENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS FUNCIONALES Y
ESTRUCTURALES ASOCIADAS A RADIOTERAPIA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS SUPERVIVIENTES DE TUMORES MALIGNOS LOCALIZADOS
EN CABEZA Y CUELLO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Isis Pamela Martínez López Matrícula 97371538
Residente de Segundo año de Endocrinología Pediátrica
Tel: 993 129 10 45 Correo e-: ipmlopez91@gmail.com

TUTORES DE TESIS:

Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández. Matrícula 11157054
Médico Endocrinólogo. Servicio de endocrinología pediátrica.
Tel: 5627-6900 Ext. 22292. Correo-e: riha0306@yahoo.com.mx

Dra. Yadira Betanzos Cabrera. Matrícula 99230890
Médico oncólogo pediatra. Servicio de Oncología Pediátrica
Tel: 5627-6900 Ext. 22499. Correo-e: Yadirabc_77@hotmail.com

COLABORADORES:

Dr. Sebastián Arturo Castillo Rodríguez Matrícula 97381083
Médico radiólogo pediatra. Tel: 5627-6900 Ext. 22499. Correo-e: dr.sebastian.castillo@gmail.com

Dra. Jessica Chávez Noguera Matrícula 98375068
Médico adscrito del servicio de Radiocirugía, Hospital de Oncología CMNSXXI
Correo-e: chaveznogueda@hotmail.com

MÉXICO, CD. MX., 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**,
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SZOLO XXI

Registro COFOPRES **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017131**

FECHA **Miércoles, 26 de mayo de 2021**

Mtra. Aleida de Jesús Rivera Hernández

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES ASOCIADAS A RADIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SUPERVIVIENTES DE TUMORES MALIGNOS LOCALIZADOS EN CABEZA Y CUELLO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3603-027

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMPRESO

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
VARIABLES.....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	25
FACTIBILIDAD.....	26
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS.....	43

RESUMEN

Martínez-López I, Rivera-Hernández A, Betanzos-Cabrera Y, Castillo-Rodríguez S, Chávez-Noguera J.

*Residente de Endocrinología segundo año; **Medico Adscrito al servicio de Endocrinología; ***Medico adscrito al servicio de Oncología****Médico adscrito al servicio de Imagenología; ****Médico adscrito al servicio de radioterapia.

Antecedentes: En los últimos 50 años la combinación de avances en el diagnóstico y tratamiento multimodal del cáncer infantil ha incrementado su supervivencia hasta un 85% a nivel mundial. Las alteraciones tiroideas son las secuelas más frecuentes en los supervivientes que recibieron radioterapia (RT) a cabeza y cuello, como es el caso del Linfoma de Hodgkin (LH), Tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC) y Tumores de Tejidos Blandos de Cabeza y Cuello (TTBCC), en quienes la frecuencia de estas alteraciones va del 13 al 78%. La frecuencia de disfunción tiroidea se reporta del 57 al 60% y de alteraciones estructurales del 42%. En nuestro país no encontramos estudios publicados que reporten la frecuencia de las alteraciones tiroideas asociadas a RT en estos pacientes.

Objetivo: Determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas asociadas a RT en pacientes pediátricos supervivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello. Objetivos específicos: 1.1 Determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas funcionales asociadas a RT. 1.2 Determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas estructurales asociadas a RT.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, prolectivo, en la Consulta externa de los servicios de Endocrinología y Oncología pediátrica de la UMAE HP CMSNXXI, en un periodo comprendido entre mayo y agosto de 2021. Criterios de inclusión: se incluyeron pacientes de 4 a 17 años 11 meses de edad, con diagnóstico de tumor maligno localizado en cabeza o cuello, con 2 o más años en vigilancia, que recibieron RT. Criterios de exclusión: se excluyeron pacientes con diagnóstico de alteración tiroidea previa a la RT, además de aquellos con diagnóstico de síndromes que predisponen a neoplasias tiroideas y a neoplasias en general. Criterios de eliminación: se eliminaron pacientes que no acudieron a estudios de laboratorio o USG.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva: medianas, mínimos y máximos para variables cuantitativas y frecuencias en porcentaje para las cualitativas. Análisis en software SPSS25.

Resultados: N=42. Predominio de sexo masculino (83%). Edad de estudio: 13 años (7-17); años de supervivencia: 4.5 (2-14); edad de exposición a RT: 7 años (2-13). Tipos de tumores: TSNC 25 (59%), LH 10(24%) TTBCC 7(17%). Localización del tumor: cerebral 24 (57%), tejidos blandos de cabeza 6(14%), cervical 12(29%). Región de RT: cráneo 17(40%), cuello 12(29%), craneoespinal 13(31%). Alteraciones tiroideas en 21 casos (50%), de los cuales el 42% recibió RT a cuello y craneoespinal, y una dosis media a la tiroides de 28.2 Gy (0.95-39.8Gy). Alteraciones funcionales en 48%: hipotiroidismo subclínico (HS) en 31% e hipotiroidismo primario clínico (HPC) en 17%. Dosis media de RT a tiroides de 28Gy (0.95-35) en HS y de 33 Gy (25-39.8) en HPC. Alteraciones estructurales en 38%, de las cuales se encontró Nódulo Tiroideo (NT) en 19% y atrofia tiroidea (AT) en 19%. Dosis media a la tiroides para NT de 30.7 Gy(9.2-36.8) y de 28 Gy (25.8-39.8). El 36% presentó alteraciones funcionales y estructurales concomitantemente.

Conclusiones: La frecuencia de alteraciones tiroideas en los supervivientes pediátricos de tumores malignos localizados en cabeza y cuello tratados con RT fue del 50%. La frecuencia de alteraciones tiroideas funcionales fue del 48%. El HS fue la alteración funcional más frecuente con 31%. El HPC tuvo una frecuencia de 17%. No hubo casos de hipertiroidismo. La frecuencia de alteraciones estructurales fue del 38%, la frecuencia de NT y AT fueron iguales (19% cada uno).

ANTECEDENTES

La tiroides es una glándula endocrina que sintetiza y secreta hormonas que cumplen funciones cruciales en el metabolismo energético, participando en el control de la temperatura corporal, la termogénesis, la frecuencia cardíaca, la contracción y relajación miocárdicas, el gasto energético, el peso, el metabolismo de los lípidos, la motilidad gastrointestinal, la depuración renal de agua y en la etapa pediátrica promueven la maduración del sistema nervioso central (SNC), el crecimiento corporal y el desarrollo óseo desde la etapa fetal hasta el final de la niñez^{1,2}, por lo que su función normal es fundamental para el desarrollo neurocognitivo temprano y el adecuado crecimiento y desarrollo³.

Esta glándula proviene de células epiteliales del endodermo del intestino anterior ventral⁴. Se compone por dos lóbulos (derecho e izquierdo) unidos por un istmo. Su consistencia es firme y se ubica posterior a los músculos infrahioides, superior al límite inferior del cuello, extendiéndose desde de la 5ª vértebra cervical hasta la 1ª vértebra torácica⁵.

La tiroides está rodeada por una cápsula de tejido conectivo que forma septos en el parénquima, subdividiéndolo en varios lobulillos que contienen folículos⁵, altamente vascularizados, separados por tejido conectivo que contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Los folículos son la unidad funcional de la tiroides ya que en ellos se lleva a cabo la síntesis de las hormonas tiroideas (HT) y se componen de una capa de células epiteliales cúbicas dispuestas en anillo, formando una luz con contenido coloide proteico, siendo el constituyente principal de la masa total de la tiroides⁶.

En cuanto a su tamaño, el volumen de la tiroides depende de la edad del paciente, sexo, peso, talla y suficiencia de yodo corporal. La glándula puede ser medida por inspección o palpación, sin embargo, la variación interobservador es de hasta 40%⁷. La ultrasonografía (USG) es una técnica no invasiva, objetiva y precisa para establecer el tamaño tiroideo^{7,8}.

La función y el crecimiento de la tiroides son controlados por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La hormona liberadora de tirotropina (siglas en inglés, TRH) hipotalámica estimula las células tiotropas en la adenohipófisis para producir hormona estimulante de la tiroides (por sus siglas en inglés, TSH) que, a su vez, promueve el crecimiento de la glándula tiroides y la secreción de hormonas por la misma. Las HT regulan negativamente la TRH, lo que genera un bucle de retroalimentación negativa⁹.

Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de trastornos tiroideos adquiridos; dentro de los principales se encuentran la deficiencia de yodo, predisposición genética a la autoinmunidad y en el caso de los pacientes oncológicos, la radiación ionizante a dosis

altas para el tratamiento de algunos tipos de cáncer pediátricos, en particular de tumores localizados en cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin (LH), tumores del sistema nervioso central (TSNC) y tumores de cabeza y cuello propiamente dichos (TCCPD) (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, linfomas, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y carcinoma nasofaríngeo)¹⁰.

El cáncer es una de las principales causas de muerte de niños y adolescentes en todo el mundo; cada año a nivel mundial, se diagnostican ~400.000 niños de 0 a 19 años¹¹. En México, según el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) la tasa de incidencia (por millón) hasta el 2017 fue 89.6 a nivel nacional, de 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en adolescentes (10-19 años)¹².

El cáncer más frecuente en niños en orden de frecuencia son las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) en un 34%, seguidos de los TSNC en un 21%, linfomas incluyendo al LH en un 15%, TCCPD de 0.25 a 15% de frecuencia^{13,14}.

En los últimos 50 años la combinación de avances en el diagnóstico y tratamiento multimodal del cáncer infantil ha incrementado su supervivencia hasta un 85% a nivel mundial¹⁵; en nuestro país la tasa de supervivencia reportada a 5 años es del 57% y en algunas instituciones hasta el 70%¹². Esto ha permitido que cada año haya mayor número de supervivientes de cáncer, como lo reportado en el 2018 por el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), con un total de supervivientes de cáncer infantil anual de 45,000.¹⁶

Esto ha contribuido a que, con el paso de los años, se vean reflejados los efectos tardíos a mediano y largo plazo de las terapias utilizadas, reportándose hasta en un 75% a los 45 años de supervivencia. Estos efectos dependen de forma directa e indirecta del tipo de cáncer, edad de inicio, sitio anatómico, estadio de la enfermedad y alteraciones genéticas somáticas¹⁵.

Las alteraciones endocrinas son complicaciones frecuentes en supervivientes de cáncer infantil y ocurren en ellos desde 50 hasta 90% de los casos a lo largo de su vida^{17,18}. Mostoufi en el 2016 reportó alteraciones endocrinas en supervivientes de linfoma de Hodgkin (LH) en un 60.1%, en 54% de los TSNC, en 45.6% de LLA y en 41.3% de TCCPD¹⁹. En cuanto al riesgo de desarrollar segundas neoplasias (SN) en supervivientes de cáncer infantil, la incidencia acumulada de SN a 30 años de seguimiento es del 9.3%, con un incremento del riesgo de 5 hasta 30 veces de segunda neoplasia comparada con sus pares sin este antecedente¹⁵. El carcinoma de tiroides es una de las SN más frecuentes en estos pacientes, y los factores de riesgo para su presentación incluyen: uso de RT, edad al

diagnóstico de neoplasia primaria, historia familiar de cáncer y tipo de primera neoplasia; se ha observado un riesgo mayor en mujeres con antecedente de LH con RT ^{17,20}.

Actualmente 40-50% de los niños con cáncer reciben radioterapia como parte de su tratamiento. Sus principales indicaciones que implican involucro a cabeza y cuello son: linfoma Hodgkin, rhabdomyosarcoma y tumores de sistema nervioso central (astrocitoma, ependimoma, meduloblastoma, tumores intracraneales de células germinales, craneofaringioma y glioma de tallo encefálico²¹.

RADIOTERAPIA (RT) Y RADIOSENSIBILIDAD TIROIDEA

La RT se basa en la emisión controlada de radiación ionizante para depositar una cantidad determinada de energía en un área específica de tejido seleccionado, con el objetivo de destruir las células neoplásicas, aunque también afecta a las normales²². Actúa sobre los tejidos de forma directa, cediendo energía a una macromolécula biológica (el ADN, ARN y/o proteínas), lo que provoca alteraciones moleculares por ruptura de sus enlaces. Las células normales pueden reparar los daños subletales radioinducidos mucho mejor que las células malignas. Aquellas células de ciclo rápido como las neoplásicas y otras de tejidos normales (como las células epiteliales), tienen mayor riesgo de apoptosis por radiación en comparación con las células de crecimiento lento o inactivo²³.

La tiroides se considera un tejido resistente a los efectos agudos de la radiación, sin embargo, las catástrofes nucleares como las sucedidas en Chernóbil, Nagasaki y Hiroshima, han demostrado la radiosensibilidad tiroidea a mediano y a largo plazo, hecho que depende de factores como el grupo etario que recibió la radiación²⁴, ya que el riesgo de afección estructural y funcional es inversamente proporcional a la edad de exposición a la radiación^{23,25}.

Los mecanismos involucrados en el daño tiroideo inducidos por RT son diversos y aún no bien comprendidos. Uno de ellos es el daño causado a los pequeños vasos sanguíneos tiroideos y a la cápsula tiroidea. Varios autores confirman la etiología vascular del daño tiroideo, incluyendo la isquemia relativa de la glándula secundaria a aterosclerosis carotídea²⁶. Por otro lado, el estrés oxidativo originado por la radiación ionizante provoca la desestabilización genética de las células tiroideas, así como alteración de las actividades enzimáticas, disfunción mitocondrial, lisis de la membrana y muerte celular. También se ha evidenciado que la radiación ionizante retrasa la proliferación de las células foliculares

tiroideas²⁴. Estos mecanismos de daños explicarían el desarrollo de hipotiroidismo primario, atrofia tiroidea e incluso de la aparición de nódulos benignos.

Además de los efectos de necrosis y apoptosis tiroidea inducidos por la RT, también se han descrito procesos autoinmunes con producción de anticuerpos antitiroideos probablemente debido a la exposición de antígenos tiroideos tras la destrucción de la glándula asociada a la RT, sobre todo relacionado a dosis altas de radiación, resultando en hipertiroidismo²⁷.

El reordenamiento dosis-dependiente de radiación del gen RET/PTC secundario al H₂O₂ generado durante la radiación es responsable de la ruptura del ADN de doble cadena, facilitando la formación de RET/PTC1 y con ello la aparición de carcinoma de tiroides^{24,28}.

Las secuelas de la RT dependerán principalmente de factores como la edad de exposición, el campo involucrado, modalidad, esquema de RT y dosis recibida en la tiroides²⁹. La alta sensibilidad tiroidea a la RT en edades tempranas puede explicarse por la mitosis de los tirocitos durante el crecimiento corporal, sobre todo antes de los 5 años de edad, lo que favorece la acumulación de defectos genéticos tras la exposición a la RT; la tasa de mitosis se reduce con la edad, por lo que a mayor edad de exposición es menor el riesgo de alteración tiroidea^{28,29}.

En nuestra institución existen 3 modalidades de RT: la tridimensional conformada (3DCRT), que es capaz de generar un haz de irradiación de intensidad no uniforme; la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés) con capacidad de producir una mayor conformación de la distribución de la dosis (es decir, que esta se adapta de una manera más precisa a la forma tridimensional del área a tratar) que con los tratamientos 3DCRT³⁰ y la Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada (VMAT), técnica de IMRT donde el acelerador lineal rota constantemente alrededor del paciente y consiguen distribuciones de dosis conformadas en tiempos de tratamientos inferiores al de otras técnicas de IMRT³¹. La 3DCRT reduce el volumen normal del tejido expuesto a dosis altas de radiación, lo que potencialmente disminuye el riesgo de alteraciones inducidas por RT, comparado con el mayor riesgo de estas alteraciones con la IMRT, ya que en esta hay un mayor volumen de tejido expuesto debido a la "fuga" de la radiación²⁶. Independientemente de la modalidad, se ha establecido que dosis recibida en la tiroides >30 Gy incrementan el riesgo de alteraciones tiroideas³².

ALTERACIONES TIROIDEAS ASOCIADAS A RT

Las alteraciones tiroideas asociadas a RT de cabeza y cuello reportadas en supervivientes de cáncer infantil, pueden ser funcionales como el hipotiroidismo e hipertiroidismo, y estructurales: disminución del volumen tiroideo, bocio, nódulos tiroideos benignos y carcinoma de tiroides, de este último el más frecuente es el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) ¹⁷.

Se ha reportado una frecuencia de alteraciones tiroideas tanto funcionales como estructurales en supervivientes de tumores localizados en cabeza y cuello variable, desde 13 hasta 78%^{17,33}, siendo del 57-60% para las alteraciones funcionales³³ y de 42% para las alteraciones estructurales detectadas por USG²⁶.

-Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario se trata de una disfunción de la glándula tiroides que ocasiona niveles circulantes disminuidos de HT, inadecuados para llevar a cabo sus efectos². Los síntomas más comunes del hipotiroidismo son fatiga, intolerancia al frío, sequedad de piel, efluvio telógeno y estreñimiento. A la exploración física el bocio es el hallazgo más común, y según la severidad del cuadro puede haber bradicardia, reflejos retardados, mixedema de cara y extremidades. En la etapa pediátrica puede presentarse retraso puberal o incluso pubertad precoz. El hipotiroidismo también causa un crecimiento lineal deficiente y, si no se diagnostica a tiempo, puede comprometer la estatura final³. En niños supervivientes de cáncer, el tratamiento del hipotiroidismo es igual al de cualquier otra etiología y se basa en la sustitución hormonal con levotiroxina.

El hipotiroidismo subclínico (HS) consiste en la elevación de la TSH con concentraciones normales de hormonas tiroideas circulantes. Por lo general es asintomático, aunque se acepta la posibilidad de sintomatología leve e inespecífica, como la astenia, estreñimiento, sequedad de la piel, entre otros. Su principal efecto adverso asociado es la potencial alteración del metabolismo de los lípidos, con concentraciones elevadas de colesterol total y LDL, lo que incrementa el riesgo cardiovascular³⁴.

El hipotiroidismo primario es la secuela tiroidea más común tras RT a región inferior del cuello o craneoespinal, con riesgo 17 veces mayor en pacientes con este antecedente que respecto a la población general²⁹. Su prevalencia en los supervivientes de cáncer es de 13,8% a 30% a 5 años de la RT^{26,29,35,36}.

Los factores de riesgo para su hipotiroidismo primario son: dosis de RT a la glándula mayor o igual de 25 Gy (algunos estudios reportan riesgo a partir de 10 Gy) ^{18,29}, volumen tiroideo pequeño previo a RT, uso de I131-MIBG y uso de inhibidores de tirosina cinasa^{35,36}. Se ha

reportado mayor riesgo de hipotiroidismo especialmente con agentes quimioterapéuticos como bleomicina, agentes alquilantes y ciclofosfamida, sin embargo, aún no hay evidencia contundente sobre si la quimioterapia citotóxica es un factor de riesgo para alteraciones tiroideas^{25,26}.

El 50% de los casos de hipotiroidismo primario ocurren dentro de los primeros 5 años tras la RT, con un pico dentro de los primeros 2 a 3 años, con un riesgo elevado hasta después de 25 años de la RT. A mayor dosis, es menor el periodo de latencia^{25,26,35}.

La neoplasia con mayor incidencia de hipotiroidismo posterior a RT es el LH, con riesgo relativo de 17.1, comparado con controles³⁷. Esto se debe a que el sitio de RT en LH involucra directamente el cuello. En supervivientes de esta neoplasia, la frecuencia de hipotiroidismo primario es de hasta 65% tras 20 años de la RT a cuello con dosis de 15-25 Gy^{25,37}.

El segundo grupo con mayor frecuencia de hipotiroidismo primario es el de los tumores de SNC con prevalencia de 33 a 77%, en pacientes con tumores cerebrales embrionarios. La RT cráneo-espinal es comúnmente usada en pediatría para el manejo de tumores cerebrales, lo que inevitablemente conduce a la irradiación de la tiroides, con una frecuencia de hipotiroidismo primario de 20 hasta 80%³³. En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello propiamente dichos, 4% presentan hipotiroidismo primario, pero se ha descrito una incidencia de hasta 67%^{26,35}.

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en estos pacientes no se conoce, sin embargo, casi todos los pacientes cuya dosis recibida fue mayor a 40 Gy en la región cervical, desarrollan un incremento significativo de la TSH, con un pico máximo de elevación entre los 6 hasta 24 meses post RT y 80% de los pacientes evolucionan a hipotiroidismo clínico a los 5 años de seguimiento^{26,36}.

-Hipertiroidismo primario

El hipertiroidismo primario se manifiesta por el incremento de las HT y niveles bajos de TSH¹. Las manifestaciones más comunes son: palpitaciones, nerviosismo, fatiga fácil, hipercinesia, diarrea, diaforesis, intolerancia al calor e hiporexia. Los hallazgos a la exploración física que se han reportado en los pacientes supervivientes de cáncer son bocio, exoftalmos, taquicardia, hipertermia, temblor distal fino, debilidad y pérdida de masa muscular; en niños puede haber aceleración de la maduración ósea y de la velocidad de crecimiento^{1,38}. A pesar de presentar un cuadro tipo enfermedad de Graves, los anticuerpos

antitiroideos en pacientes irradiados pueden ser negativos³⁸. El manejo es a base de medicamentos antitiroideos, yodo radiactivo y rara vez requiere cirugía³⁹.

El mecanismo causal del hipertiroidismo en estos pacientes se desconoce, pero se cree podría estar relacionado con una reacción autoinmune tardía a la exposición a antígenos tiroideos liberado/s tras el daño a la tiroideos inducido por la RT^{38,39}.

En los supervivientes oncológicos, los factores de riesgo descritos para hipertiroidismo primario son: radiación externa en región tiroidea mayor o igual de 35 Gy, uso de I131-MIBG, inhibidores de tirosina cinasa y trasplante de células madre hematopoyéticas³⁵). La quimioterapia no se ha relacionado con el desarrollo de hipertiroidismo³⁹.

En distintas series de supervivientes de cáncer que recibieron RT a cabeza o cuello, se ha reportado una frecuencia de hipertiroidismo de 0.3-5%^{35,37-39}, especialmente en supervivientes de LH, con una incidencia de hasta 8 veces mayor que comparados con gemelos controles y una dosis de radiación ≥ 35 Gy, con un periodo de latencia de 5-8 años tras la exposición, con riesgo elevado de padecerlo hasta >25 años tras la RT, sin diferencia significativa respecto al sexo^{37,39}.

-Atrofia tiroidea:

Se ha observado una disminución importante de la glándula (<2 desviaciones estándar (D.E.) para el peso y sexo, en pacientes con RT a cabeza y cuello con frecuencia de 38%, detectando la mayoría de los casos dentro de los primeros 5 años tras RT (Mínimo 1 año y máximo 16 años). La dosis de RT que se ha descrito como factor de riesgo para esta disminución es de >2 Gy recibidos por la tiroides. Esta reducción del volumen tiroideo puede correlacionarse con riesgo de hipotiroidismo⁴⁰.

-Nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos tras RT, pueden ser benignos o malignos. Su incidencia acumulada continúa incrementando incluso 30 años tras la exposición a RT³⁵. Hasta el 27% de los pacientes que recibieron RT de cuello desarrollan nódulos tiroideos en un plazo de 20 años de seguimiento, y de estos, hasta el 38% puede ser maligno, de los cuales el cáncer papilar de tiroides (CPT) es el más frecuente^{26,35}. El riesgo relativo de presentar cáncer de tiroides tras RT es de 15 a 53 respecto a la población no irradiada²⁶. El periodo de latencia mínimo para el desarrollo de carcinoma de tiroides es de 5 a 10 años de la exposición a RT, el pico máximo de riesgo es entre los 20-35 años y disminuye tras ese tiempo^{28,29}.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CPT es la dosis de RT que recibe la tiroides, reportándose con dosis tan bajas como 0.05 a 0.1Gy y con un incremento lineal

del riesgo hasta 20-29 Gy ya que con dosis >30 Gy hay una reducción del riesgo, probablemente por la muerte de las células de la tiroides³².

La edad de exposición es otro factor de riesgo para el carcinoma de tiroides, con riesgo 10 veces mayor en niños que recibieron RT en el primer año de vida, comparado con aquellos de 15-20 años²⁸. Un estudio realizado por Veiga en 2012 muestra que la exposición a RT antes de los 4 años de edad incrementó 5 veces el riesgo de CDT por cada Gy recibido en la tiroides, comparado con aquellos con exposición a la RT entre los 10 y 14 años de edad⁴¹.

Aunque hasta el momento no se ha demostrado que la quimioterapia sea un factor de riesgo para el desarrollo de CDT, actualmente se considera que los agentes alquilantes podrían incrementar el riesgo de CDT hasta 4 veces más en quienes se da como terapia única y que este riesgo podría ser aditivo al riesgo de la RT para desarrollo de CDT en sujetos que recibieron ambas terapias³⁵.

Respecto a la frecuencia por tipos de cáncer, los supervivientes de LH tienen desde 14 hasta 18.3 más riesgo de desarrollar carcinoma papilar de tiroides (CPT) y puede ocurrir, aunque la tiroides sea excluida del campo de RT por exposición a pequeñas dosis de radiación²⁶. El periodo de latencia en estos pacientes varía ampliamente en la literatura desde 0.6 a 38 años, con una mediana de tiempo de 19-20 años tras el tratamiento del LH⁴¹. En pacientes con tumores de SNC con RT se ha encontrado una frecuencia de nódulos tiroideos en un 8.8%, con una prevalencia mayor en aquellos con RT craneoespinal contra los que no recibieron irradiación espinal (25.9 vs. 3.4%)⁴².

La evolución clínica del CPT tras RT es similar al esporádico, aunque en su mayoría puede estar asociado a presentación multifocal y metástasis linfáticas cervicales, sin embargo, no se ha encontrado mayor frecuencia de metástasis a distancia. La mortalidad del CPT tras RT es igual que en el resto de la población pediátrica con CPT^{28,35}. El seguimiento, evaluación y tratamiento tanto de nódulos benignos o malignos es similar la de la población general³⁵.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores localizados en cabeza y cuello en la población pediátrica tienen una frecuencia de 20%. El tratamiento incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia, esta última incrementa el riesgo de disfunción tiroidea en un 50% de los pacientes, así como de alteraciones estructurales tiroideas en un 10%. De particular importancia es el desarrollo de un nódulo tiroideo pues conlleva un riesgo alto de corresponder a una segunda neoplasia como consecuencia de la RT, en específico el cáncer diferenciado de tiroides, de acuerdo a múltiples reportes a nivel internacional. La detección oportuna de la disfunción tiroidea implica un tratamiento oportuno que favorecería el crecimiento y desarrollo de estos niños. Además, en el caso de aquellos con cáncer de tiroides el tratamiento temprano disminuiría la morbimortalidad asociada a esta patología, lo que podría mejorar la calidad de vida de esta población superviviente a cáncer. En México no encontramos estudios que reporten la frecuencia de alteraciones funcionales y/o estructurales de la glándula tiroides, por lo que consideramos importante conocerla y en consecuencia ofrecer un tratamiento integral.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Nuestro hospital es un centro de referencia de pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas, siendo los tumores malignos localizados en cabeza y cuello los más frecuentes (TSNC, Rabdomiosarcoma, EH, Carcinomas), y cuyo tratamiento implica el uso de RT. La exposición de órganos no-diana durante la RT es inevitable, como en el caso de la tiroides, que es una glándula radiosensible y puede presentar alteraciones funcionales y estructurales a mediano y largo plazo tras la radiación, dependiendo de factores como el esquema de RT, sitio irradiado, tiempo transcurrido desde la exposición y, en especial, de la edad al momento de la exposición presentándose hasta el 60% en los supervivientes de cáncer infantil. En México no hay reportes acerca de la frecuencia de las alteraciones tiroideas funcionales y estructurales en supervivientes pediátricos de estos tumores, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones tiroideas, funcionales y estructurales asociadas a la radioterapia en pacientes pediátricos supervivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMNSXXI?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La frecuencia de alteraciones tiroideas asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos superviviente de tumores malignos localizados en cabeza y cuello en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMNSXXI, es mayor del 78% como lo reportado por Caglar.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. La frecuencia de alteraciones funcionales tiroideas asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos superviviente a tumores de cabeza y cuello malignos es mayor del 57%, como lo reportado por Caglar.

2. La frecuencia de alteraciones estructurales tiroideas asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos superviviente a tumores de cabeza y cuello malignos es mayor del 42% como lo reportado por Jereczek.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos supervivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMNSXXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas funcionales asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos supervivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMNSXXI.
2. Determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas estructurales asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos supervivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello en la UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMNSXXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **TIPO DE ESTUDIO:** estudio observacional, transversal, descriptivo, prolectivo.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: Consulta externa de los servicios de Endocrinología y Oncología pediátrica. Departamento de imagenología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund.

- **FUENTES DE INFORMACIÓN:**

- Interrogatorio y exploración física de los pacientes seleccionados y que aceptaron participar.
- Expedientes clínicos de pacientes supervivientes de cáncer con RT a cabeza y cuello que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Resultados de laboratorio a través del programa institucional Modulab.
- Imágenes y reporte ultrasonográficos a través del sistema Xeroviewer.
- Datos del sistema de planeación de tratamiento de RT Eclipse™ de la marca Varian.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes de 4 a 17 años 11 meses de edad, con diagnóstico de tumor maligno localizado en cabeza o cuello, con 2 o más años en vigilancia, que recibieron RT.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario, hipotiroidismo central, hipertiroidismo, bocio o nódulo tiroideo previos a la RT.
- Pacientes con síndromes que predisponen a neoplasias tiroideas: poliposis adenomatosa APC, complejo de Carney, síndrome de DICER1, síndrome de tumor hamartoma PTEN, síndrome de Werner, neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
- Pacientes con síndromes que predisponen a neoplasias en general, por fragilidad cromosómica (X frágil, Li Fraumeni, síndrome de Down. etc).

- **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que no acudieron a estudios de laboratorio o USG.

TAMAÑO DE MUESTRA

El muestreo fue por conveniencia, de todos los pacientes supervivientes de cáncer que recibieron RT a cabeza y cuello que cumplieron con los criterios de inclusión.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

1. Se identificaron en la base de datos de supervivientes de cáncer del servicio de Oncología Pediátrica, los pacientes con diagnóstico de tumor maligno primario de cabeza o cuello que recibieron radioterapia.
2. Una vez autorizado el protocolo se revisaron los expedientes tanto electrónico como físico para identificar a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.
3. En su consulta de seguimiento por oncología médica se les invitó a participar en el estudio. Se explicó tanto a los padres o tutores, como al paciente en qué consistía el estudio. Una vez firmado el consentimiento y asentimiento informado, se realizó a los pacientes y padre o tutor un interrogatorio dirigido sobre signos y síntomas de disfunción tiroidea y se recabaron los datos sobre el tipo de cáncer, su tiempo de evolución y el tratamiento utilizado.
4. Al paciente se le determinaron medidas antropométricas pertinentes y exploración física de la región tiroidea y cervical.
5. El mismo día de su cita se obtuvo muestra sanguínea para realizar perfil tiroideo (TSH, T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre) y anticuerpos anti-Tiroglobulina (Anc AntiTg) y anticuerpos anti-Tiroperoxidasa (Ac Anti TPO) y se realizó el USG tiroideo por un radiólogo pediatra.
6. Los resultados de los estudios fueron analizados por los médicos encargados del protocolo y la tesista se comunicó vía telefónica con los padres del paciente para informar resultados y, aquellos que presentaron alteraciones en el perfil tiroideo y/o nódulo tiroideo a la EF o por USG, se refirieron a endocrinología para continuar proceso diagnóstico y tratamiento.
7. Se encontraron pacientes que ya estaban en seguimiento por endocrinología, en quienes se revisó el historial clínico y en caso de no contar con perfil tiroideo, determinación de anticuerpos y USG tiroideo se les realizaron el día de la cita más próxima que tuvieran en cualquier servicio del hospital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos recabados de los pacientes, se generó una base de datos en el programa SPSS25 en el cual se asignó un folio a cada participante para salvaguardar los datos personales de los mismos y después se analizaron con el paquete estadístico ya referido.

En el caso de las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se determinó por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov su distribución; en las variables paramétricas se calculó media y desviación estándar y a las no paramétricas se calculó mediana, mínimos y máximos.

VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona contando desde su nacimiento.	Tiempo en años desde el nacimiento a la fecha de evaluación clínica.	Cuantitativa	Numérica discreta	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer.	Sexo asignado al nacimiento	Cualitativa	Dicotómica	Hombre Mujer
Edad al diagnóstico de cáncer	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer	Tiempo en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer	Cuantitativa	Numérica Discreta	Años
Tipo de cáncer	Tipo de célula que origina la neoplasia.	Registro en el expediente clínico de tipo histológico de cáncer	Nominal	Politómica	1. Linfoma de Hodgkin 2. Astrocitoma 3. Ependimoma 4. Meduloblastoma 5. Germinoma 6. Glioma 7. Pinealoblastoma 8. Rabdomiosarcoma 9. Otros tumores de tejidos blandos de cabeza y cuello.
Localización del tumor	Sitio anatómico en el que se encuentra la neoplasia maligna	Sitio de localización referido en el expediente clínico de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos y de imagen.	Nominal	Politómica	1. Cerebral 2. Tejidos blandos de cabeza 3. Cervical
Tiempo como superviviente	Tiempo desde la conclusión del tratamiento del cáncer hasta el final de la vida.	Tiempo en años desde el término del tratamiento del cáncer hasta el desenlace del estudio o la muerte.	Cuantitativa	Numérica discreta	Años
Tiempo post exposición a RT	Tiempo transcurrido desde la exposición de	Meses transcurridos desde la conclusión	Cuantitativa	Continua Discreta	

	la RT hasta la evaluación clínica	de esquema de RT hasta el momento de la evaluación clínica			Años
Región de radioterapia	Sitio anatómico que recibió la dosis de radioterapia administrada	Región anatómica a la cual se dirigió la radioterapia según nota del servicio de radioterapia	Nominal	Politémica	1.Cráneo 2.Craneoespinal 3.Cuello
Prescripción de RT	Dosis de radiación que se prescribe a un paciente y número de fracciones indicadas	Cantidad total de radioterapia expresada en Greys	Cuantitativa	Continua Discreta	Greys (Gy)
Fracciones de RT	Número de fracciones en las que se dividió la dosis de RT indicadas	Número de fracciones de RT registrada en el expediente	Cuantitativa	Continua	Número de fracciones (sesiones)
Modalidad de RT	Método de aplicación de la radioterapia de rayo externo	Modalidad de RT registrada en el expediente clínico	Nominal	Politémica	1.3D Conformal 2.IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada).
Dosis media de RT a la glándula tiroides	Media de la cantidad de Gy que recibe la tiroides durante la RT	Dosis en Gy que recibió la tiroides consignada en el expediente clínico	Nominal	Numérica	1.Dosis en Gy
Exploración física tiroidea	Búsqueda sistematizada por medio de inspección y palpación de datos de alteración tiroidea.	Hallazgos detectados por medio de la exploración física de la glándula tiroides. (Según técnica descrita en Anexo, figura I) -Bocio: aumento difuso de la glándula tiroides. -Nódulo tiroideo: masa localizada en la región anatómica de la tiroides.	Nominal	Politémica	1. Normal 2.Bocio 3.Nódulo tiroideo
Hipotiroidismo primario clínico	Enfermedad endocrina causada por deficiencia de las hormonas	Concentraciones de TSH elevada para la edad con niveles	Nominal	Dicotómica	1. Sí 2. No

	tiroides, debida por falla en la glándula tiroides	séricos de T4L baja para la edad (Valores descritos en Anexo Tabla 2).			
Hipotiroidismo subclínico	Disfunción tiroidea leve caracterizada por elevación de la TSH y nivel normal de T4	Elevación de TSH por arriba del rango de normal y nivel sérico de T4L normal ambos para la edad. (Anexo Tabla 1).	Nominal	Dicotómica	1. Sí 2. No
Hipertiroidismo	Enfermedad endocrina causada por el aumento de la concentración sérica de las hormonas tiroideas	Nivel de TSH por debajo del rango del ensayo y nivel sérico de T4 elevado ambos para la edad. (Anexo Tabla 1).	Nominal	Dicotómica	1. Sí 2. No
Anticuerpos anti Tiroperoxidasa (Ac. antiTPO)	Moléculas glicoproteicas producidas por los linfocitos con capacidad de unirse a la Tiroperoxidasa	Determinación cuantitativa de los niveles séricos de Ac.-anti TPO por electroquimioluminiscencia considerados negativos según punto de corte de dos distintos laboratorios: 1. <9 UI/mL 2. <35 UI/mL	Cuantitativa	Numérica	UI/mL
Anticuerpos anti Tiroglobulina (Ac.anti-Tg)	Moléculas glicoproteicas producidas por los linfocitos con capacidad de unirse a la Tiroglobulina	Determinación cuantitativa de los niveles séricos de Ac.-anti Tg por quimioluminiscencia considerados negativos según el punto de corte de dos diferentes laboratorios: 1. <4 UI/mL	Cuantitativa	Numérica	UI/mL

		2. <84 UI/mL			
Hallazgos Ultrasonográficos de la tiroides	Descripción de la estructura de la tiroides a través de imágenes obtenidas mediante la medición de la reflexión o transmisión de ondas sonoras de alta frecuencia en el tejido tiroideo.	<p>Diagnóstico reportado por el médico radiólogo que realizó el ultrasonido tiroideo definidos por:</p> <p>1. Normal: sin alteraciones estructurales.</p> <p>2. Atrofia tiroidea: volumen tiroideo en cm³ <P 3 o >-2D.E. para la edad y sexo. Anexo Tablas 2 y 3.</p> <p>3. Nódulo tiroideo: aumento focal de volumen localizado en la tiroides cuyas características permiten su distinción del resto del parénquima. Evaluado por según el sistema de puntuación ACR-Tirads. Anexo Figura 2.</p> <p>4. Bocio: Volumen tiroideo en cm³ >P 97 o >2 D.E. para la edad y sexo. Anexo Tablas 2 y 3.</p>	Nominal	Politémica	<p>1. Normal</p> <p>2. Atrofia tiroidea</p> <p>3. Nódulo tiroideo</p> <p>4. Bocio</p>

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I, con fundamento en los artículos 13°, 14° fracción V, VI, VII, 16°, y de acuerdo con el artículo 17° fracción II, se clasificó como investigación **con riesgo mínimo**, ya que se trata de un estudio que empleó procedimientos comunes en exámenes físicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios, como son realización de somatometría y toma de muestras sanguíneas, con extracción de una cantidad no mayor al 1% del volumen total circulante, ya que esta fue de máximo 3 ml en una sola ocasión, además de realización de ultrasonido tiroideo, los cuales se realizaron como parte de la consulta médica habitual de seguimiento de los pacientes supervivientes.

En cuanto al consentimiento informado este se ciñó a lo establecido en el artículo 20°, 21° fracción I-IX, 22° fracción I-V, con firma tanto del consentimiento informado por parte del padre, madre o tutor, como el asentimiento por parte del paciente a partir de 8 años, de acuerdo con la Guía Clave 2810-009-014 del IMSS.

Confidencialidad: Para conservar la privacidad y no vulnerar la confidencialidad de los pacientes, se les asignó un folio y la información se manejó en una base de datos, la cual se codificó para evitar que sean identificados y sólo los investigadores principales tienen acceso a esta información. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados. Los datos se mantendrán en resguardo en el archivo de Oncología pediátrica y Endocrinología pediátrica por un periodo de 5 años, en una memoria USB por la Dra. Yadira Betanzos Cabrera y por la Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández, tutoras de la tesis, durante un periodo de 5 años.

FACTIBILIDAD

La elaboración de este protocolo fue factible debido a que los estudios de laboratorio (perfil tiroideo) y USG tiroideo fueron realizados en el Laboratorio y en el departamento de Imagenología en esta UMAE Hospital de Pediatría CMNSXXI.

RECURSOS HUMANOS

Médico Residente Dra. Isis Pamela Martínez López se encargó de la revisión de la literatura, mediciones antropométricas, historia clínica, exploración física, toma de muestras de laboratorio, comunicación de resultados, captura de datos, análisis de resultados y conclusiones.

Asesores responsables: Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández, profesor titular de Endocrinología pediátrica y Dra. Yadira Betanzos Cabrera, médico adscrito al servicio de Oncología Pediátrica, se encargaron de la supervisión del proceso de revisión de la literatura y realización del estudio.

Colaboradores:

Dr. Sebastián Arturo Castillo Rodríguez. Médico radiólogo pediatra, adscrito al servicio de Imagenología de la UMAE HPCMNSXXI, realizó los estudios de ultrasonografía tiroidea e interpretación de los resultados de imagen.

Dra. Jessica Chávez Noguera. Médico adscrito del servicio de radioterapia del Hospital de Oncología CMNSXXI, supervisó los datos correspondientes a las variables de RT.

RECURSOS MATERIALES

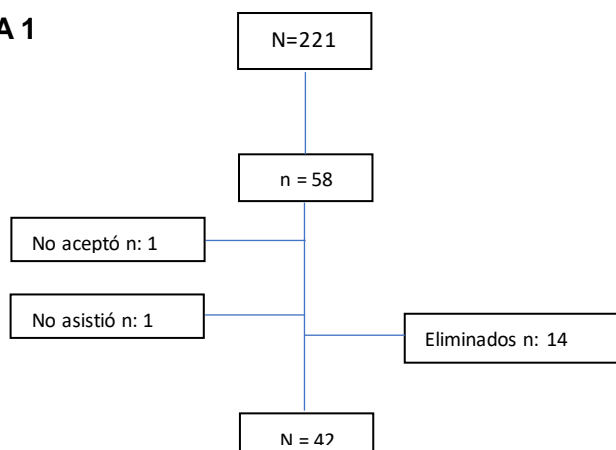
Papel, bolígrafo, computadora, fotocopias, sustentados por la tesista. Transductor lineal multifrecuencia de 9 a 16 Hz marca *General Electric* de la UMAE HPCMNSXXI. Sistema Eclipse™ de Varian de planeación de RT. Se utilizaron tubos sin anticoagulante.

RESULTADOS

Descripción de las características generales de la población de estudio

Se realizó la revisión de la base de datos de 221 pacientes supervivientes de cáncer del servicio de oncología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund, 61 con diagnósticos de linfoma de Hodgkin (LH), Tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC) y tumores de Tejidos Blandos de Cabeza y Cuello (TTBCC), que recibieron RT a cabeza y cuello, 58 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 14 eran foráneos, sin posibilidad de acudir a la realización de los estudios, 1 no aceptó participar y otro no asistió a su cita. El estudio incluyó 42 pacientes, de los cuales, 16 (38%) se encontraban en seguimiento por endocrinología pediátrica. **FIGURA 1.**

FIGURA 1



El análisis de los datos evidenció un predominio del sexo masculino 35(83%), con relación hombre: mujer 5:1. La mediana de edad al momento del estudio fue 13 años (7-17), edad al diagnóstico de cáncer de 6 años (0.67-13) y mediana de supervivencia de 4.5 años (2-14). La frecuencia por tipo de cáncer fue: TSNC 25 (59%) (astrocitoma, ependimoma, meduloblastoma, germinoma, glioma y pinealoblastoma); LH 10(24%) y TTBCC 7(17%) (rabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, fibrosarcoma y tumor de vaina de nervio periférico). En cuanto a la localización del tumor se observó una frecuencia del 57% de tumores cerebrales (n=24), tejidos blandos de cabeza (TBC) 14%(n=6) y cervical 29% (n=12), en esta última se encontraron los LH, un glioma y un tumor de la vaina del nervio periférico. Todos los casos recibieron tratamiento con quimioterapia.

La edad al momento de la exposición a RT fue 7 años (2-13). En los sitios anatómicos que recibieron RT se encontró la siguiente frecuencia: cráneo 17 (40%), craneoespinal 13 (31%) y cuello 12 (29%). La mediana de dosis de RT fue 54 Gy (21-60) y del número de fracciones

de 29 (12-33). La dosis media de RT que recibió la glándula tiroides fue de 6.5 Gy (0-39.8), dato disponible en 28 casos (66%). **TABLA Y GRÁFICA 1.**

TABLA 1. Características generales de la población estudiada y de la radioterapia	
Característica	n (%)
Sexo	
Mujer	7 (17)
Hombre	35 (83)
Edad de estudio (años)	13 (7-17)
Edad al diagnóstico de cáncer (años)	6 (67-13)
Años de supervivencia	4.5 (2-14)
Edad de exposición a RT (años)	7 (2-13)
Técnica de RT	
3D Conformal	21 (50)
IMRT	21 (50)
Región de RT	
Cráneo	17 (40)
Craneoespinal	13 (31)
Cuello	12 (29)
Prescripción de RT (Gy)	54 (21- 60)
Fracciones de RT	29 (12-33)
Dosis media a la tiroides (Gy)	6.5(0-39.8)

Los valores de las variables cuantitativas se expresan en Mediana (Mín-Máx)

GRÁFICA1. Frecuencias absolutas de tipos de cáncer y su localización.

Astroc.: astrocitoma
 Ependim: ependimoma
 Medulob: meduloblastoma
 Germin.: germinoma
 Pinealob.: pinealoblastoma
 LH: Linfoma de Hodgkin
 Rabdom.: rabdomiosarcoma
 TVNP: Tumor de la vaina de nervio periférico
 Leiom.: leiomiomasarcoma
 Sarc. Orbit.: sarcoma de órbita
 TBCC: Tejidos blandos de cabeza y cuello



Alteraciones tiroideas

Las alteraciones tiroideas se observaron en 21 casos (50%), la mayor frecuencia se encontró en los sujetos con TSNC 11(26%), seguido del LH 8(19%) y TTBC 2 (5%). La edad de exposición a RT mostró una mediana de 7 años (2-13); el 43% de las alteraciones se presentaron en niños \leq 5 años al recibir la RT. Según la región de RT, la frecuencia observada tanto en cuello como craneoespinal fue del 21% (n=9) y en cráneo 8% (n=3).

El 69% de los casos con alteraciones tiroideas recibió una dosis media de >25 Gy a la tiroides, sin embargo, la mediana de todos los casos fue de 28.2 Gy (0.95,39.8). El tiempo transcurrido entre la exposición a RT y el hallazgo de alguna alteración tiroidea (periodo de latencia) presentó una mediana de 4 años (1-14) y el 72% de los casos con alteraciones ocurrieron dentro de los primeros 5 años.

En cuanto a los casos sin alteración tiroidea, los tumores más frecuentes también fueron los TSNC 14 (33%), seguidos de los TTBC 5 (12%) y por último LH 2 (5%). De acuerdo con la región de RT, la mayor frecuencia fue cráneo 33% (n 14), craneoespinal 10% (n 4) y cuello 7% (n 3). La dosis media recibida por la glándula tiroides fue 0.52 Gy (0-25.8). El comportamiento del resto de variables fue similar entre los pacientes con y sin alteración.

TABLA 2.

Se encontraron 2 casos (5%) con hipotiroidismo central, un hombre de 10 años con diagnóstico de endimoma, tratado con RT a los 2 años y una mujer de 17 años con astrocitoma y RT a los 8 años; ambos recibieron RT a cráneo con dosis de 54 Gy, en 30 fracciones.

TABLA 2. Características de los pacientes con y sin alteración tiroidea		
Característica n (%)	Sin alteración Tiroidea n=21	Con alteración tiroidea n=21
Sexo		
Mujer	5 (12)	2 (5)
Hombre	16 (38)	19 (45)
Edad al momento del estudio (años)	13 (8-17)	13 (7-17)
Edad al diagnóstico de cáncer (años)	6 (0.67-13)	6 (1-13)
Tipo de cáncer		
Linfoma de Hodgkin	2 (5)	8 (19)
Tumores de SNC	14 (33)	11 (26)
Meduloblastoma	2 (5)	5 (12)
Astrocitoma	6 (14)	2 (5)
Otros tumores de SNC	6 (14)	4 (10)
Tumores de tejidos blandos	5 (12)	2 (5)
Edad de exposición a RT (años)	7 (2-13)	7 (2-13)
Técnica de RT		
3D Conformal	10 (24)	11 (26)
IMRT	11 (26)	10 (24)
Región de RT		
Cráneo	14 (33)	3 (7)
Cuello	3 (7)	9 (21)
Craneoespinal	4 (10)	9 (21)
Prescripción de RT Gy	54 (21-60)	50.4 (21-59)
Fracciones de RT	30 (12-33)	28 (12-33)
Dosis media de RT a la tiroides Gy	0.52 (0-25.8)	28.24 (0.95-39.8)
Tiempo postexposición a RT	5 (2-14)	4 (1-14)

Los valores de las variables cuantitativas se expresan en Mediana (Mín, Máx)

Alteraciones funcionales

La frecuencia de alteraciones funcionales fue 48% (n 20). Se encontraron dos tipos de alteraciones: hipotiroidismo primario subclínico y clínico.

Hipotiroidismo subclínico (HS)

En el HS la frecuencia fue 31% (n 13), el cáncer más frecuente en estos casos fue el LH en 12% (n 5). La mediana de edad a la exposición a RT fue 6 años (2-11) y el periodo de latencia fue de 5 años (3-14). La región de RT más común fue cuello 14% (6), seguida de la craneoespinal en 10% (4). La dosis media de RT a la tiroides encontrada fue 28 Gy (0.95-35). La mediana de TSH fue 8.3 μ UI/mL (5.4- 28.3) y de T4L 1.25 ng/dL (1.04-1.64). En 2 pacientes se encontraron positivos los Ac AntiTg con 8.7 UI/ml (7.5-10). Ningún caso presentó Ac AntiTPO positivos.

Hipotiroidismo primario clínic (HPC)

La frecuencia de HPC fue 17% (n 7). El tipo de cáncer más frecuente observado en esto fue LH en 7% (n 3), seguido del meduloblastoma en 5% (n 2), la edad de exposición a RT 7 años (3-13) y el periodo de latencia de 4 años (1-10). Del 100% (N 42) de la población estudiada, las regiones que presentaron HPC con mayor frecuencia fueron la craneoespinal en 4 casos (10%) y el cuello en 3 casos (7%). La dosis media de RT a la tiroides fue de 33 Gy (25- 39.8). En cuanto al perfil tiroideo se observó una mediana de TSH de 12 μ UI/mL (7.6-17) y T4L ng/dL 0.92 (0.71-0.95). Ninguno de estos pacientes presentó anticuerpos positivos. **TABLA 3.**

TABLA 3. Características de los pacientes con alteraciones funcionales		
	Población total n 42	
Variable n (%)	Hipotiroidismo subclínico n=13	Hipotiroidismo primario clínic n=7
Sexo		
Mujer	2 (5)	0
Hombre	11 (26)	7 (17)
Edad de estudio (años)	14 (8-17)	13 (7-17)
Edad al diagnóstico de cáncer (años)	6 (2-11)	6 (2-13)
Tipo de cáncer		
Linfoma de Hodgkin	5 (12)	3 (7)
Tumores de SNC		
Meduloblastoma	2 (5)	2 (5)
Astrocitoma	2 (5)	0
Otros tumores de SNC	2 (5)	2 (5)
Tumores de tejidos blandos	2 (5)	0
Edad de exposición a RT (años)	6 (2-11)	7 (3-13)
Técnica de RT		
3D Conformal	7 (17)	4 (10)
IMRT	6 (14)	3 (7)
Región de RT		
Cráneo	3 (7)	0
Cuello	6 (14)	3 (7)
Craneoespinal	4 (10)	4 (10)
Prescripción de RT Gy	50.4 (25-58)	50.4 (21-59)
Fracciones de RT	28 (14-33)	22 (12-31)
Dosis media de RT a la tiroides Gy	28 (0.95-35)	33 (25-39.8)
Tiempo postexposición a RT (años)	5 (3-14)	4 (1-10)
Perfil tiroideo		
TSH μ UI/mL	8.3 (5.4-28.3)	12. (7.6-17)
T4L ng/dL	1.25 (1.04-1.64)	0.92 (0.71-0.95)
T4T μ g/dL	8.0 (5.96-10.5)	5.7 (5.2-8.2)
T3L pg/mL	4 (2.7-5.6)	3.7 (1.9-4.8)
T3T ng/mL	1.4 (1-1.85)	1.4 (1-1.8)

Los valores de las variables cuantitativas se expresan en Mediana (Mín, Máx)

Alteraciones estructurales

Las alteraciones estructurales se presentaron en 16 casos (38%). Se encontraron dos alteraciones: nódulo tiroideo (NT) y atrofia (AT).

Nódulo tiroideo

La frecuencia de NT fue 19% (n 8), todos detectados por USG. Los tumores en los que se observó la mayor frecuencia fueron el LH en 12% (n 5), los TSNC 4% (n 2) y un caso con TTBC. La mediana de edad al momento de la exposición a la RT fue 7.5 (2-13) años, con una mediana en el periodo de latencia de 4.5 (2-14) años y las regiones más comunes fueron cuello y craneoespinal, en 10% (n 4) y 7% (n 3). En cuanto a la dosis media de RT a la tiroides fue 30.7 Gy (9.2- 36.8). De estos casos, el 12% presentó concomitantemente HS y el 5%, HPC. Dos pacientes con NT e HS presentaron Ac AntiTg positivos con 8.7 UI/ml (7.5, 10).

Del total de los casos con NT, 5 presentaron nódulo solitario y 3 casos NT bilaterales. El total de nódulos encontrados fue de 11 NT. Sólo un paciente tuvo NT palpable. Ningún paciente presentó adenopatías palpables ni por USG. La mediana de tamaño de los NT fue 7.1 mm (1.5-24) en su eje mayor. Según la ACR-TIRADS se clasificaron como TR 1=1, TR2=1, TR3=3, TR4=5 y TR5=1, este último con extensión extratiroidea a tejidos blandos. Se consideraron NT sospechosos de malignidad por USG en 5 de los 8 sujetos (12%). Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) en 3 casos, 2 con reporte de Bethesda I, y un caso con Bethesda III, quien se encuentra en espera de manejo quirúrgico; un paciente no aceptó la BAAF, pero se le realizó gammagrafía con Tc99, sin datos sugestivos de malignidad. A un paciente con antecedente de LH, NT bilaterales TR4 y Bethesda I, se le realizó tiroidectomía total, con reporte histopatológico de adenomas foliculares. Dos pacientes perdieron seguridad social, sin posibilidad de llevar seguimiento en nuestro hospital. El resto se encuentran en vigilancia.

Atrofia tiroidea

La frecuencia de AT fue 19% (n 8). Los tumores más comunes en este subgrupo fueron los TSNC con 12% (n 5) y el LH con 7% n (3). La edad al momento de la exposición fue 6.5 (3-13) años. El periodo de latencia fue 4 años (1-9).

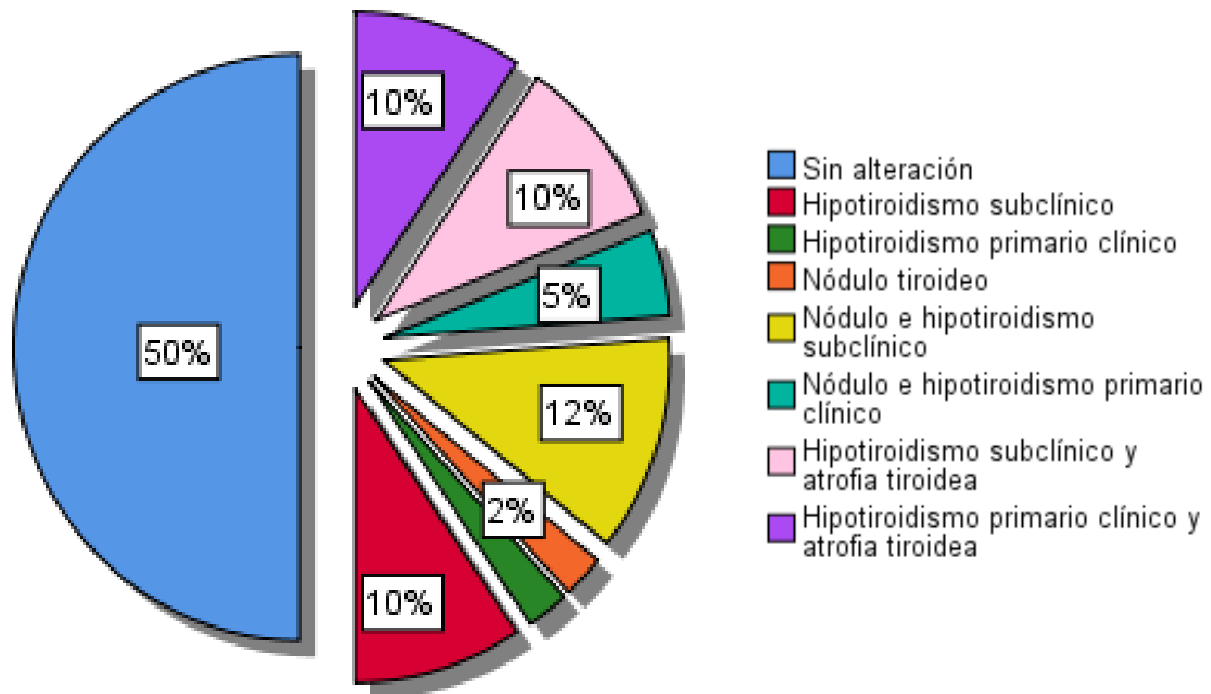
La RT fue dirigida tanto a cuello como craneoespinal en el 9.5%. La dosis media recibida por la tiroides fue de 28 Gy (25.8-39.8). La mediana del volumen tiroideo fue de 1.6 cm³ (0.5- 5.8). Es importante señalar que en todos los casos con AT se encontró alteración funcional, en la mitad HS y el resto HPC. **TABLA 4.**

TABLA 4. Características de los pacientes con alteraciones estructurales		
Población total n=42		
Variable n (%)	Nódulo tiroideo n=8	Atrofia tiroidea n=8
Sexo		
Mujer	1 (2)	0
Hombre	7 (17)	8 (19)
Edad actual	15.5 (7-17)	12.5 (7-16)
Tipo de cáncer		
Linfoma de Hodgkin	5 (12)	3 (7)
Tumores de SNC		
Meduloblastoma	1 (2)	2 (5)
Astrocitoma	0	0
Otros tumores de SNC	1 (2)	3 (7)
Tumores de tejidos blandos	1 (2)	0
Edad de exposición a RT	7.5 (2-13)	6.5 (3-13)
Técnica de RT		
3D Conformal	4 (10)	4 (10)
IMRT	4 (10)	4 (10)
Región de RT		
Cráneo	1 (2)	0
Cuello	4 (10)	4 (10)
Craneoespinal	3 (7)	4 (10)
Prescripción de RT Gy	36 (21-58)	50 (25-59)
Fracciones de RT	20 (12-32)	25 (14-31)
Dosis media de RT a la tiroides Gy	30.7 (9.2-36.8)	28 (25.8-39.8)
Tiempo postexposición a RT	4.5 (2-14)	4 (1-9)
Alteración en función tiroidea		
Sin alteración	1 (2)	0
Hipotiroidismo subclínico	5 (12)	4 (10)
Hipotiroidismo primario clínico	2 (5)	4 (10)
Volumen tiroideo (cm³)	3.5 (1.4-13)	1.6 (0.5-3.8)

Los valores de las variables cuantitativas se expresan en Mediana (Mín, Máx)

Se identificó que el 36% (n 15) de todos nuestros casos (n 42) cursaban con alteración funcional y estructural simultáneamente. **GRÁFICA 3.**

GRÁFICA 3. Frecuencia de alteraciones tiroideas funcionales y estructurales.



DISCUSIÓN

Las alteraciones tiroideas son las secuelas endocrinológicas más frecuentes en los pacientes supervivientes de cáncer tratados con RT a cabeza y cuello. Nuestro estudio fue realizado en un centro pediátrico de tercer nivel de atención que incluyó casos de entre 7 y 17 años, en seguimiento por la clínica de supervivientes de cáncer, que fueron tratados con RT a cabeza y cuello, encontrando una frecuencia de alteraciones tiroideas del 50%, menor a la reportada por Çağlar A y cols. en 2014 ³³, quienes la reportaron en 78% de los casos, sin embargo, cabe mencionar que incluyeron sujetos de entre 6 y 30 años mientras que en nuestra estudio el 100% de los casos fueron pediátricos, dato que pudiera explicar esta diferencia pues en nuestros casos hay un menor tiempo de latencia (8.5 vs 4 años). Esta premisa se refuerza con los reportes de otros estudios que incluyeron a población adulta superviviente de cáncer infantil en la que se reportó hasta >50 años de latencia y con frecuencias que variaron desde el 13 hasta el 66% ^{17-19,26, 27, 29, 33,35}.

En nuestro estudio, en el 69% de los casos con alteraciones se observó que la dosis media de radiación a la tiroides fue >25 Gy y la región de RT más frecuente fue cuello y craneoespinal (esto incluyó al LH y meduloblastoma) en el 43% de los sujetos, porcentaje mayor al reportado por Bölling y cols. en 2011 ⁴³, obtenido del registro alemán de “Efectos Adversos de la RT en Niños y Adolescentes” (RiSK por sus siglas en inglés), quienes encontraron una frecuencia de 29% de alteraciones tiroideas, con dosis a la tiroides >25 Gy y del 25% en aquellos que recibieron RT a cuello y craneoespinal. Esta diferencia se podría deber a la menor edad de exposición a RT en nuestros casos (7 vs 11 años) y un menor periodo de latencia en relación con la RT en el estudio de Bölling (2.5 vs 4 años), hallazgos que reflejan la importancia de hacer una vigilancia temprana tanto funcional como estructural de la glándula tiroides, en especial en los pacientes prepúberes.

En cuanto a las alteraciones funcionales, encontramos una frecuencia del 48% de hipotiroidismo, mayor a la descrita por Inskip P y cols. en 2018, obtenida del análisis de los datos del Childhood Cancer Survivor Study, quienes reportaron una frecuencia de hipotiroidismo del 14.5% en expuestos a RT, sin embargo, esta diferencia se podría deber a que ese estudio también incluyó tumores renales, óseos y de médula suprarrenal ²⁵.

En lo supervivientes de cáncer infantil con RT, la frecuencia de HPC se ha reportado del 13.8 al 20% y su desarrollo se relaciona con diversos factores entre los que destacan la

dosis media de radiación a la tiroides ≥ 10 Gy (más común su desarrollo con dosis de 25-30 Gy), y la RT cervical, con mayor incidencia en los casos con LH (del 25 al 50% con seguimiento >20 años) encontrándose con mayor frecuencia en los 5 años posteriores a la RT, ^{17, 18, 25, 27, 29, 32, 36, 37}. De acuerdo con estos hallazgos, nuestros resultados fueron similares, pues la frecuencia de HPC fue 17%; la dosis media de radiación a la tiroides de 33 Gy (mín 25, máx 39), en 30% de casos con diagnóstico de LH y con un periodo de latencia de 4 años; es importante señalar que ningún paciente que recibió RT a cráneo presentó HPC. Se puede observar que los pacientes con HPC recibieron mayor dosis a la tiroides que los casos con HS (33 vs 27 Gy), además de tener un periodo de latencia similar, aunque un poco menor entre la exposición a RT y el diagnóstico de la alteración funcional tiroidea (4 años en HPC vs 5 años en HS). Por otro lado, Çağlar A. y Tamura y cols reportaron una frecuencia de tiroiditis autoinmune del 17 al 29%, en especial en casos con LH ^{33, 44}, sin embargo, en otro estudio publicado por Waguespack ³⁵, no encontraron esta relación entre anticuerpos positivos y el desarrollo de hipotiroidismo posterior a la RT, al igual que nuestro estudio, hallazgo que podría ser debido a un diferente contexto genético con predisposición a autoinmunidad, no estudiado en los estudios mencionados.

En nuestro estudio las alteraciones estructurales mostraron una frecuencia del 38%, similar a lo reportado por Massimino y cols. en 2009 del 42 al 56% ⁴⁵. En nuestros hallazgos según el tipo de cáncer, en el LH se presentó una frecuencia de 80% de alteraciones estructurales (NT en 50% y AT en 30%), lo que coincide con lo reportado por diversos autores como Healy y Sklar, que encontraron estas alteraciones en pacientes con LH en hasta 98% de los casos ^{37, 46}. En otro estudio realizado por Agrawal y cols en 2015 ⁴⁷, que incluyó pacientes en edades de entre 1 y 19 años que recibieron RT a cabeza, cuello y mediastino se detectaron NT entre 10 y 17 años tras la irradiación, con una frecuencia del 53%, mayor que la nuestra, este dato podría explicarse por el menor tiempo transcurrido entre la exposición a RT y la realización de las pruebas de detección en nuestro estudio (con mediana de 4.5 años). Es necesario puntualizar que hasta el 38% de los NT en los sujetos irradiados corresponden a cáncer diferenciado de tiroides y, aunque el 50% de los casos en nuestro estudio son sospechosos de malignidad, por el momento desconocemos la naturaleza de esos NT.

En cuanto a la AT, Lollert y cols en 2015 ⁴⁰ en un estudio de seguimiento a 5 años, reportaron una frecuencia del 38% en casos similares a los nuestros, la cual es una frecuencia mayor

a la encontrada en nuestra investigación (de 19%), esto probablemente se debe a que en nuestro trabajo se realizó una sola medición. Por otro lado, todos nuestros pacientes con AT también presentaron alteración funcional, por tanto, se infiere que la probable causa del hipotiroidismo primario fue la destrucción de la glándula por la propia RT y no por mecanismos autoinmunes. En los dos pacientes que presentaron positividad de anticuerpos AntiTg los títulos estuvieron apenas por encima de los valores de la normalidad y se desconoce existencia de antecedentes de autoinmunidad, sin embargo, no se descarta la posibilidad de desarrollar en el futuro alteraciones autoinmunes.

Dentro de nuestros hallazgos observamos dos casos de hipotiroidismo central, ambos con neoplasias en regionales ajenas al área selar o hipotalámica, que recibieron RT a cráneo (54 Gy en 30 fracciones, con periodo de latencia de 9 y 7 años), por lo que podemos considerar que el hipotiroidismo fue causado por RT y no por la resección quirúrgica del tumor primario. Si bien no es parte de los objetivos de este estudio, es importante mencionar esta alteración ya que, al detectarse, es esencial descartar otras deficiencias hormonales hipofisarias.

Si bien, la frecuencia global de las alteraciones tiroideas fue menor que la descrita en la literatura, la frecuencia de alteraciones funcionales fue mayor que lo reportado, a diferencia de las estructurales. Como observamos, la edad al momento de la RT y el tiempo post exposición fue menor en nuestros pacientes, por lo que podemos inferir que las alteraciones funcionales se presentan más tempranamente que las estructurales. En este momento debemos puntualizar que nuestro estudio incluyó solo casos de la etapa pediátrica, a diferencia de otros estudios publicados que han incluido a adultos jóvenes, por lo que asumimos que, durante el seguimiento de nuestra serie, la frecuencia de estas alteraciones aumentará.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio se encuentran su carácter prolectivo y que se trata de una población cautiva por su diagnóstico oncológico, lo que permitió un mejor control de factores confusores, obteniendo información directa del paciente. También es importante destacar que la obtención del dato de la dosis media de RT recibida por la glándula tiroidea derivada de los planes de RT no fue posible obtenerse en todos los casos, información que es valiosa ya que es una de las determinantes en el desarrollo de las alteraciones tiroideas; esta es una debilidad que también se encuentra presente en diversas publicaciones médicas. Otra debilidad fue el tamaño reducido de la muestra que incluimos comparada con los estudios internacionales, por lo que el poder estadístico de nuestros

resultados no es suficiente para identificar factores de riesgo, ni el impacto de los mismos. Además, desconocemos si los pacientes presentaban la alteración tiroidea previo al tratamiento con RT debido a que no se suelen tomar estudios para evaluar la función y estructura del tiroides previo a la irradiación.

Este trabajo demuestra y reafirma la alta frecuencia de afección tiroidea causada por la RT en la población pediátrica superviviente de cáncer y la importancia de su detección oportuna ya que las hormonas tiroideas en esta etapa de la vida juegan un papel relevante en el adecuado crecimiento y desarrollo además de que la detección del NT y tratamiento oportuno del cáncer diferenciado de tiroides es vital, debido a que su tratamiento, si se encuentra diseminado, implica la aplicación de yodo radioactivo, el cual también es oncogénico en particular para neoplasias hematológicas. Por tanto, es esencial el inicio temprano de una vigilancia activa desde el punto de vista funcional y estructural de la glándula tiroides en estos pacientes. También consideramos apropiado el seguimiento de acuerdo con las guías del Children´s Oncology Group, que incluyen determinación anual de pruebas de función tiroideas y ponderar con los padres los pros y contras de realizar USG de tiroides en pacientes sin alteración en la exploración física con el objetivo de detectar y tratar en forma oportuna estas alteraciones. Por fortuna nuestro hospital cuenta con una clínica de supervivientes de cáncer que se encarga del seguimiento de los pacientes y las potenciales secuelas del tratamiento *per se* del cáncer.

CONCLUSIONES

- La frecuencia global de alteraciones tiroideas en nuestro estudio realizado en pacientes pediátricos supervivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello tratados con RT fue del 50%, menor que los estudios publicados al momento, que incluyen también a adultos jóvenes.
- La frecuencia de alteraciones funcionales y estructurales concomitantes fue del 36%.
- La frecuencia de alteraciones tiroideas funcionales fue del 48%. El hipotiroidismo primario subclínico fue la alteración funcional más frecuente con 31%, mientras que la frecuencia del hipotiroidismo clínico fue del 17%. No hubo casos de hipertiroidismo.
- La frecuencia de alteraciones estructurales fue del 38%, y la frecuencia tanto del nódulo tiroideo como de la atrofia tiroidea fue del 19%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gardner D, Shoback D. Greenspan, endocrinología básica y clínica. 9na ed. San Francisco: McGrawHill; 2018. 163-68 p.
2. Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014 1;35(8):336–49.
3. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: a review. *JAMA Pediatr.* 2016 1;170(10):1008-1019.
4. Dattani M, Brook C. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 7ma ed. Oxford: Wiley; 2020, 289-92 p.
5. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León E.L. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons.* 2018;07(04):160–88.
6. Melmed S, et al. William's Textbook of Endocrinology. 14va ed. Canada: Elsevier; 2020, 332-34 p.
7. Unknown author. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years / World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 75(2):95-97
8. Zimmerman M, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine sufficient school children: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report *Am J Clin Nutr* 2004;79:231–7.
9. Sperling M. *Pediatric Endocrinology.* 4ta ed. Estados Unidos de América: Elsevier; 2014.186-92 p.
10. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the Thyroid to Radiation: A Review of Its Current Extent, Risks, and Implications. *Endocrine Reviews.* 2010 1;31(5):756–73.
11. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731.
12. Dirección General de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes.
13. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014.* Atlanta: American Cancer Society; 2014
14. Arboleda LPA, de Mendonça RMH, Lopez EEM, Araújo ALD, Palmier NR, de Pauli Paglioni M, Fonseca JM, Hoffmann IL, Cardinali IA, Chaves ALF, Aranda S, Brandão TB, Lopes MA, Ribeiro ACP, Troconis CCM, Santos-Silva AR. Global frequency and distribution of head and neck cancer in pediatrics, a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 148:102892.
15. Erdmann F, *et al.* Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *J Can Ep.* 2020;71(Pt B):101733
16. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, France: IARC; 2018 Dec Available from: <http://globocan.iarc.fr/>

17. Chemaitilly W, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018; 36:2153-2159.
18. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 1;12(6):319–36.
19. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2016 20;34(27):3240–7.
20. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol*. 2009 10;27(14):2356–62.
21. The Royal College of Radiologists. Radiotherapy dose fractionation. 3^oed.2019:65-71 .
22. Fernández S, Reques B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral* 2016; XX (7): 465 – 474.
23. Moreno Sánchez L. Pediatric Radiation Oncology: Overview and Summary Notes. *J Cancer Prev Curr Res* 3(3): 00079.
24. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, Codini M, Beccari T, Ambesi-Impiombato F, et al. Radiation and Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017; 26;18(5):911
25. Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hypothyroidism after Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiation Research*. 2018 15;190(2):117-32.
26. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *CTRV*. 2004;30(4):369–84.
27. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. *J Radiat Res*. 2018 ; 24;59(suppl_2):ii98–107.
28. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F de, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 ;61(2):180–7.
29. Castilla P. Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(3):180-187.
30. Manterola A, et al. Aplicación clínica de la radioterapia de intensidad modulada. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2009; 32 (Supl. 2): 21-31.
31. Pellejero S, et al. Descripción de equipos de última generación en radioterapia externa. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2009; 32 (Supl. 2): 13-20
32. Zhou L, Chen J, Tao C-J, Chen M, Yu Z-H, Chen Y-Y. Research progress of radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer. *J Cancer*. 2021;12(2):451–9.
33. Çağlar AA, Oğuz A, Güçlü Pınarlı F, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, et al. Thyroid Abnormalities in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014; 6(3): 144–151.
34. Chueca M, et al. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 5(2): 49-57.

35. Waguespack SG. Thyroid Sequelae of Pediatric Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2018 12;91(2):104–17
36. Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Hypothyroidism after radiation exposure: brief narrative review. *J Neural Transm.* 2020 9;127(11):1455–66.
37. Sklar C, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(9): 3227–32.
38. Slacmeulder M, et al. Hyperthyroïdie post-radique: une complication rare du traitement des cancers de l'enfant. *Arc ped.* Oct 2003; 10: 42–44.
39. Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hyperthyroidism After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2019;104(2):415–24.
40. Lollert A, Gies C, Laudemann K, Faber J, Jacob-Heutmann D, König J, et al. Ultrasound Evaluation of Thyroid Gland Pathologies After Radiation Therapy and Chemotherapy to Treat Malignancy During Childhood. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2016;94(1):139–46.
41. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res.* 2016 29;185(5):473.
42. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Phillip M. Endocrine Outcome in Long-Term Survivors of Childhood Brain Tumors. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(2):113–22.
43. Bölling T, et al. Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of The “registry for the evaluation of side effects after Radiotherapy in childhood and adolescence” (risk). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011;81 (5): 787–791.
44. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer.* 1981 Jun; 47(11): 2704–11.
45. Massimino, M, et al. Radiation-induced thyroid changes: A retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 2546-2551.
46. Healy JC, et al. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol.* 1996 Jul; 69: 617-623.
47. Agrawal C, et al. Comparison of Thyroid Nodule Prevalence by Ultrasound in Childhood Cancer Survivors With and Without Thyroid Radiation Exposure *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:43–48

ANEXOS

FIGURA 1. TÉCNICA DE EXPLORACIÓN TIROIDEA



Fig. 4.19 Palpación del cuerpo tiroides mediante la técnica de Quervain.



Fig. 4.21 Palpación de los lóbulos por la técnica de Lahey.

TABLA 1. VALORES NORMALES DEL PERFIL TIROIDEO

Examen	Valores normales por edad	
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	1-6 años	0.70-5.97 μ U/ml
	7-11 años	0.60-4.84 μ U/ml
	12-20 años	0.51-4.30 μ U/ml
T4 Libre	1-6 años	0.96-1.77 ng/dl
	7-11 años	0.97-1.67 ng/dl
	12-20 años	0.98-1.63 ng/dl
T4 Total	1-6 años	5.95-14.7 μ g/dl
	7-11 años	5.99-13.8 μ g/dl
	12-20 años	5.91-13.2 μ g/dl
T3 Libre	1-6 años	2.41-5.50 pg/ml
	7-11 años	2.53-5.22 pg/ml
	12-20 años	2.56-5.01 pg/ml
T3 Total	1-6 años	0.92-2.48 ng/dl
	7-11 años	0.93-2.18 ng/dl
	12-20 años	0.91-2.18 ng/dl

TABLA 2. Percentiles, desviación estándar de volumen tiroideo (en cm³) por edad, sexo masculino.

*EDAD	P 3	P 50	P 97
7-8	1,61	3,05	5
9-10	2,04	4	6,3
11-12	3,62	5,35	7,89
13-14	3,38	5,95	9,66

** 15-16: 5.9 cm³(±3.7 D.E.)

** 16-17: 6.7 cm³(±4.2 D.E.)

TABLA 3. Percentiles o desviación estándar de volumen tiroideo (en cm³) por edad, sexo femenino.

*EDAD	P 3	P 50	P 97
7-8	1,4	3,5	4,40
9-10	1,4	3,5	7,47
11-12	2,46	3,7	7,70
13-14	4,30	7	12,50

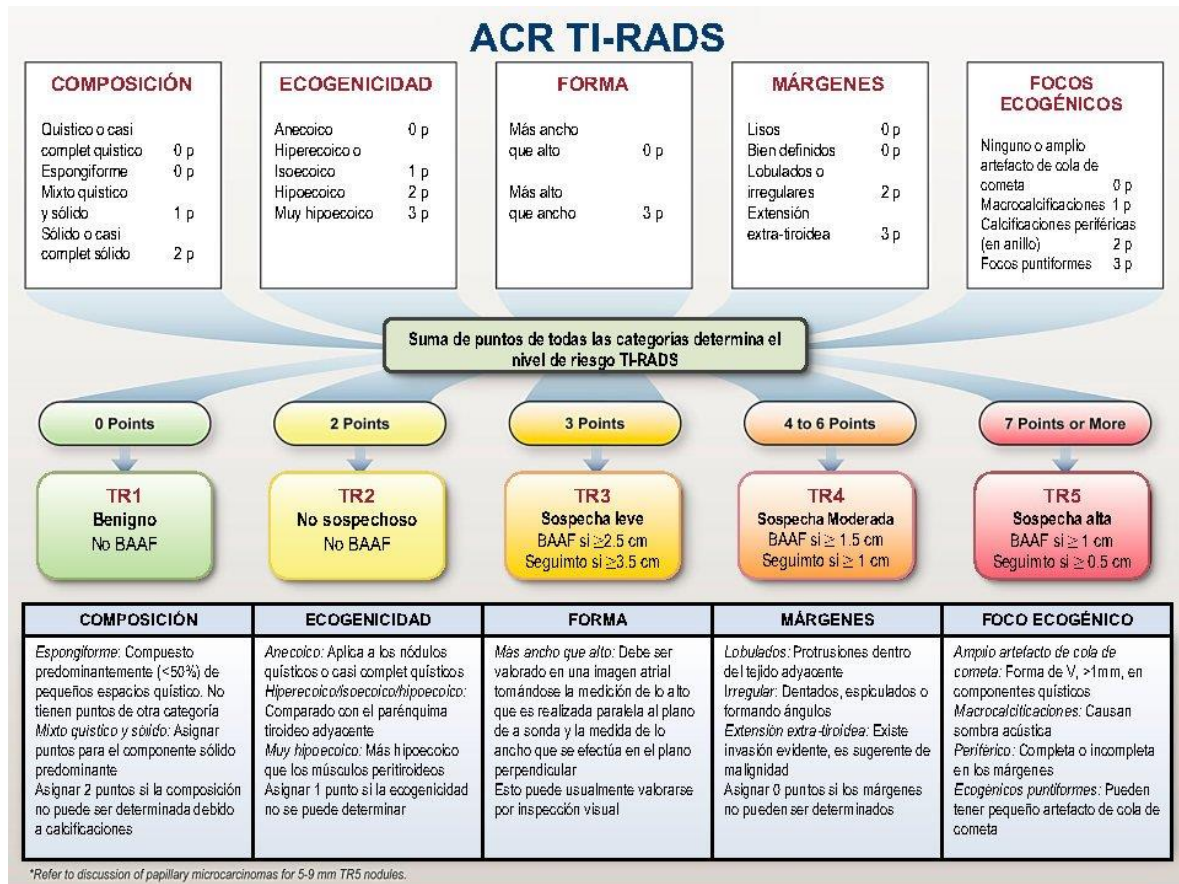
**15-16: 5.9 cm³(±3.7 D.E.)

**16-17: 6.7 cm³(±4.2 D.E.)

* Ecografía de tiroides. Grupo ecografía clínica pediátrica. 13º curso de actualización en pediatría AEPap 2016.

**Holterhus, P. M., & Rohrer, T. (n.d.). Sonografische Diagnostik der Schilddrüse in der pädiatrischen Endokrinologie.

FIGURA 2. Sistema de puntuación para nódulo tiroideo ACR-TIRADS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Endocrinología Pediátrica

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PADRES

Ciudad de México a ____ de _____ del _____ No. De Folio de paciente: _____

Se extiende la invitación a la participación de su hijo (a) al estudio de titulado:

“Frecuencia de alteraciones tiroideas funcionales y estructurales asociadas a radioterapia en pacientes pediátricos sobrevivientes de tumores malignos localizados en cabeza y cuello”

Propósito del estudio: este estudio tiene como propósito saber cuántos niños que han sobrevivido a un tumor en cabeza o cuello y recibieron radioterapia, presentan algún problema en la tiroides, la cual es un órgano que se encuentra en la parte baja del cuello y que ayuda a mantener el cuerpo en buenas condiciones ya que estabiliza la temperatura, la frecuencia de los latidos del corazón, el movimiento intestinal, la salud de los huesos, entre otras funciones.

-Procedimientos: Se informa al tutor (a) que si acepta que su hijo(a) participe en el estudio, durante su consulta en el servicio de oncología, se le realizará una consulta médica que incluye unas preguntas sobre si tiene síntomas de problemas en la tiroides como cansancio, piel seca, estreñimiento, etc. Después se medirá y pesará a su hijo (a) y se revisará el cuello del niño (a) a través de observación y palpación. A todos los pacientes se les entregará una solicitud de cita de laboratorio para toma de muestra de 3 ml de sangre para evaluar las sustancias producidas por la tiroides y otra solicitud para programar cita de ultrasonido tiroideo con el Dr. Sebastián Castillo. En los casos que se encuentre alguna alteración, en ese momento se avisará al médico oncólogo tratante para generar una interconsulta a endocrinología.

La valoración total tendrá una duración de aproximadamente 10 minutos y será realizada por la Dra. Isis Pamela Martínez López.

Los resultados de los estudios los informará por vía telefónica la Dra. Isis Pamela Martínez López.

-Posibles riesgos y molestias: los estudios que se realizarán no presentan riesgos. La toma de muestras de laboratorio puede causar las molestias habituales durante la extracción de sangre. En cuanto al ultrasonido este no es doloroso, sin embargo, para realizar el ultrasonido es necesario aplicar un gel en el cuello del niño, lo que puede causarle sensación de frío.

-Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: en caso de tener resultados alterados se dará un tratamiento especializado. En caso de no haber alteración, se informarán los resultados y se continuará con su seguimiento por el servicio de oncología.

-Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento: Una vez obtenidos los resultados de laboratorio y de ultrasonido se le informará si su hijo(a) tiene alguna alteración de la tiroides y en caso de que así sea, será valorado por endocrinología pediátrica para continuar tratamiento y seguimiento.

-Participación o retiro del estudio: La participación de su hijo(a) en el estudio es voluntaria. Si usted decide no participar, su hijo(a) seguirá recibiendo la atención médica con la misma calidad hasta ahora recibida dentro del IMSS. Se informa que no recibirá pago o remuneración por la participación de su hijo(a) en este estudio, ni atención preferencial y que no implicará gasto monetario alguno para ustedes.

-Privacidad y confidencialidad: Los datos personales de usted y su hijo (a) se tratarán con estricta confidencialidad y serán resguardados por Dra. Yadira Betanzos Cabrera y por la Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández y nadie más tendrá acceso a esta información al menos que usted así lo decida. En caso de realizar publicaciones al respecto de los resultados obtenidos en esta investigación, sus datos no serán expuestos. Solamente el equipo de investigadores que son parte del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI sabrá que su hijo(a) está participando en este estudio.

Se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la Ley.

-Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si usted tiene duda o requiere información sobre este estudio de investigación, se podrán comunicar con los doctores responsables del estudio: la Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández, a quien puede localizar en el departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, colonia Doctores. Teléfono 56276900 ext.22292, de lunes a viernes de 7:00 a 13:30hrs o con la Dra. Isis Pamela Martínez López, en cualquier horario, al número de celular 9931291045. En caso de tener alguna recomendación ética o inconformidad con el presente estudio, puede enviar sus comentarios al correo eticainvest.hpcmnsxxi@gmail.com

-Declaración de consentimiento informado: Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, he leído el contenido de este consentimiento de forma detallada, así mismo se me ha dado la oportunidad de aclarar mis dudas y he recibido una copia de este consentimiento.

*** Es importante que usted sepa que puede retirarse del estudio en el momento que usted desee, sin repercusión en el tratamiento o seguimiento de su paciente, de ser así, deberá de llenar el siguiente apartado, donde revoca el consentimiento previo.

Al firmar esta carta estamos de acuerdo en que mi hijo(a) participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre y firma de padre o tutor(a)

Nombre y firma de madre o tutor(a)

Firma de encargado de obtener el consentimiento informado:

Le he explicado en qué consiste el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para participar en esta investigación.

Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández
Médico endocrinólogo Mat.11157054

Dra. Isis Pamela Martínez López
Residente de Endocrinología Pediátrica Mat. 97371538

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el tutor de él/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

** En caso de no desear continuar en el estudio, por favor, complete y firme este apartado:

Ciudad de México a _____ de _____ del _____

Nombre y firma de padre o tutor

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre del paciente: _____

Soy la Dra. Isis Pamela Martínez López y quiero invitarte a participar en un estudio en donde estamos investigando si los niños y adolescentes que tuvieron un tumor en cabeza o cuello y recibieron radioterapia, tienen algún problema (o enfermedad) de la tiroides, la cual es un órgano que se encuentra en la parte baja del cuello y que ayuda a mantener el cuerpo en buenas condiciones ya que estabiliza la temperatura, la frecuencia de los latidos del corazón, el movimiento intestinal, la salud de los huesos, entre otras funciones

Si aceptas participar, durante tu consulta de oncología te haremos unas preguntas sobre si has sentido algo que nos indique problemas de la tiroides, además de pesarte, medirte y revisar tu cuello, en presencia de tus papás.

Al final de la consulta se le dará a tu papá, mamá o tutor, una solicitud para venir a una cita al laboratorio para toma de muestra de 3 ml sangre para medir las sustancias producidas por la tiroides y otra solicitud para que te realicen un estudio llamado ultrasonido tiroideo, el cual no duele y consiste en colocar en tu cuello un poco de gel que nos permitirá ver tu tiroides, lo cual puede provocarte frío en el cuello. Al tener los resultados de los estudios, nos comunicaremos con tus padres o tutores para informarle los resultados. En caso de haber alguna alteración, serás valorado por un especialista.

Si no aceptas esta invitación para participar, no te preocupes, no habrá ningún problema y continuarás recibiendo tu atención médica con la misma calidad como hasta ahora.

Si tienes dudas las puedes comentar con tus papás y nos puedes preguntar a nosotros brindándote toda la información que necesites.

Si aceptas por favor anota tu nombre:

Obtuvo asentimiento informado:

Dra. Isis Pamela Martínez López
Residente de Endocrinología Pediátrica Mat. 97371538

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Folio: ____ I. Edad: ____ II: Sexo: _____ III. Fecha de nacimiento: _____

IV Edad al Dx de cáncer: _____

V, VI. Tipo y localización del tumor: _____

VII. Tiempo como sobreviviente: _____

IX. Quimioterapia: Sí ____ No ____

VARIABLES DE RT

X. Tiempo postexposición a RT	Fecha de inicio: __/__/__ Fecha de término: __/__/__
XI. Región de RT	1. Cráneo 2. Craneoespinal 3. Cuello
XII. Prescripción de RT XIII. Número de fracciones de la RT	____ Gy ____ fracciones
XIV. Modalidad de RT	1. 3D Conformal 2. IMRT
XV. Dosis media que recibe la tiroides	____ Gy.

VARIABLES DE TIROIDES

XVI: Exploración física tiroidea

Normal: ____ Bocio: ____ Nódulo tiroideo: _____

Perfil tiroideo TSH: _____ T4T: _____ T4L: _____ T3T: _____ T3L: _____

AnAntiTg: _____ AcAntiTPO: _____

XIV. Hipotiroidismo primario clínico: 1. Sí 2. No.

XV: Hipotiroidismo subclínico: 1. Sí 2. No

XVI: Hipertiroidismo: 1. Sí 2. No.

XVII: Hallazgos Ultrasonográficos de la tiroides:

1. Normal: ____ 2. Atrófica: ____ 3. Nódulo tiroideo: ____ 4. Bocio: _____