



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

T E S I S D E P O S G R A D O

Comparativa de alteraciones hematológicas con dos dosis diferentes de radioyodo 131 como manejo del carcinoma diferenciado de tiroides tratados en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA BERENICE GARCIA GUZMAN

PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:

PROFESOR TITULAR: DRA. SARA A. ARELLANO MONTAÑO
PROFESOR ADJUNTO: DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA



México D.F. JULIO DE 2011



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.

Comparativa de alteraciones hematológicas con dos dosis diferentes de radioyodo 131 como manejo del carcinoma diferenciado de tiroides tratados en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México

DRA BERENICE GARCIA GUZMAN

Vo. Bo.

DRA SARA A. ARELLANO MONTAÑO

Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

DR VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

Comparativa de alteraciones hematológicas con dos dosis diferentes de radioyodo 131 como manejo del carcinoma diferenciado de tiroides tratados en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México

DRA BERENICE GARCIA GUZMAN

DIRECTOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
Medico Adscrito al servicio Endocrinología H.G.M. O.D.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Dr. Antonio Segovia Palomo

Gracias por todo el apoyo brindado, académicamente y personalmente, por creer en nosotros.

Sra. Graciela Guzmán García.

Gracias mami por tu infinito apoyo, amor y confianza en mi.

Gracias por ser el ejemplo de superación en mi vida.

Sr. Fernando García Vázquez.

Gracias papa por tu incondicional apoyo, confianza y amor.

Agustín:

Gracias por todo el apoyo que me has dado, tu amor, confianza y amistad hacen que mi vida sea perfecta.

Gracias por tu pasión por la vida, por ser el amor de mi vida y el enseñarme lo que es vivir plenamente. Te amo.

INDICE

	Pag.
RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
• Introducción	3
• Yodo 131	4
• Complicaciones asociadas al empleo de I131	5
• Complicaciones agudas	5
• Complicaciones crónicas	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
HIPOTESIS	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
• Diseño del estudio	12
• Universo de trabajo	12
• Selección de la muestra	15
• Procedimientos	15
• Análisis estadístico	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	
CONCLUSIONES	
ANEXOS	
BIBLIOGRAFÍA	

RESÚMEN

Título:

Comparativa de alteraciones hematológicas con dos dosis diferentes de radioyodo 131 como manejo del carcinoma diferenciado de tiroides tratados en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México

Introducción:

El cáncer papilar de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente, constituye el 90% de todas las neoplasias, se origina de las células epiteliales foliculares tiroideas, el carcinoma papilar constituye el 85% de los casos; al momento del diagnóstico el 34% presenta metástasis en ganglios linfáticos y 2 al 5% metástasis a distancia; la presencia de recaídas se presentan en el 10 a 30% de los casos, siendo de estas 80% locoregionales y 20% a distancia; uno de los puntos principales de tratamiento es la administración de yodo 131 como manejo ablativo, adyuvante y terapéutico en el manejo de éste; sin embargo la administración de este condiciona la presencia de complicaciones agudas y crónicas, dentro de ellas se encuentran las complicaciones hematológicas caracterizadas por afección transitoria o permanente.

Material y método:

Se trata de un estudio prospectivo, transversal. Se evaluará a 70 pacientes portadores de cáncer diferenciado de tiroides de alto riesgo quienes se encuentran en seguimiento en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México, con tratamiento mediante yodo 131 como terapia ablativa. El objetivo de este estudio es el identificar alteraciones hematológicas de leucocitos y plaquetas en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con radioyodo con dosis mayores a 200 mCi.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias tanto absolutas como relativas; las variables cuantitativas se describirán de acuerdo a su tipo de distribución en medias con desviación estándar (DS) o medianas con valor mínimo y máximo. Se realizarán comparaciones entre los dos grupos de dosis acumulada de Radioyodo 131 dependiendo de su distribución con T-Student. Si existen confusores se evaluará su efecto mediante análisis univariado. Se utilizará un software de PASW 18.0 para crear y almacenar los datos de las variables y llevar a cabo el análisis estadístico.

Resultados:

Se evaluaron 30 pacientes, fueron divididos en 2 grupos en relación a la dosis acumulada de radioyodo 131 un grupo de dosis menor a 200 mCi y un grupo con dosis mayor a 200 mCi, seguimiento promedio de 6.27 años, dosis acumulada de 114.53 mCi en el grupo menor a 200 mCi y de 343.4 mCi en el grupo de dosis acumulada mayor a 200 mCi, con toma de citometría hemática, comparados ambos grupos mediante prueba de T-student, la cual no muestra diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Conclusiones:

No existe daño demostrable en la biometría hemática en pacientes que han recibido dosis terapéuticas de radioyodo independientemente de la dosis acumulada, aun año de proporcionada la última dosis.

Palabras Clave: Cáncer diferenciado de tiroides, radioyodo 131, efectos adversos hematológicos

1. DATOS DEL ALUMNO

García

Guzmán

Berenice

044-55-1478-18-99 / 57-87-65-68

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

MEDICO CIRUJANO

09710157-2

2. DATOS DEL ASESOR

SEGOVIA

PALOMO

ANTONIO

3. DATOS DE LA TESIS

Comparativa de alteraciones hematológicas con dos dosis diferentes de radioyodo 131 como manejo del carcinoma diferenciado de tiroides tratados en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México

PÁGINAS: 34

2012.

ANTECEDENTES

El cáncer papilar de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente ¹, constituye el 90% de todas las neoplasias, se considera la quinta neoplasia más frecuente en mujeres, con mayor frecuencia en países europeos como Francia donde se considera la tercera causa. La incidencia en el año 2010 en los Estado Unidos de Norteamérica fue de 44,670 nuevos casos de los cuales 10,740 fueron hombres y 33,930 mujeres ², sin embargo la mortalidad asociada a esta neoplasia no es tan elevada como su presentación, se reportaron en el año 2010 1,690 defunciones por carcinoma diferenciado de tiroides, sin embargo la morbilidad asociada a este es elevada. ²

El cáncer diferenciado de tiroides se origina de las células epiteliales foliculares tiroideas, constituyendo el carcinoma papilar el 85% de los casos comparado con el 10% confinado a la histología folicular, el pronóstico es similar en ambas variedades, sin embargo ciertos subtipos del carcinoma papilar de tiroides le condicionan un peor pronóstico tales como variante de células altas, células columnares, esclerosante difusa, trabecular e insular; dicho mal pronóstico se encuentra asociado a la invasión vascular, extratiroidea o extensa mitosis y/necrosis de estos tipos; al momento del diagnóstico el 59% de los casos se encuentra confinado a nivel de la glándula tiroides, el 34% presenta metástasis en ganglios linfáticos evidenciados clínicamente y el 2 al 5% presentan metástasis a distancia; así mismo la presencia de recaídas se presentan en el 10 a 30% de los casos, siendo de estas 80% locoregionales y 20% a distancia; por dichas situaciones es extremadamente importante el manejo oportuno y adecuado de esta entidad ¹.

Los objetivos del manejo inicial del carcinoma diferenciado de tiroides son:

- La resección completa del tumor primario incluyendo los nódulos cervicales involucrados, siendo este uno de los determinantes más importantes ya que la presencia de tejido residual es la principal causa de persistencia / recurrencia de la enfermedad.
- Disminuir la morbilidad asociada al tratamiento.
- Permitir una adecuada estadificación de la enfermedad dada la importancia en el pronóstico, manejo y seguimiento.
- Facilitar el manejo posquirúrgico de iodo radioactivo.
- Adecuado seguimiento e identificación de recurrencia
- Disminuir el riesgo de recurrencia y la presencia de metástasis a distancia

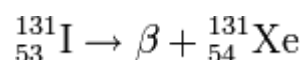
Por tal motivo la administración de iodo ¹³¹ se considera un punto crucial en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides ya que se considera un manejo ablativo, adyuvante y terapéutico en el manejo de éste; actualmente las indicaciones de ablación con radioyodo están constituidas por pacientes con metástasis a distancia, presencia de extensión extratiroidea de tumor independientemente del tamaño tumoral; tumor mayor a 4 cm en ausencia de otras características de alto riesgo; tumores de 1-4 cm longitud confinadas a la

tiroides pero con presencia de metástasis de nódulo linfoideo u otras características de riesgo (cuando la combinación de edad, tamaño del tumor, invasión linfoide, histología predicen un riesgo intermedio o elevado de recurrencia o muerte de cáncer tiroideo). (4)

La ablación con radioyodo no se encuentra recomendada en pacientes con cáncer uni o multifocal cuya dimensión sea menor de 1 cm sin que existan otras características de alto riesgo.

YODO 131

^{131}I es un reactivo de producción de radioisótopos, con una vida media de 8.02 días, con componente de radiación beta (90%) y gamma (10%), constituido por un núclido del átomo de yodo de 78 neutrones, el cual se transforma en ^{131}Xe estable:



Las emisiones primarias del ^{131}I son 364 keV de radiación gamma (abundancia del 81%) y partículas beta con una energía máxima de 606 keV (abundancia del 89%), estas partículas beta, debido a su elevada energía promedio (190 keV) pueden penetrar de 0,6 a 2 mm de tejidos biológicos.² Por su parte, la radiación gamma es mucho más penetrante y atraviesa fácilmente los organismos vivos en su totalidad; puede ser armoniosamente utilizado para procedimientos diagnósticos y terapéuticos benéficos; la administración oral es rápida y completamente absorbida en la mucosa gástrica. El ^{131}I , cuando entra en el organismo humano, tiende a acumularse en la glándula tiroides, la emisión de radiación beta rompe los enlaces químicos a lo largo de la célula, condicionando daño a nivel de la estructura del DNA e iniciando disfunción celular y por último muerte de la célula folicular.

La dosis seleccionada debe de estipularse mediante los estándares del comité de la Sociedad de Medicina Nuclear mediante la determinación del factor S_{ts} el cual indica el promedio de dosis absorbida eliminada por unidad de tejido de una superficie, sin embargo la dosis se ha estandarizado debido a la afinidad tan importante del tejido tiroideo a esta, la eliminación del fármaco es vía renal, en un paciente con función renal normal el porcentaje de eliminación es del 73 al 99%, considerando una vida media efectiva de 48 a 65 horas.

Para la administración del radiofármaco estudios no controlados sugieren un valor de hormona estimulante de tiroides (TSH) > 30 mU/l dado a que dicho nivel se incrementa la captación del radioyodo en el tumor ; sin embargo algunos otros estudios refieren que la estimulación máxima del tirocito se encuentra entre valor de 51 – 82 mU/L lo cual se obtiene mediante diversas formas de suspender la administración de sustitución hormonal tiroidea, ya sea suspendiendo la administración de levotiroxina (LT4) durante 3 semanas o realizar el cambio de levotiroxina por liotironina (LT3) durante 2-3 semanas seguido por suspender la administración de T3 por 2 semanas más ; con ambos métodos >90% de los pacientes

alcanzan un valor TSH superior a 30 mU/L, con reanudación de administración de levotiroxina a los 2 – 3 días posterior a la administración de radioyodo. (4)

El objetivo de la administración con radioyodo es la ablación del remanente tiroideo definido como la ausencia de captación visible del radioyodo en el rastreo gammagráfico subsecuente o un valor de tiroglobulina estimulada indetectable; dosis de 30 a 100 mCi de I131 condicionan un éxito similar en la eliminación del remanente de tejido y el porcentaje de recurrencia, sin embargo si se sospecha o documenta la presencia de enfermedad residual microscópica o se trata de una variante histológica agresiva se pueden utilizar dosis mayores de radioyodo de 100 – 200 mCi pueden ser apropiadas, sin embargo la dosis de esta puede no ser única dependiendo del seguimiento y extensión de la enfermedad.

La terapéutica con radioyodo se considera segura, es bien tolerada por los pacientes sin embargo la dosis es acumulable condicionando el desarrollo de complicaciones, pero la presencia de estos es poco frecuente. (2) No existe dosis que se considere completamente segura ni tampoco hay una dosis acumulada máxima, sin embargo con dosis acumuladas mayores el riesgo de presentar efectos adversos es mucho mayor.(4)

La presencia de complicaciones asociadas a la administración de dosis ablativa de I131 en pacientes portadores de cáncer papilar de tiroides, se dividen en tempranas y tardías, las cuales se enlistan la tabla 1 (2,4):

COMPLICACIONES ASOCIADAS A IODO 131	
TEMPRANAS	TARDIAS
<ul style="list-style-type: none">• Sialoadenitis• Caries dental• Alteraciones del gusto• Dacrioadenitis• Tiroiditis posradiación• Toxicidad fetal• Agravación de orbitopatía tiroidea	<ul style="list-style-type: none">• Disfunción gonadal• Toxicidad médula ósea• Segundas neoplasias• Toxicidad en metástasis

--	--

ALTERACIONES EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES, PARÓTIDA Y SUBMANDIBULARES

Las glándulas salivales, la glándula parótida y las glándulas submandibulares son vulnerables a la radiación condicionando inflamación por acúmulo de iodo, la afección aguda de las glándulas salivales condiciona un cuadro de alteración o pérdida transitoria del gusto y sialoadenitis aguda, la cual se caracteriza clínicamente por la combinación de dolor e inflamación uni o bilateral de la glándula; este efecto se presenta en el 25% de los pacientes que reciben dosis ablativa de Iodo 131 y muy poco frecuente en dosis utilizada para el manejo de enfermedades benignas (3). El daño a las glándulas salivales puede ser valorada mediante gammagrafía con tecnecio 99, ultrasonido, tomografía de tórax, resonancia magnética y con correlación directa existiendo anormalidades entre el flujo salival y la dosis acumulada de I131 (3); así mismo dentro de las alteraciones en las glándulas parótidas se ha referido el antecedente exposición a radioyodo con la presencia de cáncer de paratiroides como lo expone la serie de casos reportada de donde 3 pacientes de 73 casos contaban con el antecedente de exposición e esta radiación sin poder establecer una asociación directa (5)

Hasta el momento no existe evidencia suficiente para recomendar medidas de rutina preventivas, sin embargo en pacientes portadores de xerostomía hay un riesgo aumentado de presentar caries dental motivo por el cual se recomienda continuar vigilancia rutinaria dental. (4)

TOXICIDAD FETAL

La tiroides fetal empieza a concentrar iodo entre la semana 10 y 12 de gestación, con presencia de funcionamiento pleno a partir de la semana 20, por lo que posterior a esta semana la administración de Iodo 131 favorece la destrucción tiroidea fetal y la presencia de hipotiroidismo permanente; así como la presencia de trastornos por déficit de atención o alteraciones de la memoria en la vida tarida. (2) por tal motivo la administración de radioyodo esta absolutamente contraindicado para el tratamiento de enfermedad tiroidea maligna o benigna durante el embarazo, así mismo es necesario un mínimo de 6 meses para considerar el embarazo y en caso del género masculino deben esperar 4 meses para permitir la adecuado reemplazo y eliminación de espermatozoides radiados. (3)

TIROIDITIS POSRADIACION

La tiroiditis posradiación se presenta dos semanas después de la administración de Iodo 131, cuya presentación es secundaria a la liberación de hormonas preformadas en el tejido tiroideo residual, manifestado por la presencia de sintomatología temporal de tirotoxicosis, dolor o edema locales, los cuales pueden ser transitorios o requiere tratamiento breves con uso de esteroides sistémicos y/o betabloqueadores.

La toxicidad de presentación tardea se caracteriza por la principal afección de los siguientes puntos:

- Afección de la función gonadal
- Toxicidad sobre médula ósea
- Presentación de otras neoplasias
- Toxicidad en tumores metastásicos

AFECCION GONADAL

La afección a la función gonadal en el género femenino se asocia al acúmulo del I131 en la vejiga y recto condicionando irradiación sobre estructuras vecinas, por tal motivo puede presentarse amenorrea transitoria presente en el 20 - 27 % de los casos desde pocos meses hasta 10 meses después de la administración de éste, sin embargo no se ha referido la presencia de infertilidad, abortos y malformaciones fetales asociadas a la administración de radioyodo 131 (6); así mismo se ha observado una disminución en el tiempo de aparición de menopausia hasta 1 año en comparación con población control (6); al parecer dichas alteraciones pueden ser prevenidas al disminuir la exposición a la radiación mediante la evacuación vesical y rectal frecuente, mediante la ingesta de abundantes líquidos y el empleo de laxantes de ser necesario para evitar el estreñimiento.

Las alteraciones en la gónada masculina se basan en el mismo concepto de irradiación, considerándose que el promedio de absorción de radiación de I131 en el testículo es de 6.4 cGy después de la administración de 3 GBq de I131 y con una concentración máxima de 21.1 cGy después de la administración repetida con una dosis acumulada de 9.2 GBq; dicha situación condiciona la presencia de daño temporal en el epitelio germinal manifestado por la presencia de elevación transitoria de hormona foliculo estimulante con normalización posterior valorada en estudios previos hasta 12 meses después de la administración de I131. Así mismo se ha observado alteraciones en la fertilidad caracterizadas por presencia de disminución en conteo espermático sin condicionar la presencia de infertilidad permanente. (8)

SEGUNDA NEOPLASIA PRIMARIA

Altas dosis de I131 se consideran poseen un poder carcinogénico mayor, estudios a largo plazo han reportado de forma variable la presencia de un muy bajo riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia, se ha asociado con cáncer óseo, mama, colorrectal, renal, glándulas salivales, mieloma y leucemia. Se refiere que el riesgo incrementa 1.19 veces de tener una segunda neoplasia, con un riesgo 2.5 veces mayor para el desarrollo de leucemia (4).

Se ha referido en un estudio retrospectivo realizado en Suiza, Italia y Francia quienes recibieron dosis de I131 mayores de 100 mCi con un seguimiento a 10 años se evidencio la presencia de 53 tumores sólidos y 3 leucemias, así mismo en otros estudios se ha observado

que dosis acumuladas altas se asociaba con aumento en el riesgo de cáncer colorrectal, tejidos blandos, oseo y en glándulas salivales. En estudios más recientes se refiere que el riesgo de leucemia es 2.5 (95% intervalos de confianza, 1.13 a 5.53; P= 0.024), sin embargo la asociación con otras neoplasias no ha sido tan evidente. (3,9)

Se refiere que dosis acumulada de I131 por arriba de 500 – 600 mCi se encuentran asociados con un incremento en el riesgo, sin embargo con resultados controversiales en relación con el incremento en cáncer de mama en mujeres portadoras de carcinoma tiroideo (4)

TOXICIDAD EN TUMORES METASTASICOS

Son bien conocidas la localización de la ubicación de las lesiones metastásicas asociadas al cáncer diferencia do de tiroides, cuyas localizaciones más frecuentes incluyen invasión linfática, lesiones pulmonares, cerebrales y médula ósea, sin embargo la toxicidad de la captación del I131 en lesiones metastásicas condiciona daño en tejido adyacente local condicionado por irradiación sobre tejido sano, dicha alteración es más evidente a nivel del parénquima pulmonar donde se describen fenómenos de pneumonitis posradiación; dichas alteraciones se han evidenciado posteriores a la administración de una sola dosis de I131 en presencia de lesiones pulmonares micrometastásicas difusas; en estos pacientes se recomienda la vigilancia seriada de la función ventilatoria así como administración de dosis pequeñas fraccionadas de I131 con intervalos largos de administración para disminuir la presencia de lesión asociada. (3,11)

En relación a las metástasis cerebrales se ha referido la presencia de edema cerebral perilesional, cuya presencia puede comprometer la vida de un paciente dependiendo de la localización de esta; así mismo la presencia de metástasis espinales pueden condicionar al ser estimuladas mediante el retiro de administración de terapia hormonal sustitutiva o I administración de TSH recombinante de compresión espinal; en estas circunstancias se ha referido la administración previa de dexametasona de forma profiláctica para evitar dicha compresión. (3,11)

TOXICIDAD EN MEDULA OSEA

Se ha referido en la literatura la presencia de una reducción transitoria del conteo de plaquetas y leucocitos presente 3 a 5 semanas posterior a la administración del I131 con recuperación de esta hasta 6 meses después de esta, con persistencia de estas alteraciones hematológicas en pacientes portadores de insuficiencia renal.

La depresión crónica de la médula ósea se asocia con la dosis total acumulada, una dosis < 500 mCi se asoció con depresión medular en el 1% , con dosis mayores de 500 – 1000 mCi fue de 1.3% y con dosis mayores a 1000 mCi existió depresión en el 28.6% de los casos. (10)

Se refiere como aplasia medular a la disminución en la actividad medular y en consecuencia de la formación de células sanguíneas (pancitopenia) y de componentes del sistema inmunitario; la pancitopenia se puede categorizar en leve, moderada o severa. La pancitopenia leve es

aquella que cumple todos los siguientes: Leucocitos > 2500/uL, Hematocrito > 26%, Plaquetas > 75000/uL. La pancitopenia severa es aquella que tenga cualquiera de los siguientes parámetros: Leucocitos < 1500/uL, Hematocrito < 20%, Plaquetas < 45000/uL. La moderada se infiere de las definiciones previas.

La presentación clínica de la pancitopenia es la relacionada con una o más de los siguientes: anemia, leucopenia o trombocitopenia. La anemia se caracteriza por debilidad y disnea de pequeños esfuerzos, la leucopenia se manifiesta como susceptibilidad a infecciones de mucosas y otros sitios. Cuando el recuento de granulocitos es < 1000/uL se considera una neutropenia febril que es una complicación potencialmente letal en la que se necesita un manejo agresivo como se detalla en el documento. La trombocitopenia cursa con sangrado en piel y mucosas mediante la presentación de petequias y equimosis; la trombocitopenia severa también es una complicación delicada pues se asocia a sangrado gastrointestinal, genitourinario o intracerebral potencialmente fatal. Los pacientes con pancitopenia leve rara vez tienen síntomas relacionados con la pancitopenia y son usualmente captados durante exámenes rutinarios.

Un riesgo mayor del empleo de radioyodo 131 es la supresión de médula ósea y anemia aplásica reportada en 1.1 hasta el 100% y 0.3 – 7 % de los pacientes respectivamente, considerándose que los principales factores para el desarrollo de esta son la depuración del I131, la reserva de médula ósea, intervalo entre terapias, dosis acumulada, y la presencia de metástasis. (7)

Así mismo se ha referido el desarrollo de lesiones hematológicas malignas asociadas con metástasis abundantes a médula ósea, dosis acumuladas elevadas de I131 debido la presencia de alta toxicidad sobre la médula ósea; se ha referido el desarrollo de leucemia en pacientes con lesiones metastásicas óseas múltiples asociadas con dosis de radioyodo superiores a los 500 mCi. (8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia en las tres líneas celulares de la biometría hemática en paciente con cáncer diferenciado de tiroides que reciben dosis menores de 200 mCi y los que reciben dosis mayores de 200 mCi?

JUSTIFICACION

El carcinoma diferenciado de tiroides es una entidad que se encuentra en ascenso debido al diagnóstico temprano secundario al empleo de mejores herramientas diagnósticas que permiten la identificación temprana. Los pacientes con alto riesgo, requieren posterior al tratamiento quirúrgico, el empleo de yodo 131 y en el seguimiento del mismo. El uso de radioyodo condiciona la presencia de complicaciones tardías tanto hematológicas, gonadales, segundas neoplasias, entre otras.

Dentro de las complicaciones hematológicas descritas puede haber afección de cualquiera de las 3 líneas celulares siendo la máxima expresión la presencia de depleción medular, cuya manifestación se caracterizará por anemia, leucopenia con neutropenia severa y trombocitopenia, dichas alteraciones condicionan un panorama amplio de complicaciones probables en los pacientes ya que son susceptibles a mayor número de infecciones, deterioro de la función cardiovascular y respiratoria así como la presencia de sangrado, dichas situaciones pueden ser tan graves que pongan en riesgo la vida de nuestros pacientes o condicionar aumento en la morbilidad de éstos.

La presentación de la afección medular secundaria al empleo de I131 está directamente relacionada con la dosis acumulada y el intervalo de aplicación; es referido en la literatura la presencia de depresión crónica de médula ósea en pacientes posterior a haber recibido dosis acumulada mayor a 500 mCi de I131, sin embargo no están definidas las alteraciones presentes con dosis acumuladas menores así como la repercusión clínica de estas; estos pacientes tienen incremento en la morbimortalidad y deterioro en la calidad de vida, por lo que la detección y manejo oportuno de la hematotoxicidad puede permitir una terapia oportuna y/o un manejo racional de las dosis subsecuentes de radioyodo, con reducción de las complicaciones asociadas a esta.

HIPÓTESIS:

En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, manejados con dosis acumulada mayor de 200 mCi existen niveles bajos de eritrocitos, plaquetas y leucocitos, en comparación con los pacientes con dosis acumulada menor a 200 mCi.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar si existe diferencia en las principales líneas celulares de la Biometría Hemática en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que han recibido dosis terapéuticas de radioyodo menor y mayor de 200 mCi.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Evaluar los valores de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en una biometría hemática tomada después de al menos 1 año de tratamiento en pacientes con dosis acumulada de radioyodo mayor a 200 mCi
- Evaluar los valores de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en una biometría hemática tomada después de al menos 1 año de tratamiento en pacientes con dosis acumulada menor a 200 mCi de radioyodo.
- Comparar los valores de eritrocitos, leucocitos y plaquetas de ambos grupos

METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Por la captación de la Información: **PROSPECTIVO**

Por la medición del fenómeno en el tiempo: **TRASVERSAL**

Por la presencia de un grupo control: **COMPARATIVO**

Por la ceguedad en la aplicación de las maniobras: **ABIERTO**

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio se llevará a cabo en el departamento de Endocrinología del Hospital General de México, servicio hospitalario de tercer nivel que atiende a población general de toda la República Mexicana, predominantemente del Distrito Federal y Estado de México.

El tamaño de la muestra la constituye la población de pacientes pertenecientes a la clínica de tiroides del hospital General de México que recibieran tratamiento con radioyodo de forma ablativa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Pacientes con diagnóstico de Cáncer diferenciado de Tiroides
- b) Que hayan recibido dosis terapéuticas de radioyodo.
- c) Sujetos mayores de 18 años de edad.
- d) Que lleven tratamiento en la clínica de tiroides del Hospital General de México.
- e) Que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes con cáncer medular y anaplásico de tiroides
- b) Pacientes con menos de 1 año de haber recibido radioyodo
- c) Pacientes con expediente incompleto

DEFINICIÓN DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

DEFINICIÓN CONCEPTUAL:

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DESCRIPCION CONCEPTUAL	DESCRIPCION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Edad	Años cumplidos al momento de la entrevista	Años	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	1= Masculino 2= Femenino	Cualitativa nominal
Tabaquismo	Consumo de cigarros en algún periodo de su vida	1: positivo 2: negativo	Cualitativa nominal
Diabetes Mellitus	Diagnóstico de Diabetes mellitus al momento de la entrevista de acuerdo a criterios de ADA	1: positivo 2: negativo	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica de acuerdo a los criterios del JNC VII	1: positivo 2: negativo	Cualitativa nominal
Hepatopatía	Diagnóstico de alteración en funcionamiento hepático documentado al	1: positivo 2: negativo	Cualitativa nominal

	momento de la entrevista		
Años de tratamiento	Tiempo de tratamiento en la clínica de tiroides del Servicio de endocrinología del Hospital General de México	Años	Cualitativa nominal
Dosis de I131	Total de dosis administrada incluyendo dosis ablativa y diagnóstica para búsqueda de lesiones residuales	mCi	Cuantitativa continua
Variedad histológica	Subvariedad histológica identificada en el estudio histopatológico	Papilar Folicular	Cualitativa nominal
Estratificación de riesgo	Riesgo establecido para los pacientes portadores de cáncer tiroideo mediante el sistema de estratificación de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología	1: muy bajo riesgo 2: bajo riesgo 3: alto riesgo	Cualitativa nominal

Variables Dependientes

VARIABLE	DESCRIPCION CONCEPTUAL	DESCRIPCION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Hemoglobina	Valor de hemoglobina cuantificada en una biometría hemática	g/dl	Cuantitativa continua
leucocitos	Cantidad de leucocitos cuantificados en una biometría hemática	Miles /uL	Cuantitativa continua
Plaquetas	Cantidad de plaquetas identificadas en una biometría hemática	Miles / uL	Cuantitativa continua

PROCEDIMIENTO (descripción general del estudio)

Los pacientes (n 30) fueron captados en la consulta externa de la clínica de tiroides del departamento de endocrinología del Hospital General de México, previa explicación del estudio y firma de la carta de consentimiento informado, se verificaron los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una evaluación de antecedentes clínicos mediante revisión del expediente clínico, se completó el cuestionario de recolección de datos mediante interrogatorio directo, exploración física y toma de constantes corporales. Posteriormente se procedió a tomar muestra para biometría hemática, mediante técnica de punción venosa convencional en pliegue del codo, obteniendo 3ml de sangre. Se procesaron en equipo automatizado empleando absorbancia óptica e impedancia para la evaluación cuantitativa de las líneas celulares. La dosis acumulada de radioyodo se cuantificó a partir del número de sesiones ablativa/terapéuticas o de evaluación diagnóstica (rastreo corporal) documentadas en el expediente clínico. Se citó a los pacientes en fecha posterior para revisión de resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias tanto absolutas como relativas; las variables cuantitativas se describirán de acuerdo a su tipo de distribución en medias con desviación estándar (DS) o medianas con valor mínimo y máximo.

Se realizarán comparaciones entre los dos grupos de dosis acumulada de Radioiodo 131 dependiendo de su distribución con T-Student o U de Mann Withney.

Si existen confusores se evaluará su efecto mediante análisis univariado.

Se utilizará un software de PASW 18.0 para crear y almacenar los datos de las variables y llevar a cabo el análisis estadístico.

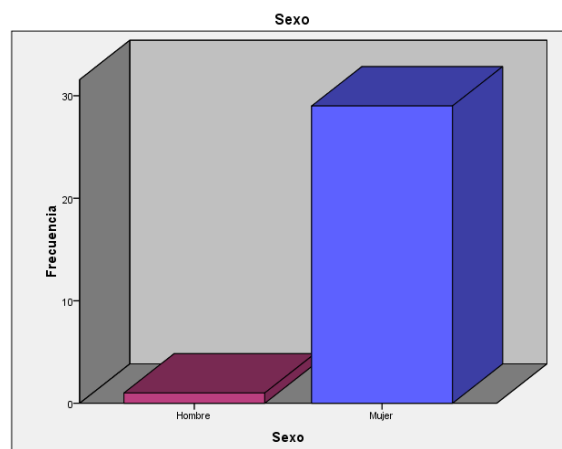
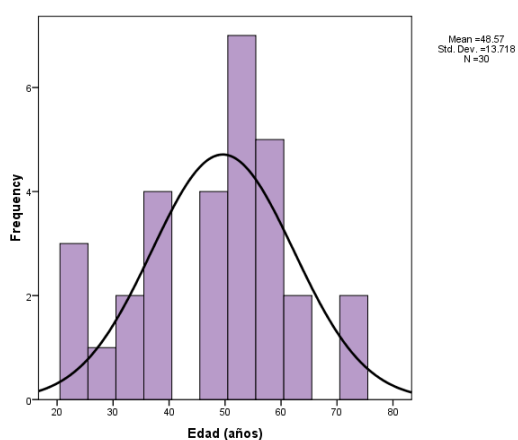
RESULTADOS

Se evaluaron un total de 30 pacientes de los cuales 29 eran pertenecientes al género femenino y 1 al género masculino, fueron divididos en 2 grupos en relación a la dosis acumulada de radioyodo 131 administrada: grupo 1: 15 pacientes con dosis menor a 200 mCi y grupo 2: 15 pacientes con dosis mayor a 200 mC, con las siguientes características:

Variable	DA Menor a 200mCi n = 14 sujetos	DA Mayor a 200mCi n = 16 sujetos
Edad (años), Media±DS	49.8 ± 13.3	47.4 ± 14.4
Sexo		
Mujer	100%	93.8%
Hombre	0%	6.3%
Lugar de origen (%)		
DF	28.6%	56.3%
Estado de México	64.3%	31.3%
Puebla	7.1%	6.3%
Querétaro	0%	6.3%
Lugar de Residencia (%)		
DF	50%	43.8%
Estado de México	50%	50%
Puebla	0%	6.3%
Querétaro	0%	0%
Tabaquismo (%)	21.4%	37.5%
Enfermedades Crónico-Degenerativas (%)		
Diabetes	21.4%	6.3%
Hipertensión	14.3%	18.8%
Hepatopatías	0%	0%
Variedad Histológica (%)		
Papilar	92.9%	93.8%
Folicular	7.1%	6.3%

1 Descripción demográfica de la población

Nuestra población cuenta con edad promedio de 49.8 años para el grupo de menos de 200 mCi y de 47.4 años para el grupo de dosis mayores de 200 mCi; con predominio de género femenino en ambos grupos ya que sólo un paciente perteneciente el grupo de dosis mayor a 200 mCi era del género masculino.



1 Distribución de la edad

2 Distribución de género en la población

Ambos grupos cuentan con un seguimiento promedio de 6.27 años en el grupo de menor a 200 mCi (1131) y de 6.79 años en el grupo de dosis mayor a 200 mCi (1131); con una dosis acumulada de 114.53 mCi en el grupo menor a 200 mCi y de 343.4 mCi en el grupo de dosis acumulada mayor a 200 mCi,

En ambos grupos se clasificaron en relación a la escala de riesgo de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología encontrándose en estadio 2 riesgo bajo el 53.3% de los pacientes y en alto riesgo el 43.7% de los pacientes; en relación a la estirpe histopatológica se encontró que la variante histológica papilar en el 93.3% de los casos y en el folicular en el 6.66 % de los casos.

La dosis promedio de dosis acumulada en el grupo de menos de 200 mCi fue de 114.53 mCi y en el grupo de dosis mayores a 200 mCi fue de 343.4 mCi, existiendo diferencia

estadísticamente significativa, esperada, entre ambos grupos como se muestra en la siguiente figura.

Se realizó determinación de biometría hemática a todo los pacientes con evaluación de valores de leucocitos y diferencial de éstos, hemogloblina y plaquetas, el objetivo de la misma es identificar la presencia de disminución en la producción de líneas celulares dado que este es la alteración más frecuente asociada al empleo de radioyodo, siendo los resultados los siguientes:

Componente y alteración en la BH	Grupo	
	DA Menor a 200mCi	Grupo DA Mayor a 200mCi
Leucocitos		
Normal	92.9%	93.8%
Leucopenia	7.1%	6.3%
Neutrofilos		
Normal	100%	100%
Neutropenia	0	0
Linfocitos		
Normal	100%	100%
Monocitos		
Normal	100%	100%
Eosinófilos		
Normal	92.9%	100%
Eosinofilia	7.1%	
Eritrocitos		
Normal	50%	43.8%
Anemia	42.9%	50%
Eritrocitosis	7.1%	6.3%
Plaquetas		
Normal	92.9%	93.8%
trombocitopenia	7.1%	6.3%

Al comparar ambos grupos puede observarse la presencia de parámetros similares en los diferentes parámetros evaluados en la citometría hemática sin embargo se observa una disminución en el valor de eritrocitos en el grupo de dosis acumulada mayor a 200 mCi, sin embargo dicha alteración es muy escasa.

Se realizó la comparación entre ambos mediante el empleo de prueba de T-student con los resultados siguientes:

Componente de la BH	Grupo DA Menor a 200mCi	Grupo DA Mayor a 200mCi	95 % IC	Valor p
Leucocitos	6.43 (± 1.22)	5.82 (± 1.26)	(-0.32 - 1.53)	0.19
Neutrófilos	4.24 (± 1.43)	3.82 (± 0.93)	(-0.47 - 1.31)	0.34
Linfocitos	2.22 (± 0.61)	1.88 (± 0.45)	(-0.58 - 0.73)	0.09
Monocitos	0.17 (± 0.25)	0.098 (± 0.08)	(- 0.6 - 0.2)	0.27
Eosinófilos	0.16 (± 0.27)	0.033 (± 0.05)	(-0.009 - 0.72)	0.06
Basófilos	0.12 (± 0.26)	0.087 (± 0.24)	(-0.16 - 219)	0.73
Hemoglobina	219.36 (± 66.15)	213.63 (± 45.62)	(-1.76 - 1-2)	0.75
Hematocrito	12.95 (± 2.44)	13.21 (± 1.52)	(-4.7 - 3.9)	0.73
Eritrocitos	40.43 (±7.04)	40.81 (± 4.4)	(-0,42 - 0.48)	0.86
Plaquetas	4.87 (± 0.59)	4.84 (±0.61)	(-36 - 47)	0.89

** Prueba t-student

A la realización de la prueba no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos sin embargo se evidencia la presencia de tendencia a la significancia en los valores de linfocitos al comparar ambos grupos sin embargo esta situación no es significativa probablemente asociada al tamaño de muestra así como al tiempo de seguimiento de los pacientes.

Se realizó correlación de Pearson entre ambos grupos con cada uno de los componentes de la biometría hemática sin encontrar correlación significativa en la misma.

Discusión

El empleo del radioyodo ¹³¹I en el escenario del carcinoma diferenciado de tiroides, constituye un componente fundamental desde el manejo inicial y en el seguimiento: ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de recidivas loco regionales y por ende disminuir la mortalidad, adicionalmente continua siendo útil, en casos selectos, como herramienta de complementación diagnostica en el rastreo corporal total o aunado a la tiroglobulina; no obstante dada su naturaleza radiactiva no está exento de favorecer morbilidad, en muchos aspectos, poco elucidada.^{12,13}

En un intento por esclarecer y facilitar su identificación, los efectos adversos potencialmente atribuibles al radioyodo han sido divididos en dos categorías: los de aparición inmediata, condicionantes de mayor disconfort pero con un perfil bajo de repercusión a largo plazo; y los de aparición tardía, quizás los menos caracterizados y en este sentido con un riesgo de morbilidad sistémica no bien definido.¹⁴

La toxicidad a nivel de la medula ósea, mediada por la liberación de energía beta, ha sido mencionada desde antaño como una complicación atribuible al radioyodo ^{12,14}, se ha demostrado depresión medular de 3 a 5 semanas posteriores a la administración de la dosis, aunque otros autores han encontrado que se puede presentar desde los 10 días, el efecto traduce reducción plaquetaria y neutropenia, es dosis dependiente ¹⁵, y existe una recuperación dentro los próximos 6 meses, no obstante en algunos pacientes con alteraciones en la función renal puede ser persistente, factiblemente asociada al problema renal más que al radioyodo, directamente¹⁶.

Nosotros estudiamos una cohorte de pacientes con carcinoma diferenciado que han recibido dosis variables de radioyodo, relacionada con la categoría de riesgo y el comportamiento de la enfermedad, dividimos arbitrariamente a los pacientes tomando como punto de corte 200mCi de radioyodo acumulado, la características generales de los pacientes eran muy similares, siendo evidente la diferencia con la dosis acumulada de radioyodo, un diseño diferente a los estudios previamente publicados y con un perfil enfocado a evaluar el efecto hematológico.

Nuestros resultados no arrojan diferencias entre grupos no obstante de la dosis de radioyodo proporcionada, independientemente de la línea celular estudiada, de tal forma que no encontramos repercusión en las cifras de plaquetas, eritrocitos o leucocitos, en este último contexto resaltamos que tampoco se encontraron diferencias en las subpoblaciones de leucocitos, si bien existe cierta tendencia a documentar compromiso el recuento de linfocitos consideramos que no es valorable ni potencialmente reproducible con un tamaño

de muestra mayor, toda vez que carecería de una explicación lógica en el escenario del empleo de radioyodo.

La presencia de metástasis óseas, con importante requerimiento de radioyodo, conjuntamente con el uso de radioterapia constituye un escenario donde se ha detectado con mayor frecuencia el daño medular, observando casos con mielodisplasia o anemia aplásica⁶, en estos pacientes también se ha descrito el desarrollo posterior de leucemia con dosis acumuladas de 500mCi¹⁸; nuestros datos permiten analizar poco en relación a esto dado que nuestra media de dosis acumulada en los pacientes con dosis superiores a 200mCi es inferior a la cifra antes comentada y por otro lado nuestra población no presenta compromiso óseo metastásico, explicándose de esta forma la ausencia de compromiso en la citometría hemática.

Adicionalmente el estudiar a una muestra de pacientes, un año posterior a la administración de la última dosis de yodo, también podría explicar la ausencia de compromiso medular, Kloos en su revisión de efectos tóxicos asociados a radioyodo enfatiza en el tiempo de recuperación de algunos de ellos, situando dicho horizonte 6 meses posteriores.

Con el presente trabajo no es factible demostrar ni descartar el efecto negativo de las dosis terapéuticas o la dosis acumulada de radioyodo sobre las líneas celulares hemáticas, factiblemente lo pequeño de la muestra, el tiempo al que se evaluó la misma y el punto de corte arbitrario contribuyeron a estos resultados.

Se recomienda de manera insistente proporcionar medidas de protección a las glándulas salivales en pacientes que recibirán tratamiento con radioyodo y proporcionar medidas terapéuticas en pacientes que han sufrido daño a este nivel, en este mismo sentido y hasta contar con estudios mejor diseñados que permitan esclarecer el compromiso potencial a nivel de la médula ósea, debe enfatizarse en la realización de un recuento celular antes de cada administración de dosis terapéuticas de radioyodo, considerado evaluar de forma concomitante la función renal¹³.

De tal forma que en estudios futuros y con una mejor tamaño de muestra, sería conveniente evaluar estos efectos en agudo, antes e inmediatamente después de proporcionada la dosis, los cambios con la proporción de dosis fraccionadas, la administración de otra dosis terapéutica antes de 6 meses así como clasificar a los pacientes en base a factores potencialmente contribuyentes como la edad y comorbilidades presentes. En el mismo sentido determinar si, éstos, se relacionan con la dosis acumulada o con la dosis proporcionada.

Conclusión

No existe daño demostrable en la biometría hemática en pacientes que han recibido dosis terapéuticas de radioyodo independientemente de la dosis acumulada, aun año de proporcionada la última dosis.

ANEXOS

ANEXO I. Consentimiento informado

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO:

“Comorbilidades asociadas al empleo de dosis masivas de radioiodo 131 en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides”

Nombre del investigador: Dr. Antonio Segovia Palomo Teléfono: 0445532333741

Domicilio: Hospital General de México, Servicio de Endocrinología Dr. Balmis # 148, Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc. C.P. 06726, México, D. F.

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación **con riesgo mayor al mínimo** titulado “Complicaciones hematológicas y gonadales asociadas al empleo de dosis masivas de radioiodo 131 en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México”

Estoy informado de que el objetivo del estudio es evaluar la presencia de efectos adversos asociados a la administración de radioyodo secundario al tratamiento del carcinoma papilar de tiroides. Se me ha explicado que mi participación consistirá en autorizar la obtención de datos de mi expediente clínico, toma de muestras sanguíneas. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre la importancia del presente estudio, mismo que me puede ayudar a mejorar mi salud al identificar tempranamente la presencia de efectos adversos asociados a la administración de radioyodo. El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le tenga acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, así como los riesgos, beneficios, o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica de la institución. Se me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio, y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, y estoy informado de que estoy sujeto a indemnización si sufro algún daño ocasionado directamente por la investigación.

Cualquier duda puede aclararla con:

Dr. Antonio Segovia Palomo y Dra. Berenice García Guzmán

Teléfono: 044551478 1899, 50043851 y 50043852. Servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

Si quisiera recibir más información respecto a sus derechos como participante de este estudio, o discutir posibles lesiones como consecuencia de este estudio, puede comunicarse con la Dr. Carlos Ibarra Pérez (Presidente de la Comisión de Ética) al 5004 3842 y 5004 3843

Nombre del participante	Firma	Fecha
_____	_____	_____

Dirección: _____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento	Firma	Fecha
_____	_____	_____

Nombre del testigo 1	Firma	Fecha
_____	_____	_____

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del testigo 2	Firma	Fecha
_____	_____	_____

Relación con el participante: _____

Dirección:

ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Complicaciones hematológicas y gonadales asociadas al empleo de dosis masivas de radioyodo 131 en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en la Clínica de Tiroides del servicio de Endocrinología del Hospital General de México

México, D. F. a _____ de _____ 20__

Nombre: _____ Edad: _____ Género: M F

Teléfono: _____ Expediente: _____

Antecedentes heredofamiliares positivos para cáncer de tiroides SI NO parentesco:

Tabaquismo SI NO

Antecedente de enfermedades tiroideas SI NO Cual:

Presencia de enfermedades crónico degenerativas SI NO

Cuales:

Embarazo al diagnóstico: SI NO

Diagnostico histopatológico definitivo: _____

Subtipo: _____ FOLIO: _____

Fecha de Diagnóstico: _____ Cirugía: _____

Años de Diagnóstico _____

Edad de Diagnóstico _____

Fecha de administración de I131	Dosis administrada	Dosis acumulada
1 ^a		
2 ^a		
3 ^a		
4 ^a		
5 ^a		

6ª		
7ª		

Dosis de I131 acumulada: _____

Ultimo Rastreo Realizado: _____ Fecha: _____

Nivel de Tg bajo estimulación: _____ Fecha: _____

Complicaciones tardías:

Alteración en función gonadal:

MUJER:

Presentaba usted alteraciones en el periodo menstrual previas a la administración del i131: si no

Qué tipo de alteración: _____

Posterior a la administración de I131 presentó alteraciones en la su periodo menstrual: si no

Qué tipo de alteración:

Duración:	aumento	disminución	# días:
Intensidad:	aumento	disminución	# toallas
Frecuencia	incremento	disminución	

Ritmo posterior a I 131:

Cuánto tiempo se presentaron estas alteraciones?: _____

Requirió empleo de tratamiento hormonal SI NO

Cual: _____ tiempo de empleo: _____

Posterior al empleo del I 131 se ha usted embarazado? SI NO

En caso de ser no la respuesta desea ud el embarazo SI NO

Cuánto tiempo ha intentado usted el embarazo? _____

Cuánto tiempo después se presento el embarazo? _____

Cómo fue la evolución de su embarazo?: Normoevolutivo Con presencia de complicaciones

Cuáles complicaciones? _____

Presento aborto si no al cuanto tiempo

Su producto presentó alguna malformación? SI NO cual?

Edad de inicio de menopausia: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Soh EY, Cark OH. Sugical considerations and approach to the thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1996;25:115-39.
2. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Jiaquan Xu and Elizabeth Ward *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
3. Hyer S, Newbold K, Harmer C. *Endocr Pract.* 2010;16:1064-1070
4. Cooper S, Doherty G, Haugen, B, Kloos T, Lee S, et.al. *Thyroid.* 2009; 19, 11: 1167.
5. Vini L, Hyer S, Al Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J.* 2002;78:92-93
6. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3512-3515.
7. Maxon HR III, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:685-718
8. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatmentfor thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2009;19:451-457.
9. Rall JE, Alpers JB, Lewallen CG, Sonenberg M, Berman M, Rawson RW. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1957;17:1263-1276
10. Hjiyiannakis P, Jefferies S, Harmer CL. Brain metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1996;8:327-330.
11. Guía para el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 2009

12. Van Nostrand D, Wartosfky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:807-22
13. Kloos RT. Protecting Thyroid Cancer Patients from Untoward Effects of Radioactive Iodine Treatment. *Thyroid* 2009;19(9):925-28
14. Hyer SL, Newbold K, Harmer CL. Early and Late Toxicity of Radioiodine Therapy: detection and management. *Endocr Pract* 2010;16(6):1064-70
15. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med*. 2003;44:451-456.
16. Alevizaki C, Molfetas M, Samartzis A, et al. Iodine 131 treatment for differentiated thyroid carcinoma in patients with end stage renal failure: dosimetric, radiation safety, and practical considerations. *Hormones (Athens)*. 2006;5:276-287.
17. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962;87:171-182.
18. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89:1638-1644.