

TESIS DOCTORAL

**“EFECTOS DE LA DOSIS ABLATIVA DE IODO 131 SOBRE LAS
GLÁNDULAS SALIVALES EN PACIENTES CON CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

Doctorando: Médica Alejandra Elba Geres.

Director de tesis: Prof. Dr. Javier Zamudio Albescu.

Comisión de seguimiento: Prof. Dra. Paula Szafryk de Mereshian.

Prof. Dr. Gustavo Foa Torres.

**SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA.
CÓRDOBA, 2015.**

Agradecimiento:

*A Dios por la vida y por ser mi guía siempre, a mi esposo Pablo, a mi hijos Natalia, Pablo y a mis nietos Tomás y Martina que son una bendición en mi vida.
A toda mi familia y a la memoria de mi padre.*

Dedicado:

A mis maestros Prof. Dr. Javier Zamudio Albescu y Prof. Dra. Paula Szafryk de Mereshian quienes me acompañaron todos estos años.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Clínicas bajo la dirección de Prof. Dra. Paula Szafryk de Mereshian.

Desearía destacar mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas:

Al Prof Dr Javier Zamudio Albescu, mi primer maestro, quien me brindó su conocimiento y me incentivó a seguir este camino.

A la Prof. Dra. Paula Szafryk de Mereshian, mi maestra, quien me acompaña día a día con compromiso, dedicación y me transmite el conocimiento y entusiasmo de seguir creciendo en nuestra especialidad.

Al Dr Ricardo Castro, Dr Ricardo Podio, equipo de Radioisótopos y al Dr Gustavo Diserio, Dr Gabriel Acotto y Bárbara Dubicki por participar en este proyecto.

A la Dra Silvia Ojeda de FAMAF por su colaboración en el análisis estadístico, al Dr Gonzalo Rey Caro, Dra Silvia Fernández, Dra Noemí Docampo y a todas las personas que han colaborado, directa o indirectamente, en la realización de este trabajo.

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS".

RESÚMEN

INTRODUCCIÓN: El tratamiento ablativo con radioyodo (^{131}I) para el Cáncer Diferenciado de Tiroides produce un conocido efecto sobre las glándulas salivales, que puede expresarse como **sialoadenitis**. La xeroftalmía y la obstrucción nasolacrimal también han sido reportadas como complicaciones del uso de la terapia ablativa.

La sialoadenitis puede ocurrir en el período inmediato post-tratamiento, dentro de las primeras 48 horas, o de manera tardía, luego de 3 a 6 meses de haberse administrado la terapia. Algunas revisiones en la bibliografía han reportado una incidencia de sialoadenitis aguda luego de la administración del ^{131}I que va desde el 24 al 67% y de sialoadenitis crónica del 11 al 43%, mostrando evidencia del daño de las glándulas salivales por centellografía entre un 10% al 60% de los pacientes con sintomatología aguda o crónica.

OBJETIVOS:

PRIMARIOS: Evaluar la prevalencia de afectación a nivel de las glándulas salivales en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides tratados con dosis ablativas de ^{131}I . Determinar si la/las dosis acumulativas de ^{131}I pueden ser responsables de la lesión. Estudiar la sialoquímica de los pacientes tratados con ^{131}I y describir la presencia de autoinmunidad y su relación con el grado de lesión en las glándulas salivales.

SECUNDARIOS: Establecer si es necesario efectuar sialoquímica en todos los pacientes que recibirán ^{131}I . Conocer si existen pacientes con alteraciones en las glándulas salivales previas al tratamiento de la dosis de ^{131}I . Desarrollar mecanismos preventivos al eventual daño radioisotópico.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio estadístico descriptivo e inferencial. Se realizó en 2 fases: fase I: estudio transversal, incluimos 40 pacientes y fase II: cohorte prospectivo 11 pacientes pre-administración de dosis ablativa y a los 6 meses de la misma. Grupo control: sujetos sanos, sin patología tiroidea. Dosamos analitos en saliva y plasma. Se efectuó centellograma de glándulas salivales (^{99}Tc) con estímulo ácido a los pacientes de los grupos de fase I y II.

Observamos sialoadenitis en **18 pacientes (45%)** a quienes se les efectuó tratamiento médico convencional por 15 días con antibióticos, antiespasmódicos y corticoides vía oral. Se les efectuó instilación de corticoides intraductal a 6 pacientes que no tuvieron respuesta médica. Excluimos individuos con Diabetes Mellitus, Síndrome de Sjögren, tabaquistas y/o con medicación causante de xerostomía.

RESULTADOS: Del total de 40 pacientes, la dosis promedio acumulativa de ^{131}I no mostró diferencias entre grupos. En el análisis en saliva, tanto el grupo con daño centellográfico (GA) como el que no evidenciaba daño (GB) vs el control (GC), presentaron diferencias significativas solamente en el dosaje de fósforo (**GA+GB** = 1,55 mg % vs **GC** = 2,15 mg%). Comparando los grupos con y sin clínica local, se encontraron diferencias sólo en el valor del cloro (**GA1** 44 mEq/L vs **GA2** 30,9 mEq/L). La comparación de analitos en plasma entre grupos no mostró diferencias significativas, $p > 0,05$.

Los pacientes que presentaron daño glandular refirieron persistencia de los síntomas hasta la actualidad en un porcentaje de **47,2%**.

En la fase II, 7/11 sujetos presentaban ya algún daño en la concentración, eliminación, ó ambas del radioisótopo en el centellograma basal previo a la dosis ablativa. La clínica local se presentó luego de la dosis ablativa en 6/11 pacientes. Sólo se encontraron diferencias significativas en los valores de amilasa salival basal ($261,318 \pm 109,500$ U) vs sujetos controles ($109500,00 \pm 66975,949$ U) $p < 0,001$ y en valores de magnesio plasmático basal ($2,56 \pm 0,47$ mg% vs $2,03 \pm 0,43$ mg%) $p < 0,02$. La presentación clínica de la sialoadenitis ocurrió en **18 pacientes (45 %)** que consultaron por persistencia de algunos de estos síntomas.

CONCLUSIONES: En nuestra población, es importante el daño de las glándulas salivales adjudicable a dosis ablativas de ^{131}I , aunque no siempre esto se expresa clínicamente. Las mediciones sialoquímicas no traducen las alteraciones funcionales demostradas centellográficamente.

La incidencia de sialoadenitis fue del **45%** coincidentes con los datos de la literatura. Ni la edad, ni las dosis medias acumuladas de ^{131}I , ni la afectación de las glándulas parótidas y submaxilares condicionaron una respuesta diferente a excepción de pertenecer al sexo masculino. Consideramos que la persistencia de síntomas por más de 15 días torna recomendable la instilación intraductal de corticoides, siendo éste un método eficaz y seguro que preserva dichas glándulas ante otras opciones, como sería la exéresis quirúrgica. No demostramos asociación de mayor daño centellográfico con autoinmunidad. Aconsejamos estadificar correctamente a los pacientes que recibirán ^{131}I , otorgando la menor dosis de radiación para evitar los riesgos mencionados.

ABSTRACT

Background: Ablative therapy with radioiodine (^{131}I) for differentiated thyroid cancer produces a well-known effect on the salivary glands that may be expressed as sialadenitis. Xerophthalmia and nasolacrimal obstruction have also been reported as complications of ablative therapy.

Sialadenitis can occur immediately after therapy, within the first 48 hours or as a late event, 3-6 months after end of therapy. Literature revision shows an incidence of acute sialadenitis of 24-67% and chronic sialadenitis of 11-43% after ^{131}I administration, demonstrating scintigraphic evidence of the damage of the salivary glands in 10-60% of the patients with acute or chronic presentations.

OBJECTIVES

MAIN OBJECTIVE

To evaluate the prevalence of lesions of the salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer treated with ablative doses of ^{131}I . To determine if the cumulative dose of ^{131}I can be responsible for such lesions. To analyze the sialochemistry findings in patients treated with ^{131}I and to describe the presence and correlation of autoimmunity with the degree of damage of the salivary glands.

SECONDARY OBJECTIVES

To establish if it would be advisable to perform sialochemistry tests in all the patients that need ablative doses of ^{131}I . To recognize if the patients present any lesions of the salivary glands before receiving ^{131}I . To develop measures to prevent eventual radioisotopic damage.

MATERIAL AND METHODS

Descriptive inferential statistical study performed in two phases: Phase I: transversal study of 40 patients. Phase II: prospective cohort of 11 patients studied before receiving the ablative dose and 6 months afterwards. Control group: healthy subjects without thyroid disease.

We measured analytes in saliva and plasma. Scintigraphy of the salivary glands was performed (^{99}Tc) with acid stimulation in patients of Phase I and II.

Eighteen (45%) patients that received conventional medical therapy during 15 days with antibiotics, antispasmodics and oral steroids developed sialadenitis.

Intraductal steroid instillation was performed in 6 patients that did not respond to medical therapy. Subjects with diabetes mellitus, Sjögren syndrome, smoking habit

and/or patients under medication that may cause xerostomia were excluded from the study.

RESULTS

Average cumulative dose of ^{131}I did not show any differences between the groups.

When comparing saliva samples from both groups with control subjects, differences were only found in phosphorus amount (**GA+GB**= 1.55 mg % vs **GC**=2.15 mg %). Groups with and without local symptoms presented differences only in the chlorine amount (**GA1** 44 mEq/L vs **GA2** 30.9 mEq/L). The comparison of plasma analytes between all the groups did not yield significant differences, $p > 0.05$.

Forty seven point two percent of the patients with damaged salivary glands remain currently symptomatic.

In phase II, 7 of 11 subjects had some kind of damage in the concentration, elimination or both of the radioisotope in the scintigraphy prior to the ablative dose. Local symptoms appeared after receiving the ablative dose in 6 of 11 patients. Significant differences were found in values of baseline salivary amylase $261.318 \pm 109.500 \text{ U}$ vs control subjects $109500.00 \pm 66975.949 \text{ U}$, $p < 0.001$ and values of baseline plasmatic magnesium $2.56 \pm 0.47 \text{ mg\%}$ vs $2.03 \pm 0.43 \text{ mg\%}$, $p < 0.02$. Clinical presentation of sialadenitis occurred in 18 (45%) patients who consulted due to the persistence of some of the symptoms.

CONCLUSIONS

In our population, the damage of salivary glands attributable to ablative doses of ^{131}I is considerable, even though it is not always expressed clinically. Sialochemistry tests do not translate replace functional alterations shown by scintigraphy.

The incidence of sialadenitis was 45%, in agreement with data reported in the literature. Neither age nor cumulative average doses of ^{131}I or the extent of damage of parotid/submaxillary glands conditioned the responses, except being male.

We consider that the persistence of symptoms for more than 15 days makes the intraductal instillation of steroids advisable; constituting a safe and effective method that preserves the glands over other options, like surgical excision. We did not demonstrate that greater scintigraphic evidence of damage may be related with autoimmunity. We recommend an accurate stratification of patients that need ablative doses of ^{131}I and to administrate the lower possible dose of radiation, in order to avoid the undesired mentioned effects.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	40
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	54

INTRODUCCIÓN:

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente, ocupando el cuarto lugar de presentación luego del cáncer de pulmón, colon y útero (1) (2), por lo general, los tumores malignos de la tiroides tienen su origen en el epitelio folicular de la glándula y son clasificados de acuerdo a sus características histológicas. Dentro de las variables diferenciadas el carcinoma Papilar es el más frecuente en presentación (80%) y de mejor pronóstico que el carcinoma Folicular (10%). La frecuencia de presentación de estos tumores aumenta con la edad y tiene predominio en las mujeres en el 2,3% y en los hombres en el 0,74% (3).

La incidencia aumentó exponencialmente en todo el mundo a expensas de pequeños tumores de origen papilar. La causa no está clara pero podría deberse a efectos combinados de una mayor detección debido al uso rutinario de la ecografía de la región cervical y tiroidea asociados a una mayor acceso a la salud y al nivel socioeconómico del paciente (4). EL pronóstico de esta patología es favorable, en general por su lenta evolución debido al comportamiento de los diferentes histotipos en su mayoría altamente diferenciados, siempre que se efectúe una intervención quirúrgica temprana, el complemento de una radioablación a las 4-5 semanas y luego la terapia supresiva de la secreción hipofisaria de tirotrófina con Levotiroxina.

Además de las características histológicas del tumor, la edad del paciente en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor primario y la presencia de afectación extra-tiroidea son importantes en la valoración del riesgo de recurrencia y mortalidad. Estos factores han sido incorporados en un sistema de puntuación de interés clínico para determinar el riesgo de recurrencia y el pronóstico en pacientes con carcinomas papilares y foliculares de tiroides, así la mortalidad es baja en pacientes menores de 40 años y la tasa de recidiva es alta (aproximadamente 40%) antes de los 20 años y luego de los 60 años y los hombres tienen el doble de riesgo de morir que las mujeres (5) (6) (7).

Los pacientes con CDT puede tener recurrencias locales y regionales en un porcentaje que varía entre el 5 y el 20% (8). Schlumberger señala una tasa de recurrencia del 30% en los carcinomas diferenciados, y Russo observó que sólo un tercio de los pacientes con metástasis responden con remisión completa a la terapia ablativa (9) (10).

Con la utilización de la ablación con Iodo 131 (^{131}I) como terapia complementaria, comenzaron a aparecer las complicaciones incluyendo inflamación de las glándulas salivales, la supresión transitoria de la función de la médula ósea, casos raros de leucemia y la supresión gonadal (11).

El ^{131}I es un radioisótopo eficaz para ablacionar remanentes de tejido tiroideo debido a la corta longitud de onda de la radiación beta emitida, que permite preservar tejidos vecinos y gracias a la radiación gama proveniente del núcleo de los átomos detectar su distribución en el organismo con una cámara gamma convencional equipada con un colimador para alta energía.

El primer informe del uso de yodo radiactivo para el tratamiento del cáncer de tiroides metastásico fue publicado por Seidin y col en el año 1948 (12).

En la década de 1970, el concepto de usar ^{131}I para la ablación de los restos tiroideos se hizo popular. Un informe de Mazzaferri y col (13), dio lugar a una creciente utilización de ^{131}I para ablación del remanente y completar la extirpación quirúrgica de todo el tejido tiroideo normal y destruir depósitos microscópicos de cáncer de tiroides (14). El ^{131}I se produce en reactores nucleares por irradiación de neutrones de dióxido de telurio y durante la fisión de uranio; la vida media física es de 8,02 días. Después de la emisión de una partícula β , el átomo ^{131}I se somete a un ajuste adicional con emisión de rayos gama (γ). La principal radiación γ es de 364 y 637 keV. Estas partículas β y γ cuentan para el 90 % de la radiación.

El ^{131}I está disponible para la ingestión oral como yodo de sodio de alta actividad específica como una solución líquida o en cápsulas. Se absorbe rápida y completamente en el intestino delgado, y la vía intravenosa sólo se utiliza en pacientes que no pueden ingerir en cápsulas ó solución. Las cápsulas son más seguras que soluciones líquidas, ya que menos radiactividad se libera en el aire durante la manipulación, producen menor irritación de la mucosa oral.

La ingestión simultánea de grandes cantidades de agua atenúa la dosis de radiación que puede ser emitida a la pared gástrica antes de la disolución de la cápsula.

Como la radiación ionizante pierde su energía, interrumpe los enlaces químicos en toda la célula, causando daños devastadores en la molécula de ADN y la activación de la disfunción celular y finalmente la muerte celular. La mayor parte de la dosis de radiación es entregada por partículas β , las cuales no penetran profundamente en el tejido.

La dosis media absorbida transmitida por partículas β para un tejido determinado aumenta la concentración radiactiva con el radio de tejido de hasta 10 mm y luego se mantiene constante lo que permite administrar ^{131}I sin dañar los tejidos circundantes. La falta de homogeneidad de la dosis de radiación es un resultado de la distribución irregular de ^{131}I en focos neoplásicos y el corto camino de las partículas β . La radiación γ contribuye sólo el 10 % de la dosis total de radiación y una fracción de los rayos γ puede ser absorbida por el tejido funcionante y el resto se libera a través de la superficie de la piel. Esta radiación dispersa, que irradia el paciente y el medio ambiente, puede ser captado por un detector de radiación (15).

El metabolismo del yodo radiactivo en los tejidos que expresan carcinoma papilar y folicular se ve profundamente alterado. Cuando se compara con el tejido normal de la tiroides, varios defectos están presentes en el tejido de cáncer : a) la captación de yodo, a través del cotransportador de sodio-yoduro (NIS) una glicoproteína de membrana que cataliza el transporte activo del yodo al interior de la tiroides, como se muestra en la figura 1, siempre se reduce y es indetectable en alrededor de un tercio de los pacientes ; b) la organificación yodo es marcadamente reducida ; c) la vida media efectiva de yodo en el tejido tumoral siempre es más corta , y d) la respuesta a la estimulación de TSH generalmente presente, incluso en la ausencia de captación de ^{131}I clínicamente evidente.

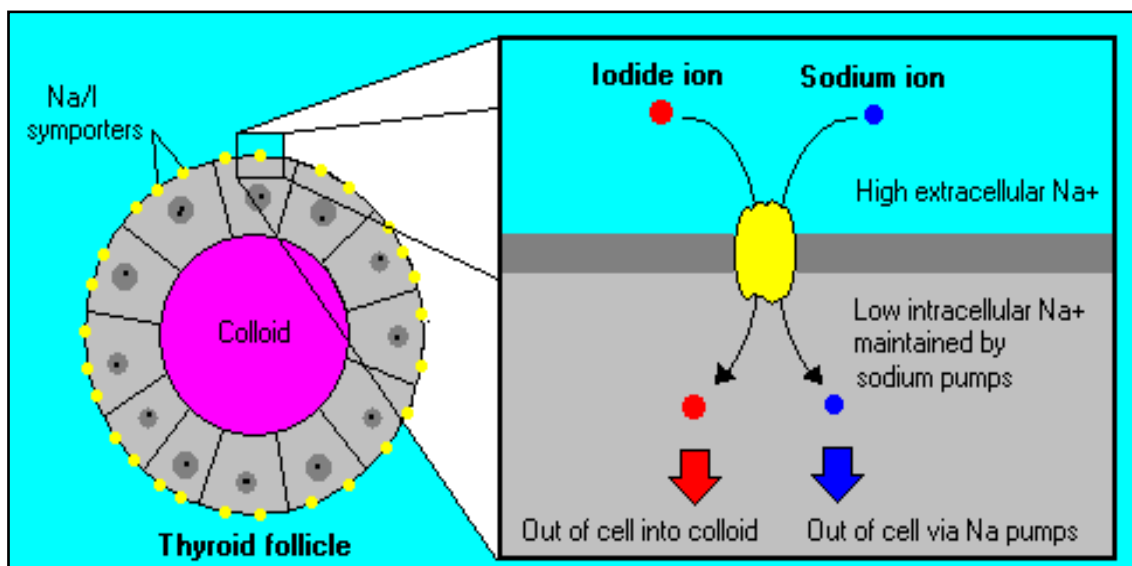


Fig 1: Localización de la Bomba sodio/yodo en tiroides (Meier DA. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodide-131. J Nucl Med. 2002; 43(856-861)).

La captación de yodo es heterogénea en los tejidos de tiroides, tanto normales como tumorales (16). Esta expresión heterogénea y la corta trayectoria de los rayos β explican la distribución de dosis en el tejido neoplásico que pueden ser responsables de errores en la terapia de ^{131}I , incluso cuando la absorción está presente en el tumor. Toda energía radiante, ya sea proveniente de soluciones radiactivas o fuentes corpusculares, producen cierto grado de atontamiento que depende del tipo y energía de la radiación, actividad administrada y tiempo medio biológico en el caso de los trazadores.

Esto se relaciona principalmente con una expresión heterogénea de NIS. Las células del parénquima glandular salival y ductal contienen un transportador sodio/yodo que también le confiere una mayor capacidad para la concentración del radionucleído. Este transportador es una glicoproteína de membrana que se encuentra en glándulas mamarias, mucosa gástrica y rectal, en la membrana basolateral y en todos los ductos de las células epiteliales. Su función aún no es bien conocida (17) (18) (19), habiendo sido muy estudiada y discutida en la glándula tiroidea en la cual el transporte activo de yodo dentro de las células foliculares es crucial para la biosíntesis de las hormonas tiroideas (T3 y T4), que depende de un adecuado ingreso de yodo a la glándula y de una correcta función del NIS (20).

La acción de Tirotrófina (TSH), estimula la acumulación de yodo e incrementa la biosíntesis de NIS (21). La localización del NIS en la membrana basolateral, no es sólo importante en el transporte del yodo en la glándula tiroides, sino también es esencial en la terapia del cáncer diferenciado de tiroides. La disminución de la captación de yodo en muchos cánceres es debido al daño del NIS (22) (23).

La presencia de Anticuerpos antitransportador Na^+/I se encuentra en proceso de investigación. Algunos estudios han demostrado la presencia de suero de pacientes con Tiroiditis de Hashimoto o en la Enfermedad de Graves que bloquean la internalización del yodo sugiriendo la posible presencia de anticuerpos anti NIS.

Los estudios actuales se encaminan hacia la investigación de la expresión de esta proteína como factor de diferenciación favorable para terapia con ^{131}I en casos de carcinoma tiroideo metastático (24) (25). La dosis promedio reportada ablativa de ^{131}I oscila de 30 a 150 mCi por tratamiento; sin embargo, algunos pacientes experimentan múltiples rondas de tratamiento para la repetición y por tanto, están expuestos a mayores dosis.

La dosis acumulativa que genere el éxito de este tratamiento se basa en la propensión de las células de la tiroides para la captación de yodo. Las células del

parénquima ductal salival contienen un symporter sodio/yodo que también le confiere una mayor capacidad para la concentración de ^{131}I .

Se ha estimado que el 24% de una dosis administrada del radioyodo se pierde a través de la saliva, y las concentraciones de ^{131}I en rango de saliva de 20 a 100 veces los niveles encontrado en plasma (26); como resultado de la exposición a esta radiación, las células del parénquima, así como la mucosa ductal experimenta cambios inflamatorios agudos y crónicos. Las glándulas serosas y acinos son más susceptibles; por lo tanto, las glándulas parótidas tienden a ser más afectados que las glándulas submaxilares.

Esta inflamación de la mucosa ductal conduce a la formación de estenosis y a una saliva mucoide. Estos factores contribuyen a la obstrucción ductal y estasis salival. Como resultado, los pacientes experimentan dolor, hinchazón y xerostomía, que son característicos de sialadenitis inducido por yodo (27).

Algunas revisiones en la bibliografía han reportado una incidencia de sialoadenitis aguda luego de la administración del ^{131}I del 24 al 67% y de sialoadenitis crónica del 11 al 43% (28) (29) (30) mostrando evidencia de daño por centellografía de glándulas salivales entre un 10% al 60% de los pacientes con sintomatología aguda o crónica (31) (32) (33).

La saliva es formada por órganos que en su conjunto se conocen como glándulas salivales. A su vez, dichas glándulas se clasifican en mayores y menores. Las glándulas salivales mayores son aquellas que poseen conductos excretores bien definidos que en número de 3 se localizan bilateralmente en zonas definidas dentro de la cavidad bucal; la glándula parótida, la submaxilar o submandibular y la sublingual, estas tres en su conjunto son responsables del 93% de la secreción total. Una glándula puede presentar tres tipos de células acinares; mucosas, serosas y mucoserosas. Las células acinares están rodeadas de células mioepiteliales contráctiles rodeadas de una membrana basal. Los líquidos y proteínas secretadas pasan a los conductos intercalados y terminales del epitelio cúbico y avanzan hacia los conductos estriados. Estos dos elementos ductales son componentes de los conductos intralobulillares. Así numerosas unidades acinares secretan sus productos a estos conductos, que drenan colectivamente a conductos de mucho mayor tamaño, estos conductos mayores salen del lobulillo en forma de conductos extralobulillares, que convergen finalmente en conductos secretores principales. Así mismo, numerosas glándulas salivales menores repartidas a lo largo de toda la mucosa de la boca, secretan el 7% restante de la saliva. En condiciones normales

la secreción salival de las parótidas es de un litro a un 1 litro y medio de saliva en 24 hs. Las glándulas parótidas, de tipo seroso, participan con el 25% del total de secreción salival, las submaxilares, de tipo seromucoso, con el 71%; y las sublinguales de tipo mucoso, con el 3% al 4%, su localización y distribución se muestran en la figura 2.

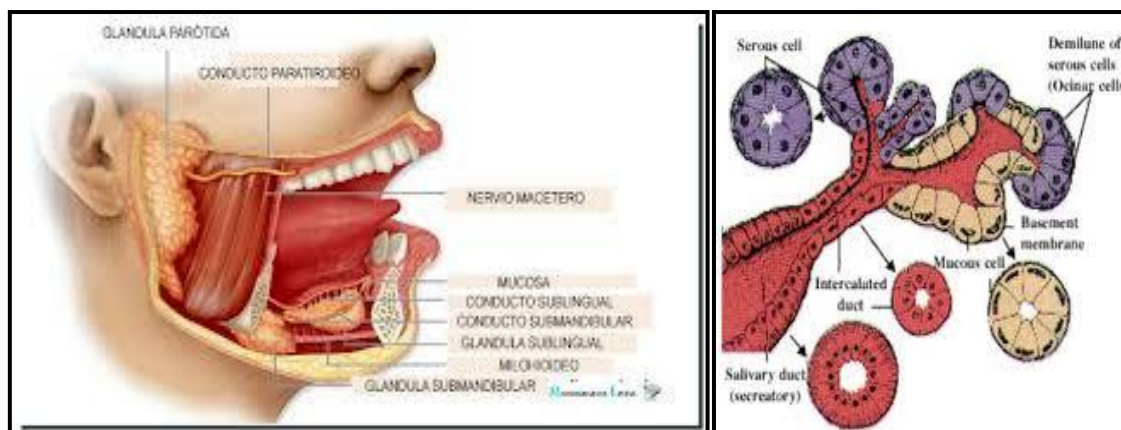


Fig.2: Anatomía de las Glándulas Salivales.

(www.monografiaslistas.info/2012/12/anatomia-glandulassalivales. [Online].

La saliva tiene un pH de 6,0-7,0, sus electrolitos más importantes son el sodio, el potasio y el cloro y su principal enzima es la alfa-amilasa (34). También se encuentran en ella otros componentes como calcio, fosfato inorgánico, tiocianato, yoduro inorgánico, fluoruro y magnesio. La presencia de Inmunoglobulinas Gama M y Gama G, además de la Gama A secretoria, es representativa del mecanismo homeostático de la saliva en relación con la respuesta inmune en la microecología oral.

La saliva contiene sustancias mucoides que ejercen acciones específicas como la lubricación de la mucosa oral, la protección física e impermeabilización de la misma y la autodepuración de la cavidad oral de todos los componentes tisulares.

La lubricación permite un tránsito atraumático de los alimentos; la protección física se orienta a evitar la desecación que se produciría por el paso del aire, la impermeabilización se encarga de regular el paso de agua como vehículo de sustancias en uno u otro sentido a través de la mucosa oral (35).

La sialadenitis puede ocurrir en el período inmediato post-tratamiento dentro de las primeras 48 horas tras la administración de ^{131}I o de manera tardía, con un inicio típico 3 a 6 meses desde el momento de la dosis ablativa (27). En un estudio Hyer y col (36), demostraron que el 21% de los pacientes tratados con ^{131}I para cáncer de tiroides

tenía síntomas de dolor crónico, inflamación y xerostomía que persistió durante más de 12 meses después de tratamiento.

La sialodinitis clínicamente cursa con dolor, hinchazón y disminución de la salivación, síntomas que pueden aparecer dentro de las primeras horas del tratamiento. La frecuencia de sialoadenitis puede reducirse estimulando la salivación, con caramelos ácidos, hidratación y masaje de las glándulas salivales. Otra complicación que puede aparecer posteriormente a la dosis ablativa es dolor transitorio de la lengua y disminución del gusto o aparición de sabor metálico (37). La sialoadenitis es más común en pacientes que han recibido varias dosis de radioyodo, y a partir de una dosis de 40-50 Gy se pueden producir lesiones irreversibles, como atrofia de la glándula y xerostomía.

En la etiopatogenia deben tenerse en cuenta tres factores a) Generales del individuo, incluidos los mecanismos de defensa; b) Locales, que determinan alteraciones en la formación y secreción de la saliva y c) Inmunológicos, ya que las glándulas salivales, como integrantes del sistema glandular exócrino, participan de muchas alteraciones inmunológicas cuya expresión como órgano diana, o iniciador de trastornos inmunológicos, aún deben dilucidarse.

Schlumberger relaciona el grado de daño producido con la cantidad de dosis de ¹³¹I administrada. En pacientes que han recibido dosis mayores de 300 mCi se presenta xerostomía en el 3% y obstrucción del conducto lacrimal en un 3%. Estas complicaciones se podrían evitar con profilaxis durante el tratamiento y dosimetría adecuada (15) (38).

La xeroftalmía y la obstrucción nasolacrimal también se han reportado como complicación del uso de la terapia ablativa (39).

La persistencia de los síntomas de disfunción salival y lacrimal puede comprometer la calidad de vida y causar complicaciones en los pacientes afectados (40) (41).

La inflamación de las glándulas salivales, cuando reconoce como causa la radiación, parecería depender de la dosis administrada, siendo las glándulas parótidas por su estructura anatómica mucho más sensibles a la radiación que las submaxilares (31).

Con el objetivo de acelerar la depuración del radioyodo intraglandular y evitar la sialoadenitis se han utilizado medidas profilácticas tales como ingesta de grandes volúmenes de líquido, jugo de limón o caramelos ácidos.

Silberstein y col (42), utilizaron en un grupo de pacientes la pilocarpina como secretagogo de las glándulas salivales pero en esta experiencia el fármaco no fue satisfactorio como preventivo.

Otra medida para disminuir el efecto del ^{131}I en dichas glándulas es el uso de la Tirotropina Recombinante Humana (rhTSH) previo a la administración de la dosis ablativa; esto ha demostrado disminuir el daño actínico en los tejidos, pero son necesarios futuros estudios comparativos entre pacientes que utilizan rhTSH y aquellos que son sometidos a la suspensión de la medicación (43) (44).

HIPÓTESIS

De acuerdo a lo expuesto, la hipótesis del presente trabajo es que la/las dosis ablativas de radioyodo en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides producirían daño en las glándulas salivales expresado clínicamente y/o en el centellograma.

La instilación intraductal de corticoides en el conducto de Stenon, en pacientes con fracaso al tratamiento médico convencional, sería un procedimiento eficaz y seguro que preservaría dichas glándulas ante otras opciones como sería la exéresis quirúrgica.

OBJETIVOS

Objetivo Primarios:

Evaluar en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides tratados con dosis ablativas de ^{131}I la prevalencia de afectación a nivel de las glándulas salivales.

Determinar si la/las dosis acumulativas de ^{131}I han sido causa de la lesión.

Estudiar la sialoquímica de los pacientes tratados con ^{131}I y describir la presencia de autoinmunidad y su relación con el grado de lesión en las glándulas salivales.

Objetivo Secundarios:

Establecer si es necesario efectuar sialoquímica en todos los pacientes que recibirán dosis de ^{131}I .

Conocer si existen pacientes con alteraciones en las glándulas salivales, previo al tratamiento de la dosis de ^{131}I . Desarrollar mecanismos preventivos al eventual daño radioisotópico.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Diseño del estudio:

Estudio estadístico descriptivo e inferencial, de 1998-2009. El estudio se realizó en 2 fases:

Tamaño de la muestra:

En la fase I: estudio transversal donde se incluyeron 40 pacientes asumiendo una prevalencia de sialoadenitis del 33%.

En la Fase II: Estudio cohorte prospectivo 11 pacientes pre- administración de dosis ablativa y a los 6 meses de la dosis.

Grupo control: sujetos sin patología tiroidea, sanos.

Los pacientes seleccionados acudieron al consultorio externo del Servicio de Endocrinología y cumplían con los criterios de inclusión.

- Lugar de trabajo:

Servicio de Endocrinología, UHMN°1, HNC; Servicio de Radioisótopos y Laboratorio Central. Facultad de Ciencias Médicas, UNC.

- Pacientes:

Criterios de Inclusión:

Pacientes entre 18 y 70 años de edad, tratados con dosis ablativas de ^{131}I por carcinoma diferenciado de tiroides bajo tratamiento supresor con Levotiroxina ($\text{TSH} \leq 0,10 \text{ mU/L}$) y un grupo de pacientes tiroidectomizados pero sin dosis ablativa de ^{131}I ($\text{TSH} \geq 4 \text{ mU/L}$).

Criterios de Exclusión:

- 1) Diabetes Mellitus (DBT).
- 2) Síndrome de Sjogren.
- 3) Tratamiento psiquiátrico.
- 4) Enfermedades (sarcoidosis, linfoma preexistente, SIDA).
- 5) Tabaquistas.
- 6) Medicación causante de xerostomía.

- Aprobación ética:

A los participantes se les entregó la información clínica y el consentimiento informado en el cual se detallaron los objetivos del estudio, posibles implicancias de sus resultados y las pruebas requeridas (Anexo I). El mismo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas, UNC (Anexo II). Una vez firmado el consentimiento, los pacientes ingresaron al protocolo de estudio.

- Protocolo de estudio:

Los participantes concurren al consultorio externo del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Clínicas, durante la mañana. En la primera visita se confeccionó una historia clínica donde se detalló:

► *Anamnesis dirigida a los siguientes síntomas:*

- 1-Sequedad en boca.
- 2-Ardor y dolor bucal.
- 3-Trastornos alimentarios (problemas en la formación del bolo alimenticio, masticación y deglución).
- 4-Necesidad de tomar líquidos entre las comidas.
- 5-Disgeusia (alteración del sentido del gusto).
- 6-Dolor en la lengua.
- 7-Dificultad en el uso de la prótesis dental.
- 8- Halitosis.

Se realizó un score, considerando una escala de 1 al 10 respondiendo el paciente a la puntuación de acuerdo a la presentación de los síntomas en: 0= sin síntomas, 1= leves (1-4), 2= moderados (5-7), 3= severos (8-10).

Se consideró si se produjo inflamación en territorio de parótidas o submaxilares posterior a la administración de ^{131}I A= Sin inflamación y B= Con inflamación. Se evaluó el tiempo de aparición de los síntomas postdosis de ^{131}I : 1- al mes, 2- entre 1 a 2 meses, 3- entre 2 a 3 meses, 4- entre 6 a 9 meses, 5- entre 12 a 24 meses y la persistencia de los síntomas hasta la actualidad en Sí o No.

Se realizó centellografía de glándulas salivales con la preparación habitual del paciente y con ayuno previo de 4 hs. El radiofármaco que se utilizó fue Tecnecio 99 (^{99}Tc), la dosis administrada fue de 10 mCi (370 MBq) EV para un peso estimado de 70 Kg, con estímulo ácido a los 30 minutos del estudio, con equipo Cámara Gamma Elscint SP4. Se evaluó las imágenes obtenidas de captación, concentración y eliminación.

Se valoraron los resultados con los siguientes scores:

1- Score de concentración: 0= normal, 1= leve, 2= moderado, 3= severo, 4= ausencia

2- Score de eliminación: 0= normal, 1= eliminación pobre, 2= no elimina.

Se recolectó la muestra de saliva en ayunas y extracción de sangre para la determinación de proteínas, glucosa, calcio (Ca), fósforo (P), sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), urea y magnesio (Mg) en ambas muestras.

Se realizó determinación de Tirotrófina (TSH) y anticuerpos Antiperoxidasa tiroidea (TPOAb) mediante quimioluminiscencia (Immulate Siemens) y electroquimioluminiscencia (Elecsys Roche) y anticuerpos Anti Ro y Anti La por método ELISA.

Para la ecografía ampliada de cuello se utilizó equipo Midray DC3 con transductor electrónico lineal multifrecuencia 5-10 Mhz.

En los pacientes que presentaron sialoadenitis cuya expresión clínica fue dolor local, hinchazón, disminución de la salivación y en algunos pacientes secreción purulenta se trataron inicialmente con antibióticos (Amoxicilina –Clavulánico o Levofloxacina), antiespasmódicos y corticoides vía oral durante 15 días, considerándose este como tratamiento convencional (TMC). La instilación intraductal de corticoides en el conducto de Stenon, es una técnica que se puede combinar con antibióticos si se detecta saliva con contenido purulento e inflamación glandular y que se realizó en este trabajo en los pacientes que no respondieron al TMC.

El procedimiento de instilación se realiza en consultorio bajo anestesia local, se topica la mucosa oral con lidocaína spray al 4%, se dilata la papila del conducto excretor

usando dilatador de punta cónica. A continuación se canaliza el conducto de Stenon con la vaina externa blanda de una aguja Butterfly N°22 (0.9mm) adaptada a una jeringa y se instila el medicamento deseado.

El criterio de selección de pacientes con sintomatología en glándulas salivales que fueron sometidos a ^{131}I y que iban a ser instilados:

1. Inflamación y/o tumefacción glandular permanente o intermitente.
2. Dolor en la región de la glándula salival espontáneo o durante las comidas.
3. Gusto amargo o cambio gusto de la saliva.
4. Supuración por el conducto excretor.
5. Dolor o molestia en región infra auricular o submentoniana.

El uso de antiespasmódicos, antibióticos y corticoides prescritos por vía oral días previos a la instilación de medicamentos en la glándula es muchas veces beneficioso para disminuir el espasmo de los conductos excretores lo que facilita el drenaje de saliva o contenido purulento y facilita las maniobras de masajes externos para que sean efectivos y menos dolorosos. En esta serie nosotros utilizamos dexametasona 1ml en cada sesión y se repitieron semanalmente de acuerdo a la respuesta y evolución de cada paciente. Si se detectaba presencia de saliva con contenido purulento se utilizó antibióticos en solución; un recurso económico y efectivo es la utilización de preparados comerciales de gotas óticas que contienen ciprofloxacina u ofloxacina asociado a hidrocortisona.

- Métodos de laboratorios:

La determinaciones en saliva de proteínas, glucosa, Ca, P, Mg, Na, K, Cl, urea y actividad de amilasa salival se efectuaron en el Autoanalizador Hitachi 902. TSH y TPOAb fueron determinadas.

-Análisis de Datos:

Se realizó un estudio estadístico descriptivo e inferencial. Para el tratamiento de las variables cualitativas se utilizaron pruebas Chi Cuadrado para proporciones e independencia para tablas de contingencia. En el caso de variables cualitativas al estudiar su correlación con variables cuantitativas se aplicaron pruebas pertinentes en función de la distribución de las variables cuantitativas.

Se aplicaron los siguientes criterios de decisión: Nivel de significación $\alpha = 0,05$. Se rechazó la hipótesis nula en aquellas pruebas en las que el valor de probabilidad (p valor) sea inferior al nivel de significación α ($p < \alpha$).

RESULTADOS

Ingresaron al protocolo de estudio en la primera fase **40 pacientes** tratados con dosis ablativas de ^{131}I por CDT. Del total de pacientes fueron 36 mujeres (90%) y 4 hombres (10%) edad promedio de $44,35 \pm 13,49$ años, TPOAb negativos en 26 pacientes (65%) y positivos en 14 pacientes (35%), TSH $0,049 \pm 0,047\text{mU/L}$ anticuerpos Anti RO y LA negativos en el 100% de los casos. La histopatología de los pacientes 24 carcinomas papilares clásicos, 10 carcinomas papilares con componente folicular, 2 carcinomas papilares variante trabecular, 2 carcinomas papilares variante esclerosante, 1 carcinomas mínimamente invasivo y 1 carcinoma ampliamente invasivo. La presencia de componente inflamatorio autoinmune en la pieza quirúrgica se encontró en 17 pacientes (42,5%) y negativo en 23 pacientes (57,5%). Para determinar el estadio tumoral del paciente se estadificó de acuerdo a la clasificación del TNM como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla I: Clasificación TNM de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (45).

T	Tx	T desconocido pero sin invasión extratiroidea
	T0	No evidencias de tumor primario
	T1	≤ 2 cm intratiroideo
	T2	$> 2-4$ cm intratiroideo
	T3	> 4 cm intratiroideo o extensión extratiroidea mínima
	T4a	Cualquier T con extensión fuera de la cápsula tiroidea, invasión TCS, laringe, traquea, esófago, o nervio recurrente
	T4b	Infiltración de la fascia prevertebral o rodea la carótida o vasos MDT

N	Nx	Ganglios no explorados en cirugía
	N0	Sin MTS ganglionares
	N1a	MTS en nivel VI (pre y/o paratraqueal, and prelaríngeo= ganglio Delfiano)
	N1b	MTS cervical unilateral, bilateral, contralateral or MDT superior
M	Mx	MTS a distancia no investigadas
	M0	Sin MTS
	M1	MTS a distancia

Este sistema de estadificación postoperatorio permite una buena estratificación del riesgo de mortalidad, aunque es débil para establecer el riesgo de recurrencia, como se muestra en la tabla II.

Tabla II: Estadificación del paciente con cáncer de tiroides, considerando el tamaño tumoral (T), metástasis ganglionares (N) y metástasis a distancia (46) (47).

	< 45 años	≥ 45 años
ESTADIO I	Cualquier T o N, M0	T1, N0, M0
ESTADIO II	Cualquier T o N, M1	T2, N0, M0
ESTADIO III		T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0

ESTADIO IV A		<i>T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1-3, N1b, M0 T4a, N1b, M0</i>
ESTADIO IV B		<i>T4b, cualqui er N, M0</i>
ESTADIO IV C		<i>Cualqu ier T o N, MI</i>

En nuestra serie los estadios fueron los siguientes: veintisiete de ellos en Estadio 1, ocho en Estadio 2 y cinco en Estadio 3, como se muestra en la figura 3:

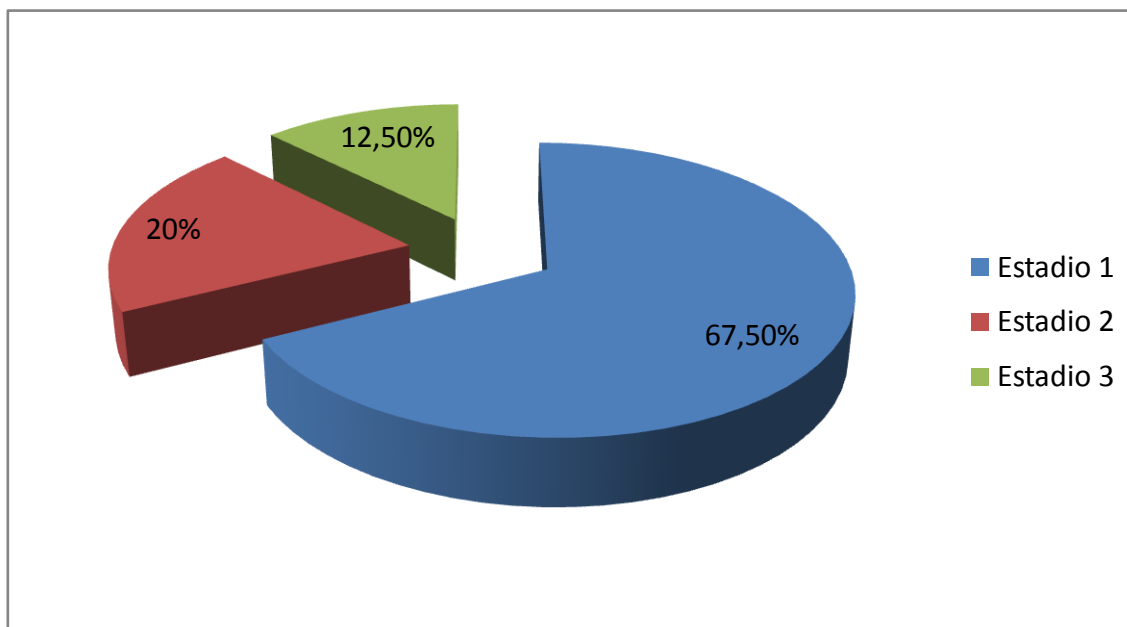


Fig. 3: Estadio tumoral de los pacientes retrospectivos.

Al realizar el interrogatorio respecto de haber cursado parotiditis 31 sujetos (77,5%) reconocía haber padecido la enfermedad y 9 pacientes (22,5%) negaron la misma.

Se incluyeron en esta fase además **10 controles** sanos, edad promedio de $32,5 \pm 9,13$ años a los cuales sólo se realizó determinación de analitos en saliva y sangre. .

Se excluyeron a los individuos con diagnóstico de DBT, Síndrome de Sjögren, tabaquistas y aquellos con medicación conocida que cause xerostomía (Tabla III).

Tabla III: Grupos de fármacos que producen hiposalivación (48).

Anoréxígenos	Fenfluramina
Ansiolíticos	Lorazepam, diazepam
Anticonvulsiantes	Gabapentin
Antidepresivos Tricíclicos	Amitriptilina, imipramina
Antidepresivos ISRS	Sertralina, fluoxetina
Antieméticos	Meclizina
Antihistamínicos	Loratadina
Antiparkinsonianos	Biperideno, selegilina
Antipsicóticos	Clozapina, clorpromazina
Broncodilatadores	Ipratropium, albuterol
Descongestivos	Pseudoefedrina
Diuréticos	Espironolactona, furosemida
Relajantes musculares	Baclofen
Analgésicos narcóticos	Meperidina, morfina
Sedantes	Flurazepam
Antihipertensivos	Prazosinhydrochloride
Antiartríticos	Piroxicam

Los 40 pacientes realizaron centellografía de glándulas salivales donde se demostró daño en las glándulas parótidas en la concentración en 6 pacientes (15%), en la eliminación en 4 (10%) en ambas (concentración y eliminación) 22 (55%) y sin daño en 8 sujetos (20%). Los resultados en las glándulas submaxilares fueron daño en la concentración 1 (2,5%), daño en la eliminación 5 (12,5%) daño en ambas 9 (22,5%) y sin daño 25 (62,5%), como se muestra en las figuras 4 y 5.

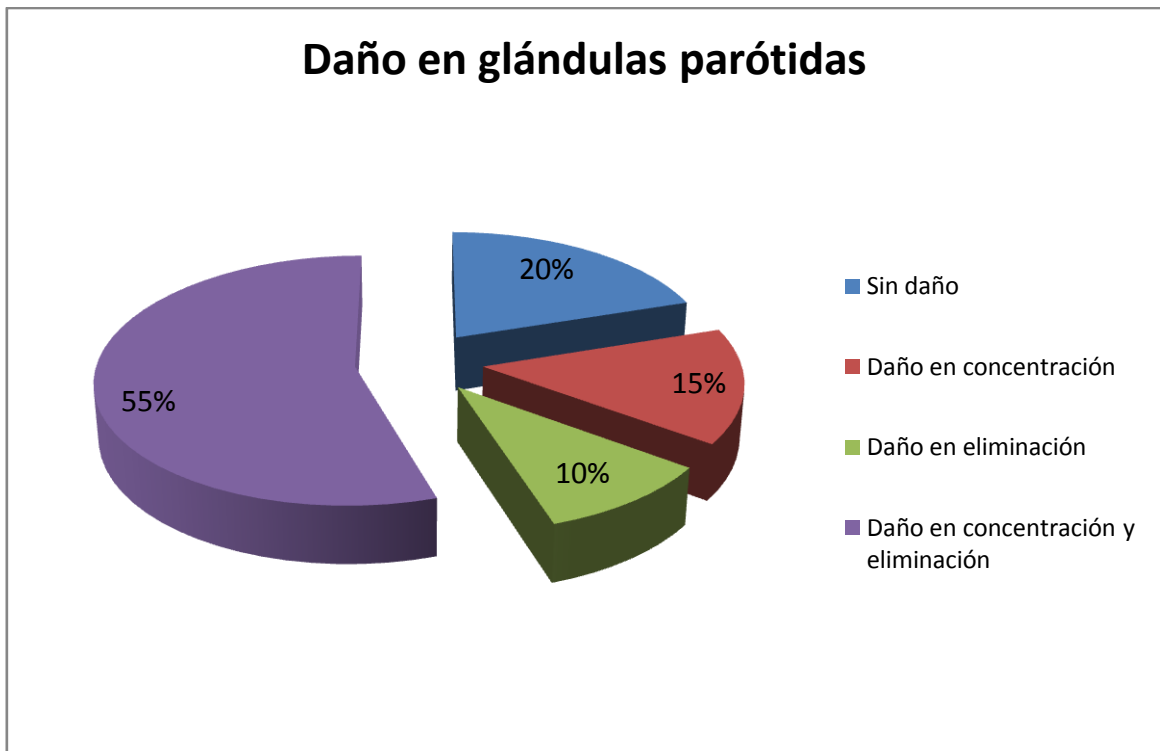


Fig. 4: Porcentaje de pacientes con daño centellográfico en glándulas parótidas.

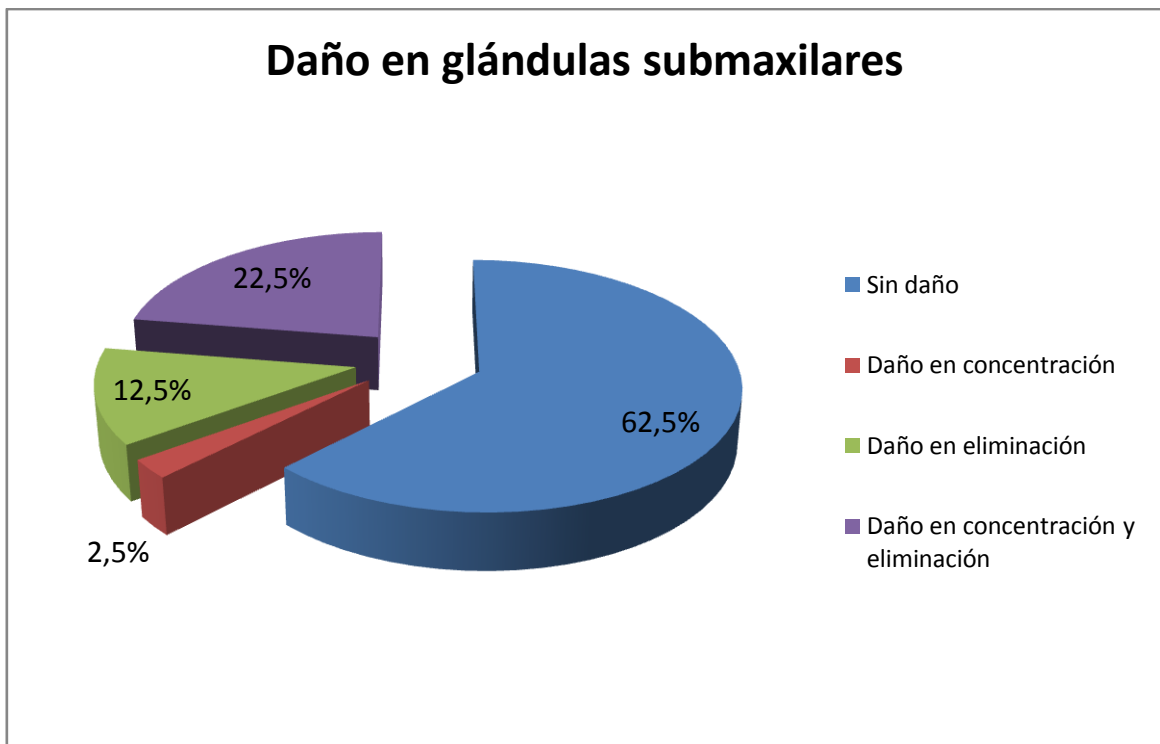


Fig. 5: Porcentaje de pacientes con daño centellográfico en glándulas submaxilares.

De acuerdo al daño en la concentración, eliminación o en ambos demostrado en el centellograma fueron agrupados en un **Grupo A (GA)** con daño glandular en

parótidas, submaxilares ó ambas n=36 y un **Grupo B (GB)** sin daño glandular demostrado n = 4 y un **Grupo C (GC)** n = 10 de sujetos sanos. En las figuras siguientes se muestra un centellograma de glándulas salivales normal y postestímulo ácido.

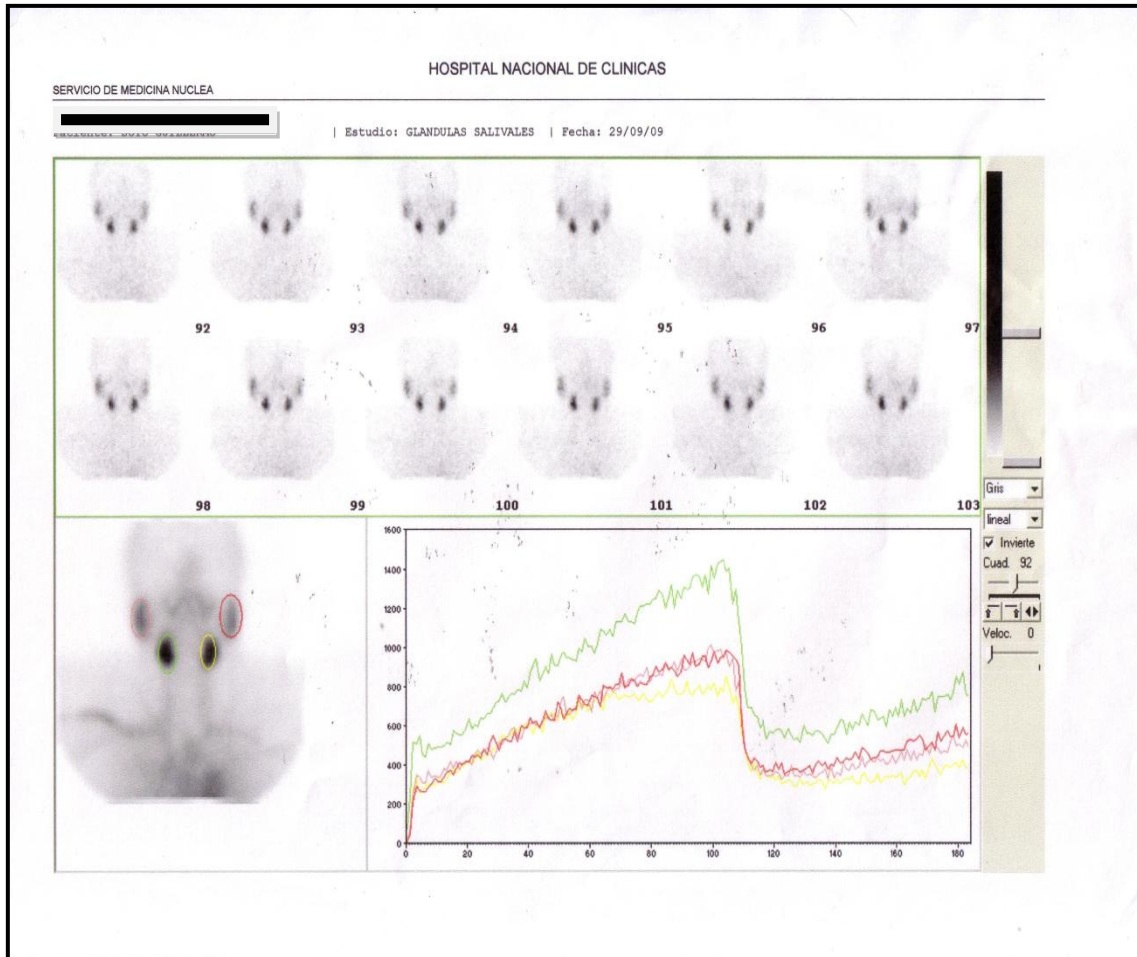


Fig. 6: Centellograma de glándulas salivales normal.

En la figura 5 se muestra el centellograma de un paciente con captación, concentración y eliminación de parótidas muy disminuida, glándula submaxilar izquierda normal y submaxilar derecha captación, concentración y eliminación muy disminuida.

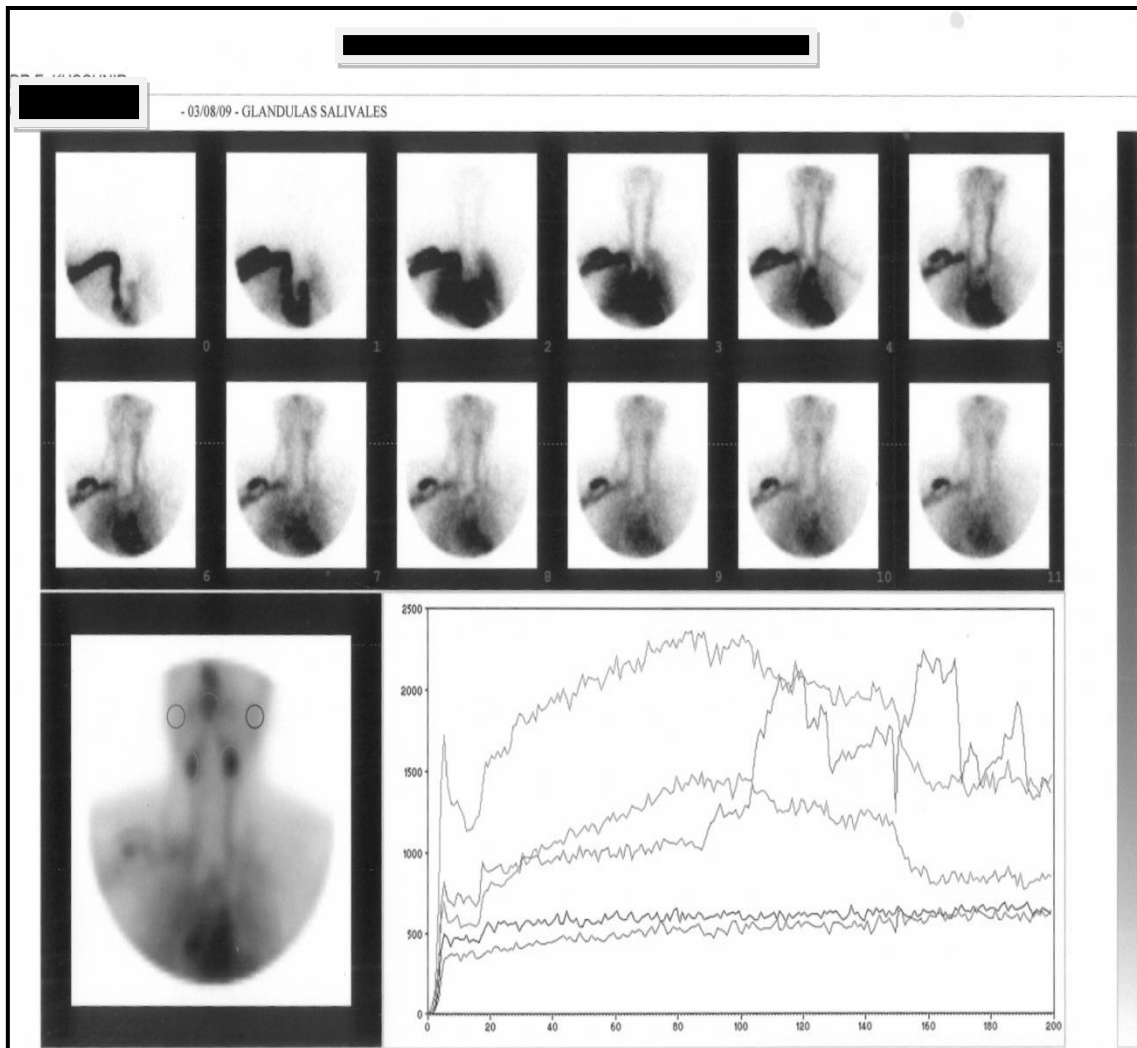


Fig.7: Centellograma de glándulas salivales con cambios en la captación, concentración y eliminación de glándulas parótidas y submaxilar derecha.

La dosis promedio acumulativa de ^{131}I del **GA** y **GB** fue de $159,2 \pm 81,3$ mCi, siendo en el **GA** $159,7 \pm 83,6$ mCi en el **GB** $155 \pm 66,5$ mCi, no mostrando diferencias en las dosis promedio entre grupos $p = 0,90$ y el tiempo transcurrido entre la dosis ablativa y el centellograma de glándulas salivales fue de $2,9 \pm 2,32$ años. Con relación a la presencia de parotiditis previa el 77,5% de los sujetos retrospectivos habían padecido la enfermedad.

Según la anamnesis clínica los pacientes fueron subagrupados en **GA1** $n= 11$ (30,55 %) sin clínica y **GA2**= 25 pacientes (69,44%) con clínica.

Al realizar el análisis de cada analito en saliva (proteínas, glucosa, calcio (Ca), fósforo (P), sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl)), urea y magnesio (Mg) del grupo **GA más el GB versus el GC**, aplicando el test Scheffe sólo se encontró diferencias significativas

con $p < 0,000$ en el valor del fósforo (**GA+GB**= 1,55 mg % vs **GC**=2,15 mg%) igual diferencia estadística se demostró en el fósforo al comparar **GB** vs **GC** $p < 0,041$ y **GA2** vs **GC** $p < 0,001$.

Al realizar el análisis entre los **GA1** vs **GA2** se encontró diferencias sólo en el valor del cloro $p < 0,022$ (cloro **GA1** 44 mEq/L vs **GA2** 30,9 mEq/L). En la tabla IV se muestran los valores de los analitos en cada grupo.

Tabla IV: Valores medios de los analitos salivales en pacientes retrospectivos y en controles.

	CON DAÑO GLANDULAR CENTELLOGRAFICO		SIN DAÑO GLANDULAR CENTELLOGRAFICO	CONTROL	P valor
	GA	n= 36	GB n= 4	GC n=10	
	GA1 n= 11	GA2 n=25			
Proteínas salivales mg%	145 ± 84,54	154 ± 181,83	129 ± 126,75	84,59 ± 66,84	>0,05(*,**,***)
Glucosa salival mg%	1,45 ± 2	1,04 ± 1,02	2,08 ± 1,64	2,00 ± 1,63	>0,05(*,**,***)
Calcio salival mg%	8,31 ± 2,5	7,19 ± 4,27	7,87 ± 5,55	6,78 ± 2,72	>0,05(*,**,***)
Fosforo salival mg%	13,60 ± 3,31	12,13 ± 3,05	12,10 ± 2,87	19,25 ± 8,77	<0,05(*,**,***)
Magnesio salival mg%	1,74 ± 0,68	1,48 ± 1,05	1,47 ± 1,30	2,15 ± 0,78	>0,05(*,**,***)
Sodio salival mEq/L	34,76 ± 22,46	19,07 ± 15,65	24,40 ± 21,60	21,39 ± 13,15	>0,05(*,**,***)
Potasio salival mEq/L	4,49 ± 8,37	29,51 ± 12,74	23,89 ± 4,8	26,75 ± 11,13	>0,05(*,**,***)
Cloro salival mEq/L	44,09 ± 14,64 *	30,96 ± 14,16 *	37,25 ± 15,6	31,80 ± 13,53	>0,05(*,**,***)
Urea salival mg%	44,36 ± 16,48	47,04 ± 24,62	45,75 ± 25,99	50,10 ± 29,20	>0,05(*,**,***)
Amilasa salival Unidades	267727,27 ± 262311,3	112543,16 ± 170872,92	109625,00 ± 91494,422	109500 ± 66975,94	>0,05(*,**,***)

GA + GB vs GC $p < 0,000$, GB vs GC $p < 0,041$ y GA2 vs GC $p < 0,001$ en valor de Fósforo,
 *GA1 vs GA2 $p < 0,022$ en valor de Cloro.

Los valores de los analitos en el plasma entre los diferentes grupos no presentó diferencias significativas y los valores de fósforo y cloro entre los grupos **GA1 vs GA2** mostraron **p > 0,05**.

Cuando se analizó la presentación clínica de acuerdo al interrogatorio de síntomas, según el número de dosis de ¹³¹I se obtuvieron los siguientes resultados: los pacientes que habían recibido una dosis ablativa el 33,3% no refirió en el seguimiento molestias locales luego de la administración de la misma, sin embargo el 66,7 % restante presentó síntomas al mes el 25,9%, entre el primer mes y los dos meses 3,7%, entre los dos y tres meses 22,3%, entre los seis y nueve meses el 7,4% y entre los doce y veinticuatro 7,4% del total. Los pacientes que recibieron 2 dosis ablativas no presentaron síntomas el 36,4%, y con clínica al mes el 18 %, entre el mes y los dos meses el 9,2%, entre los dos y tres meses el 9,1% y entre los doce a veinticuatro meses el 27,3%. Aquellos que recibieron más de dos dosis el 50% presentaron clínica al mes y el 50% al término entre los seis y nueve meses, como se muestra en la tabla V.

Tabla V: Presentación clínica según número de dosis de ¹³¹I.

CLÍNICA	Número de Dosis de ¹³¹ I		
	1 dosis	2 dosis	Con más de 2 dosis
Sin síntomas	33,3 %	36,4 %	
Con síntomas al mes	25,9 %	18 %	50 %
1 a 2 meses	3,7 %	9,2 %	
2 a 3 meses	22,3 %	9,1 %	
6 a 9 meses	7,4 %		50 %
12 a 24 meses	7,4 %	27,3 %	

En las siguientes figuras se muestran el porcentaje de pacientes que de acuerdo al número de dosis ablativas presentaron o no síntomas en el tiempo (Figura 8, 9 y 10).

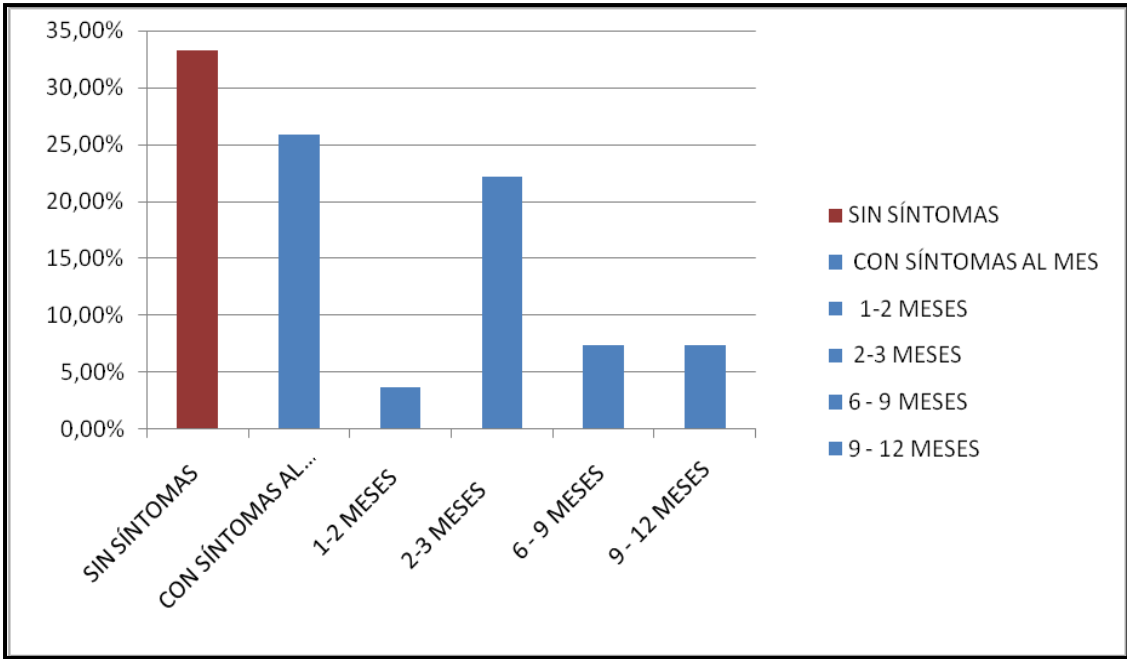


Fig. 8: Porcentaje de pacientes que recibieron una dosis ablativa y tiempo de aparición de los síntomas.

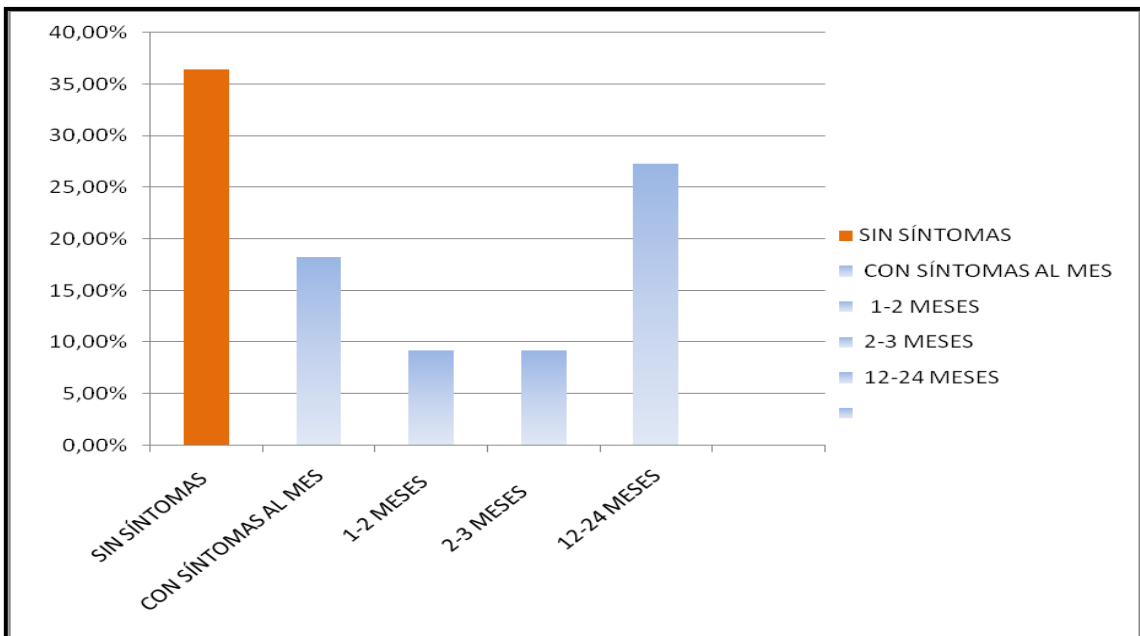


Fig. 9: Porcentaje de pacientes que recibieron dos dosis ablativas y tiempo de aparición de los síntomas.

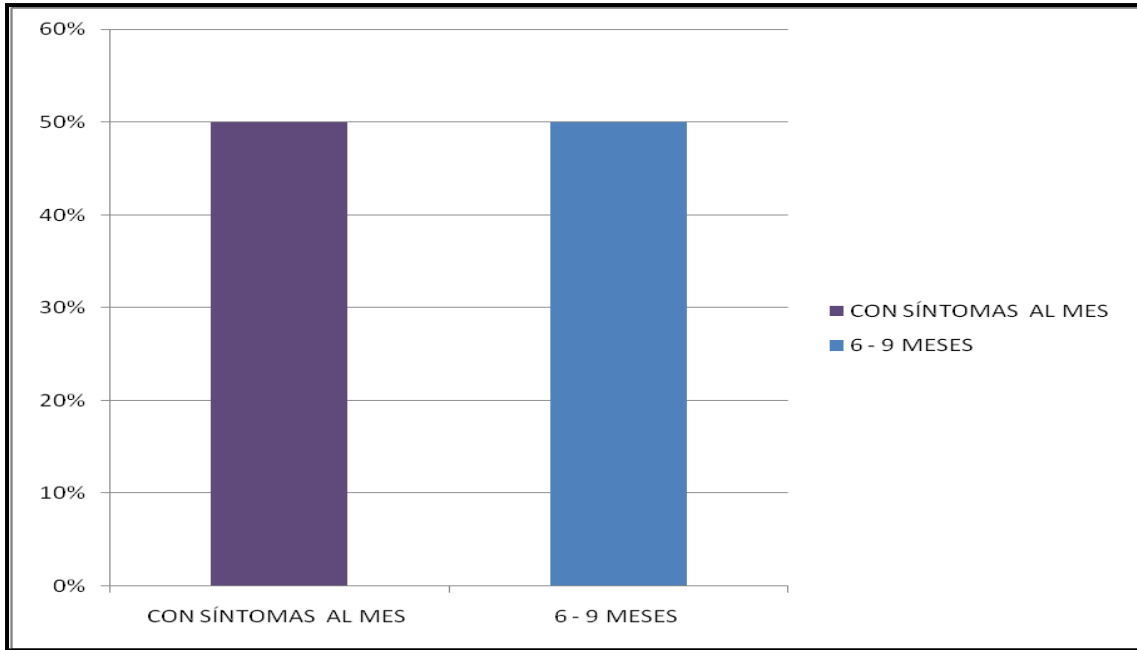


Fig.10: Porcentaje de pacientes que recibieron más de dos dosis ablativas y tiempo de aparición de los síntomas.

En el siguiente gráfico se muestra el porcentaje de dosis de ^{131}I que recibieron los 40 pacientes.

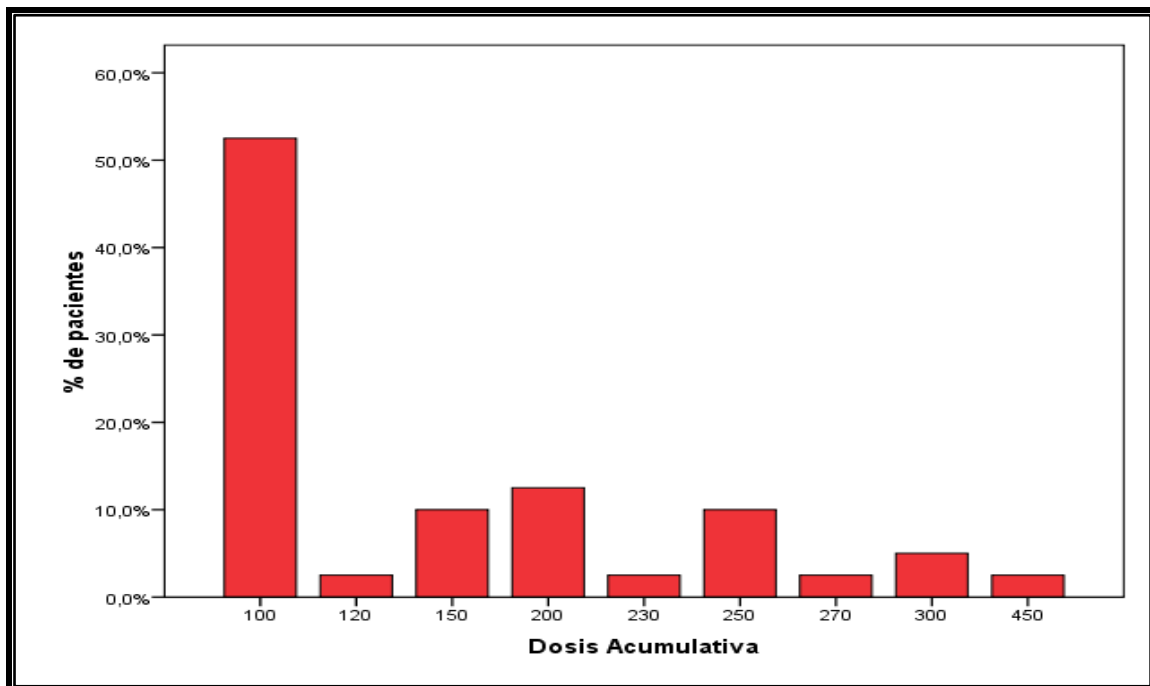


Fig. 11: Porcentaje de dosis recibidas por los pacientes.

Cuando se analizó la persistencia de los síntomas en el tiempo desde su aparición y el momento del interrogatorio inicial en los pacientes que presentaron daño glandular (n=36) refirieron persistencia de los síntomas hasta la actualidad en un **47,2%** asociados a síntomas leves localmente, el **33,3%** moderados y el **8,5%** severos, mientras que el **11%** no presentó clínica alguna. Los que no mostraron daño en la centellografía (n= 4) el **50%** refirió persistencia de síntomas leves en el tiempo, un **25%** síntomas moderados y sólo el **25%** no presentaba al interrogatorio ninguna molestia. Dos pacientes habían recibido una única dosis ablativa presentando xeroftalmía posterior a la dosis, de los cuales uno de ellos debió ser sometido a la colocación de un catéter en el conducto lagrimal. Al analizar el estudio ecográfico de glándulas salivales en los pacientes retrospectivos encontramos que 37 de ellos (92,5%) tenían patrón normal en parótidas y 3 pacientes (7,5%) mostraron aumento del tamaño glandular; al analizar las glándulas submaxilares 38 (95%) sujetos tenían patrón ecográfico normal y sin cambios ecogénicos y 2 sujetos (5%) presentaron aumento del tamaño y cambios ecogénicos.

En la fase II del estudio se incorporaron **11 pacientes**, a los cuales se les realizaron estudios antes de efectuar la dosis ablativa de ^{131}I y luego los 6 meses de la dosis ablativa. Los datos se analizaron incluyendo también al grupo control.

Se consideró en esta fase:

- A) Anamnesis dirigida a síntomas.
- B) Centellografía de glándulas salivales basal con ^{99}Tc y a los 6 meses de la dosis.
- C) Antecedentes de parotiditis.
- D) Sialoquímica basal y a los 6 meses postdosis.
- E) Estudios sialoquímicos, determinación de TSH, TPOAb, Ac Anti Ro y Anti La.
- F) Ecografía ampliada de cuello.

Del total de pacientes n=11, fueron 9 mujeres (81,8%) y 2 hombres (18,2%), edad promedio de $48,82 \pm 9,2$ años, TSH basal $1,52 \pm 1,14$ mU/L, y a los 6 meses TSH $0,06 \pm 0,06$ mU/L **p <0,04** valor significativo por tratamiento con Levotiroxina postquirúrgica, TPOAb negativos en 9/11 pacientes y positivos en 2/11 pacientes, anticuerpos Anti RO y LA negativos en 11/11 de los casos. La histopatología de los pacientes 9 carcinomas papilares clásicos, 2 carcinomas papilares con componente folicular. La presencia de componente inflamatorio autoinmune en la pieza quirúrgica se encontró en 1/11 pacientes y negativo en 10/11 pacientes. Por clasificación del TNM,

ocho de ellos estaban en Estadio 1 (72,7%), uno en Estadio 2 (9,1%) y dos en Estadio 3 (18,2%) como se muestra en la figura 12.

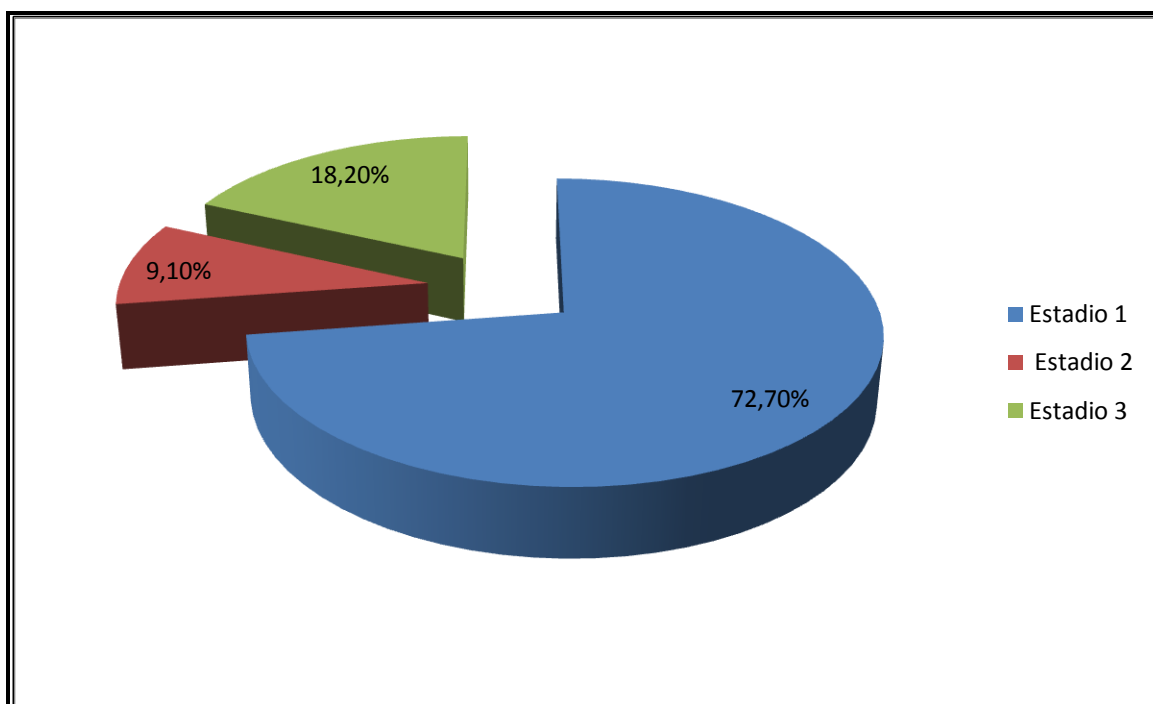


Fig 12: Estadio por TNM de los pacientes prospectivos.

Respecto al antecedente de parotiditis 4/11 pacientes respondieron haber padecido la enfermedad y 7/11 no la presentaron.

Al realizar el interrogatorio sobre la presencia de síntomas locales antes de la realización de la dosis ablativa no refirieron síntomas locales 9/11 pacientes y 2/11 tenían síntomas sin conocer patología previa de dichas glándulas.

Cuando realizamos el centellograma de glándulas salivales basal previo a la dosis ablativa 7/11 presentaban ya algún daño centellográfico, 2/11 pacientes tenían daño en la concentración y 5/11 mostraban tanto daño en la concentración, como la eliminación del radiotrazador.

La dosis promedio ablativa de ^{131}I fue de $107,27 \text{ mCI} \pm 16,78 \text{ mCI}$, el tiempo transcurrido entre la dosis y el centellograma de glándulas salivales fue de $7 \pm 1,5$ meses.

Con clínica local se presentaron 6/11 pacientes y notaron síntomas locales luego de la dosis ablativa referidos como síntomas leves 3/11 y moderados 3/11, persistiendo síntomas al año 9%, tabla VIII.

Tabla VIII: Presentación clínica de los pacientes prospectivos.

CLÍNICA n =11	Número de Dosis de ¹³¹ I
	Con 1 dosis
Sin síntomas	45,5%
Con síntomas	54,5%
Al mes	9,1%
2 a 3 meses	27,3 %
4 a 6 meses	9,1 %
9 a 12 meses	9 %

Cuando analizamos la sialoquímica de los pacientes prospectivos (GP) en fase basal los resultados obtenidos se muestran en la tabla IX, y comparar con los sujetos del grupo control (GC) se encontró sólo diferencias significativas en los valores de amilasa salival basal GP 261,318 ± 109,500 U vs GC 109500,00 ± 66975,949 U **p <0,001**.

Tabla IX: Valores de sialoquímica basal de los pacientes prospectivos.

Pacientes n=11	Mínimo	Máximo	Media
Proteínas salivales mg%	26,50	840,00	197,0545
Glucosa salival mg%	0	5	1,45
Calcio salival mg%	3,33	26,30	9,9473
Fosforo salival mg%	7,96	24,50	14,6664
Magnesio salival mg%	,56	6,40	2,5282
Sodio salival mEq/L	4,60	38,00	21,1909
Potasio salival mEq/L	11,30	70,80	32,8955
Cloro salival mEq/L	12,00	86,00	36,2727
Urea salival mg%	28,00	80,00	60,9091
Amilasa salival basal Unidades	126500	720000	261318*

*GP vs GC p < 0,001 en valor de amilasa.

Los valores de los analitos en el plasma entre el grupo prospectivo vs control mostró diferencias en los valores de magnesio plasmático basal $2,56 \pm 0,47$ mg% vs $2,03 \pm 0,43$ mg% **p < 0,02**.

Cuando realizamos el centellograma de glándulas salivales basal comparado con el mismo estudio a los 6 meses luego de la dosis ablativa encontramos los siguientes resultados como se muestran en la figura 13 y 14.

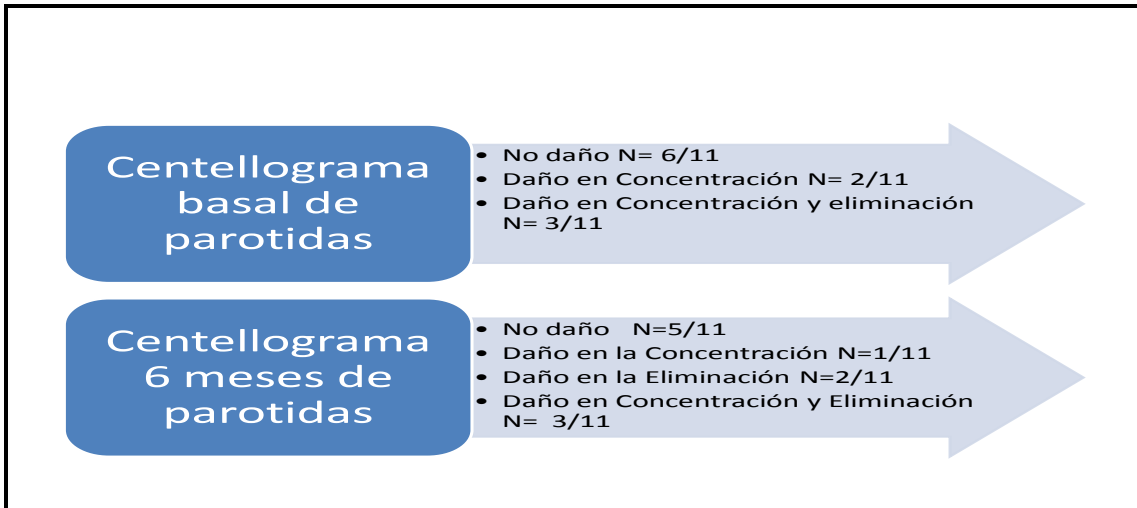


Fig 13: Daño centellográfico en parótidas antes de la dosis ablativa y 6 meses después de la misma.

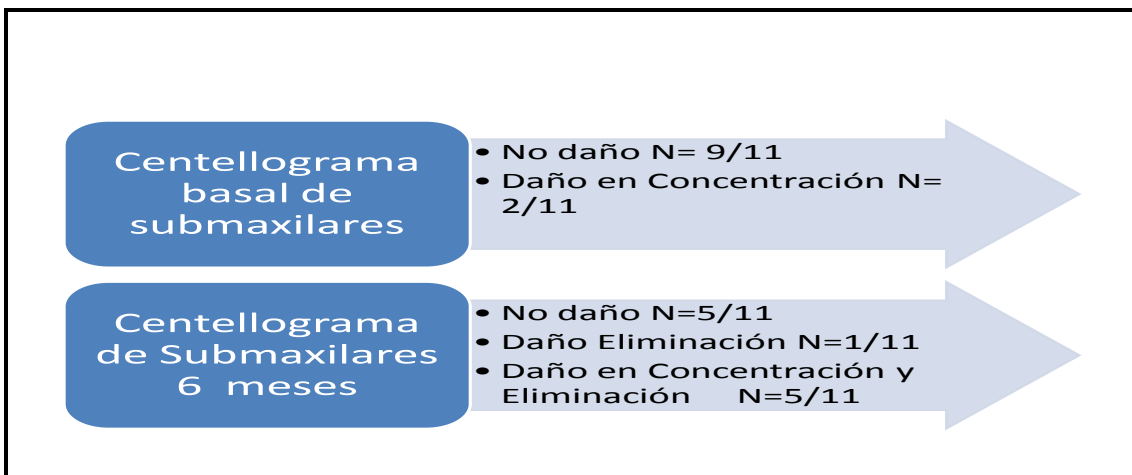


Fig 14: Daño centellografico de las glándulas salivales submaxilares basal y a los 6 meses de la dosis ablativa.

En los estudios ecográficos de las glándulas salivales encontramos que los 11 pacientes tenían patrón ecográfico normal en glándulas parótidas y submaxilares antes y en la evaluación a los 6 meses.

En 12 meses de observación de la muestra prospectiva respecto a la retrospectiva ambas en relación a la presentación de síntomas clínicos muestran la misma evolución $p > 0,05$.

La presentación clínica de la sialoadenitis que cursa con dolor, hinchazón, disminución de la salivación y en algunos pacientes secreción purulenta se observó en **18 pacientes (45 %)** que consultaron por persistencia de algunos de estos síntomas , pertenecientes a la muestra retrospectiva ,como se muestran en las figura 15.

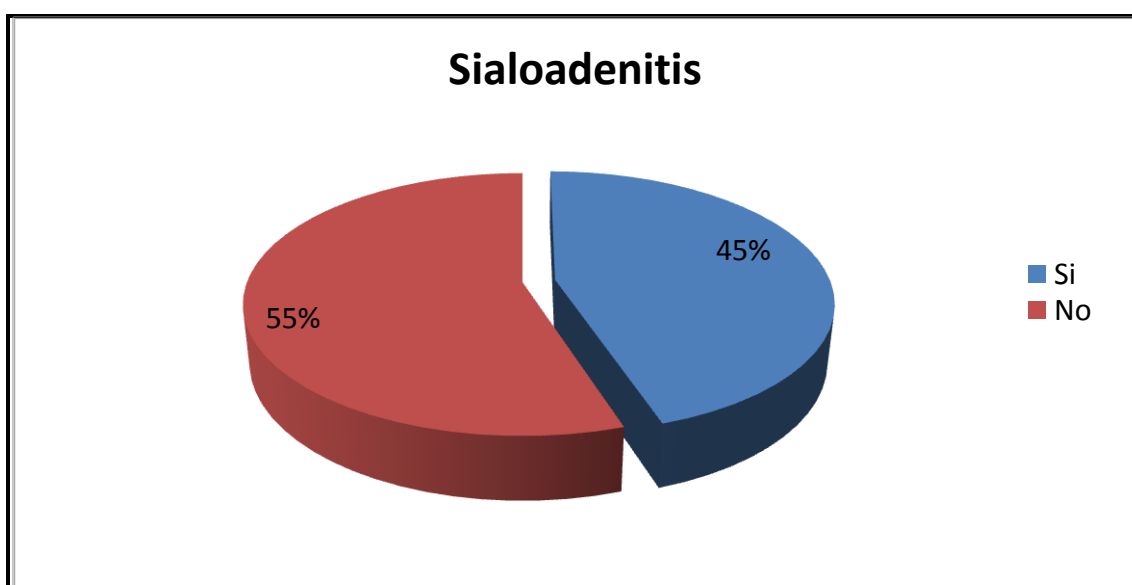


Fig. 15: Porcentaje de pacientes que presentaron sialoadenitis post ablación con ¹³¹I.

Los pacientes que presentaron sialoadenitis en región de las glándulas salivales fueron derivados oportunamente al especialista de ORL para su valoración. De acuerdo a la evolución que presentaron luego del tratamiento médico convencional, los pacientes fueron reunidos en un grupo con respuesta al tratamiento médico (RTM) **n=12 (66,67%)** y un grupo sin respuesta al tratamiento (SRTM) **n=6 (33,33%)** figura 16.

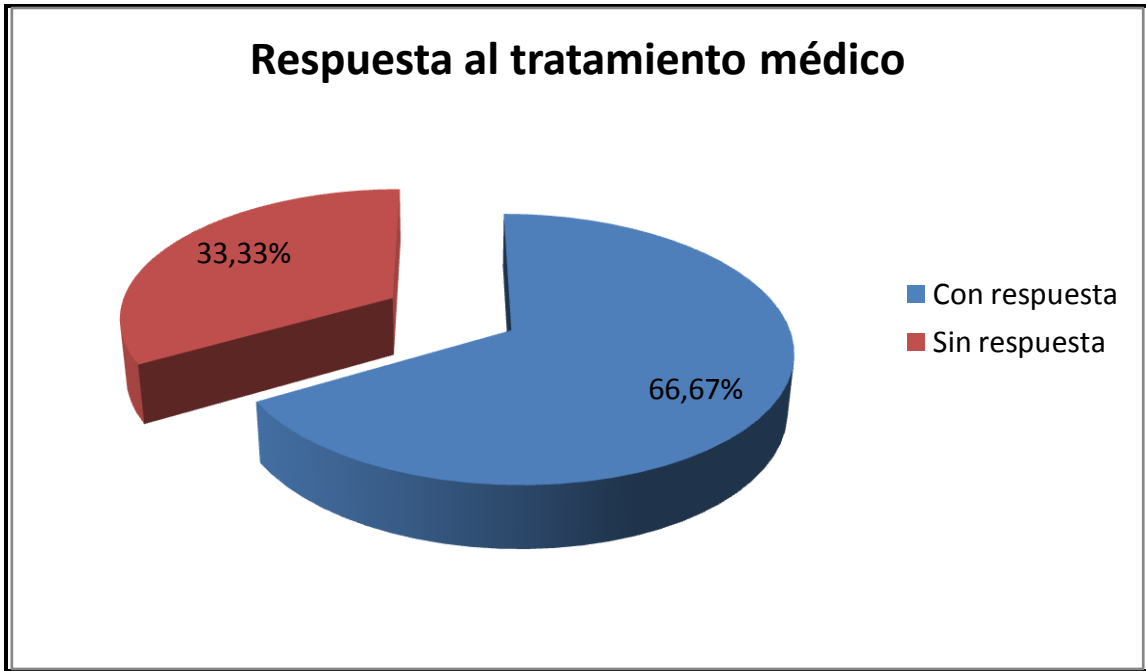


Fig. 16: Pacientes con y sin respuesta al tratamiento médico convencional.

En la tabla VI mostramos los datos descriptivos agrupados en función de la respuesta o no al tratamiento médico.

Tabla VI: Características de los pacientes con y sin respuesta al tratamiento médico.

	Con Respuesta al trat. No instilados n=12	Sin Respuesta al trat. Instilados n=6	p
Edad (años)	44,3±14,4	50±13,8	0,49
Sexo (%)	H=16,7 M=83,3	H=33,3 M=66,7	0,018
Dosis acumulativa (mCi)	225±167,1	138,3±61,7	0,24
Nº de dosis (%)	1 dosis= 50 2 dosis=33,3 3 dosis=8,4 4 dosis=8,3	1 dosis=83,3 2 dosis=16,7	

En el análisis de los datos de los grupos con y sin respuesta sólo el sexo masculino, mostró diferencias significativas.

Las características de ambos grupos teniendo en cuenta el daño centellográfico son mostradas en la Tabla VII.

Tabla VII. Características del Centellograma de glándulas salivales de pacientes con y sin respuesta al tratamiento convencional.

Centellograma de Glándulas Salivales	RTM No instilados n=12	SRTM Instilados n= 6	p
Daño Gland.Parótidas	100%	100%	
Daño Gland.Parótidas Bilateral	84%	50%	0,14
Daño Gland. Submaxilares	42%	16%	0,29
Daño Gland. Submaxilares Bilateral	42%	17%	0,29
Parotiditis previa	75%	75%	0,90

El daño en las glándulas salivales se demostró en el centellograma como se observa en las figuras 17 y 18 en pacientes que presentaron respuesta al tratamiento médico convencional.

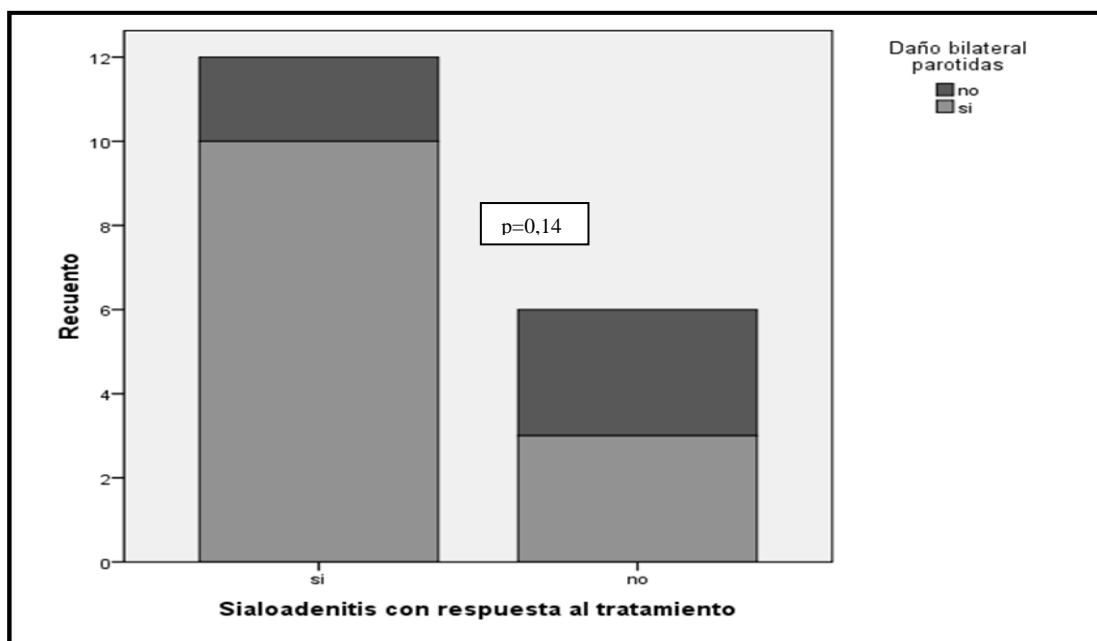


Fig. 17: Daño en Glándulas parótidas en pacientes con respuesta al tratamiento médico convencional.

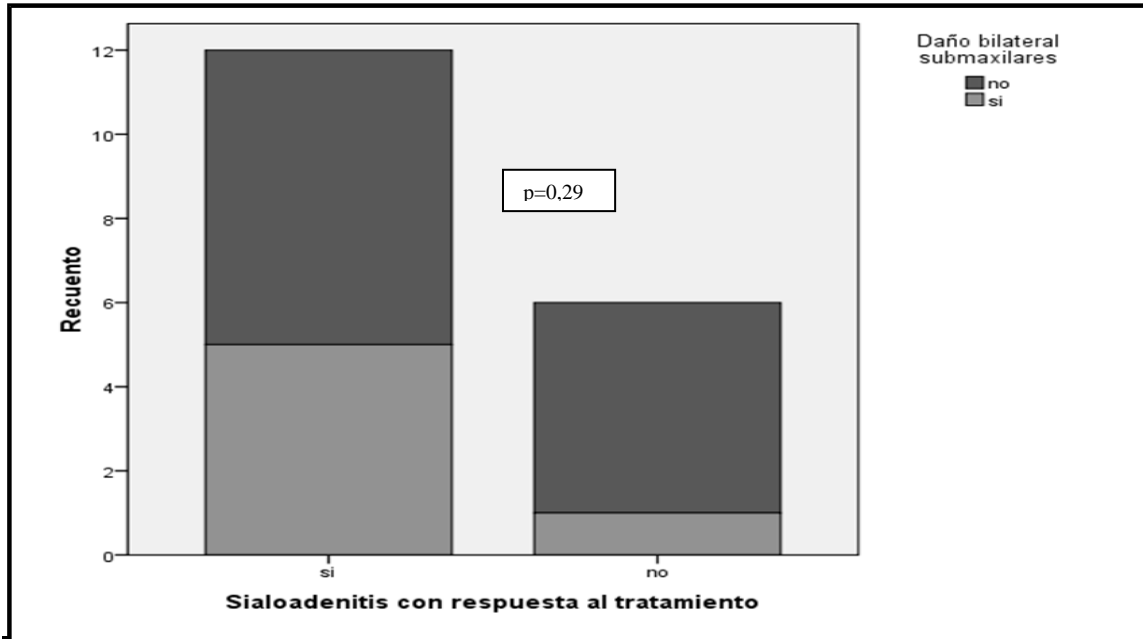


Fig.18: Daño en Glándulas submaxilares en pacientes con respuesta al tratamiento médico convencional.

En la figura 19 y 20 se observa el proceso inflamatorio de la glándula parótida izquierda en un paciente que había recibido una única dosis ablativa de ^{131}I y la visualización con endoscopio.



Fig.19: Proceso inflamatorio agudo de la glándula parótida izquierda postirradiación con ^{131}I . Se observa tumefacción y aumento de tamaño de la glándula parótida izquierda.



Fig.20: Luego de la expresión manual (masaje externo) de la glándula parótida izquierda se observa escaso drenaje de saliva y presencia de secreciones purulentas drenando por conducto de Stenon.

DISCUSIÓN

El uso de la ablación con ^{131}I para el remanente tiroideo después de la tiroidectomía en el CDT es ya conocido (49).

La sialoadenitis es una de las complicaciones más frecuentes luego de la terapia con radioyodo por cáncer de tiroides, en nuestro estudio la incidencia fue del **45%** en los pacientes que habían sido sometidos a dicha terapia, coincidentes con otros trabajos de la literatura (50) (37) que reportan en pacientes con dosis de 100 a 200 mCi sialoadenitis en un 55% y xerostomía completa en el 4,4% de los sujetos, sometidos a esta terapia.

El tratamiento complementario con ^{131}I en el CDT, juega un rol importante pero desafortunadamente la radiactividad que es concentrada por el remanente de tejido normal destruye a las células tiroideas normales y malignas y también afecta a las glándulas salivales ya que pasa a la saliva donde se concentra y produce el daño.

Generalmente las glándulas parótidas suelen ser más susceptibles al desarrollo de sialoadenitis que las submaxilares (51) (52), esto fue observado también en nuestra población de pacientes donde el daño en las glándulas parótidas fue en el 80% de los casos y en las submaxilares en el 37,5% en la muestra retrospectiva, coincidentes con trabajos de Malpani y col (53) quienes encontraron daño en un 73% de los estudios de centellogramas de glándulas salivales.

El principal sitio del transporte del yodo en la saliva es el epitelio de los conductos intralobares, este es liberado de los capilares periductales, es concentrada en el epitelio ductal luego es secretada al lumen ductal y de allí a la cavidad oral, generalmente se secreta un 24% del ^{131}I administrado por vía oral.

Al realizar el análisis de los pacientes prospectivos antes de realizar la dosis ablativa algunos ya presentaban alguna sintomatología local referida a las glándulas salivales sin conocer daño previo y al realizar el centellograma de las mismas con ^{99}Tc encontramos que 5/11 ya tenía algún daño en concentración, eliminación y acentuaron el daño demostrado por centellograma a los seis meses de haberse realizado la dosis ablativa. Alexander y col (37), investigaron la aparición de los síntomas locales en el tiempo de pacientes que habían recibido terapia ablativa y hallaron que en general a los 3 meses y luego del año después de la dosis de 100 mCi el 43% tenían reducción de la función de las glándulas salivales. En nuestra muestra los síntomas locales se presentaron entre el mes y los tres meses, e inclusive presentaron síntomas hasta 2 años 7,4% de los casos después de recibida la dosis; en los sujetos observados retrospectivamente en aquellos en los que se les administró más de 2 dosis, la mitad presentaban clínica al mes y hasta los nueve meses de seguimiento el 50% restante. En la población prospectiva la mayoría refirió la presentación de los síntomas entre los dos y tres meses en el 27,3%.

La persistencia de los síntomas en la muestra retrospectiva fue del 47,2%, siendo en un 33,3% persistencia de síntomas moderados y un 8,5% severos. En reportes de Haq y col (54) refieren síntomas locales a nivel de las glándulas en un 27 a 33% y en un 30% de los sujetos boca seca, además de infecciones, e incremento de caries y candidiasis en la boca. En nuestra casuística sólo una paciente presentó una lesión tipo pénfigo, consecuencia de su xerostomía marcada que se controló con el servicio de odontología. Varios estudios asocian la presentación de sintomatología en las glándulas salivales luego del ^{131}I (50) (55), sin embargo quienes tienen evidencia de disfunción salival habitualmente notaron que algunos pacientes no se quejan de síntomas en la boca como sequedad, debido probablemente al umbral entre pacientes.

En nuestra muestra, además encontramos que en los pacientes retrospectivos un 5% presentó xeroftalmía posterior a la dosis coincidiendo con la literatura, esta última complicación está en estudio ya que con dosis menores a 150 mCi se han reportado casos y en ocasiones como en uno de nuestros pacientes requirió la colocación de un catéter en el conducto lacrimal presentó xeroftalmía, coincidentes con la literatura que refieren una frecuencia del 3% (37). La historia natural de la obstrucción lacrimal

también es desconocida y de los datos de observaciones, sugieren que en algunos pacientes se produce la resolución espontánea con el intervencionismo específico (38).

El transportador NIS es una membrana glicoproteica que media la captación del yodo por la glándula tiroidea y tejidos extratiroideos, incluyendo el cuerpo ciliar del ojo (56) y las células ductales del conducto lagrimal (57), adjudicándosele un posible rol de este transportador de yodo inorgánico como agente antimicrobiano (58) (59) (60).

Se ha demostrado que la ingesta oral de ^{123}I , se elimina en un 12-16% /min, por el conducto lacrimal, esto quizás explicaría el rol de radiación y el daño que generaría el pasaje del ^{131}I por el conducto (61).

En un estudio doble ciego controlado de Silverstein y col (42) se investigó también el uso de secretagogos para aumentar el clearance del yodo y prevenir los daños por la radiación, bajo las condiciones del estudio, la pilocarpina no redujo la ocurrencia de sialoadenitis por radiación o estomatitis. La ocurrencia sin embargo, fue menor que había sido previamente reportado en la literatura, posiblemente debido a la estricta aplicación concurrente de sialogogos fisiológicos (dulces, goma de mascar, fluidos), dexametasona, y mesilato de dolasetrón, un antagonista de receptor de serotonina.

NaKada y col (62) estudiaron el efecto de los caramelos de limón, ya que también se han presumido ser útiles en la prevención de los efectos secundarios de la terapia con ^{131}I salival (63), sin embargo, no ha habido ninguna evidencia establecida que el caramelo de limón en realidad disminuye la lesión de la glándula salival después de la terapia ^{131}I . En este estudio la estimulación del flujo de saliva por medio de caramelos de limón en estrecha proximidad con la administración de ^{131}I se asocia con mayores efectos secundarios en la posterior función de la glándula salival, por lo cual la indicación del caramelo de limón, se debe dar después de 24 h después de la terapia con ^{131}I .

Debido que la captación de ^{131}I por la tiroides remanente o cáncer de tiroides metastásico es sustancialmente más baja que la glándula tiroidea normal; la depuración de ^{131}I de la circulación sistémica puede ser retrasado debido a una tasa de filtración glomerular disminuido en la condición de hipotiroidismo. Si la succión continua de caramelo de limón aumenta constantemente el flujo de sangre a la glándula salival, una mayor cantidad de ^{131}I puede ser entregado a las glándulas salivales. Después de 24 h de la ingestión, la absorción por los tejidos ^{131}I , el yodo alcanza una meseta y la mayoría de la radiactividad se excreta en la orina. Succión posterior de caramelos de limón no aumenta la absorción de ^{131}I en las glándulas salivales y predominantemente ayuda al

lavado del ^{131}I fuera de las glándulas salivales. Además, no se sabe si la función de las glándulas salivales se conserva en cada paciente tiroidectomizado en una condición de hipotiroidismo. Los estudios en animales sugieren que el hipotiroidismo modifica la secreción de saliva, así como la estructura morfológica de la glándula salival (60). Caglar y col (51), señalaron que los pacientes que fueron sometidos a una gran resección tendían a mostrar una mayor incidencia de disfunción de las glándulas salivales después de la terapia con ^{131}I (64). Además, las glándulas salivales agrandadas no son un hallazgo común en pacientes con hipotiroidismo (65) .

El sialogogo puede estimular la secreción de saliva inadecuadamente en un subconjunto de pacientes con una alteración de la permeabilidad del conducto salival para mejorar la estasis de ^{131}I en el conducto. A nuestros pacientes se les indicó ingerir líquidos abundantes, masticar chicles ó caramelos ácidos 24 hs posterior a la ingesta de la dosis y en sujetos expuestos a dosis mayores a 100 mCi la colocación intramuscular el día de la misma de dexametasona, pero estas medidas no disminuyeron el daño.

Los efectos de la disección del cuello y retirar la hormona tiroidea en función de la glándula salival necesitan de mayor investigación. Con el uso de la hormona recombinante humano estimulante de la tiroides (rhTSH), la cinética de radioyodo salival o de las funciones renales en los pacientes se espera que sea normal (66) (67). Sería interesante investigar la incidencia de efectos secundarios salivales en pacientes sometidos al tratamiento con rhTSH.

La saliva consta de una mezcla de sustancias orgánicas e inorgánicas, los principales componentes son las proteínas (amilasa, albúminas, lisozimas, kalicreinas, inmunoglobulinas, urea), amonio, aminoácidos, glucosa, lactatos, citratos, factores de grupos sanguíneos, algunos factores de la coagulación y activadores de fibrinólisis. Los electrolitos de la saliva son sodio, potasio, calcio, bicarbonato, fósforo, magnesio y yoduros. El calcio y el fósforo están unidos a otros complejos solubles inorgánicos y orgánicos. Los compuestos inorgánicos son mezclas de calcio-fosfato-bicarbonato; los complejos orgánicos implican proteínas, hidratos de carbono y algunos ácidos orgánicos. Las sustancias mucoides contenidas en la saliva sirven como medio de lubricación de la mucosa oral, protección física e impermeabilización de la misma y mecanismo de autodepuración de la cavidad oral de componentes tisulares. La lubricación permite un tránsito atraumático de los alimentos, protección física y evita la desecación que habría de esperar por el paso del aire, la impermeabilización se encarga de regular el paso del agua, facilita los movimientos de la lengua y de los labios al

tragar y comer y es importante para articular las palabras con claridad. La eficacia de la saliva como lubricante dependerá de su viscosidad. Las diversas propiedades reológicas (físico-químicas), que presenta la saliva son: alta viscosidad, elasticidad y adhesividad, debidas a las características únicas químicas y estructurales de las mucinas (68) (69). A pesar de que la saliva juega un papel en la reducción de los ácidos de la placa, existen mecanismos tampón específicos como son los sistemas del bicarbonato, el fosfato y algunas proteínas, los cuales además de éste efecto, proporcionan las condiciones idóneas para autoeliminar ciertos componentes bacterianos que necesitan un pH muy bajo para sobrevivir.

La medición de la sialoquímica sería de utilidad en el diagnóstico de las glándulas salivales, por ello en nuestro estudio realizamos la medición analitos en saliva (proteínas, glucosa, calcio (Ca), fósforo (P), sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl)), urea y magnesio (Mg) en búsqueda de marcadores tempranos de daño por la terapia ablativa.

En las glándulas salivales, se cree que el transporte de fluido para ser accionado osmóticamente en respuesta a gradientes de sal transepitelial. De acuerdo con la hipótesis clásica de dos etapas se producen en la secreción salival, un fluido primario isotónica que se genera por las células acinares y luego el fluido es posteriormente modificado por la reabsorción y la secreción de soluto a medida que pasa a lo largo del sistema ductal resultando en la solución finalmente, hipotónica (70).

En nuestra población, al analizar la sialoquímica de los pacientes retrospectivos sólo se encontró diferencias significativas en el valor del fósforo en los pacientes con daño glandular demostrado en el centellograma cuyo valor fue más bajo 1,55 mg % vs grupo control 2,15 mg%. Se conoce que la concentración de fósforo de la saliva procedente de las glándulas submaxilares es aproximadamente 1/3 de la concentración de la saliva parotídea, pero es seis veces superior a la que posee la saliva de las glándulas salivales menores (71), lo que haría suponer que las causas de estas modificaciones en su función de tampón podría ser consecuencia de la ablación coincidentes con trabajos en la literatura, donde encontraron también disminución de electrolitos en pacientes que recibieron ablación vs quienes no recibieron (72).

Al realizar el análisis entre los pacientes con daño centellográfico que presentaban o no clínica se encontró diferencias sólo en el valor del cloro, el grupo que presentó clínica el valor hallado de 30,9 mEq/L vs el grupo sin clínica 44 mEq/L; los electrolitos en la saliva varían según las alteraciones parenquimatosas, lo que explicaría la elevación de

este analito en la sialoadenitis aguda, sin embargo estas modificaciones no fueron demostradas en los analitos de las determinaciones plasmáticas (73) (74).

Se ha asumido que la viscosidad como propiedad reológica de la saliva humana está determinada por las glicoproteínas salivales, principalmente las glicoproteínas tipo mucinas de alto peso molecular, las cuales son secretadas por las glándulas sublinguales, submaxilares y palatinas. Las diferencias de viscoelasticidad entre la saliva sublingual y submandibular, obedecen a las especies de mucina presentes en cada secreción y no a las diferencias en su concentración. Pareciera que las mucinas sublinguales poseen mayor elasticidad que las submaxilares y palatinas. Las mucinas salivales, que se piensa poseen propiedades de lubricación, son secretadas principalmente por las glándulas palatinas, submaxilares y sublinguales. Esto le da mayor apoyo a la teoría que asocia las glicoproteínas salivales a la viscosidad salival (75).

Se debe tener en cuenta que mientras más viscosa sea la saliva de un sujeto, es más probable que éste sufra de halitosis, lo cual se explica por la presencia de mayor cantidad de mucina en la saliva. Las diferencias en las propiedades reológicas de la saliva son causadas principalmente por las propiedades estructurales intrínsecas de la mucina y no por su concentración, sin embargo, un aumento de la concentración de mucina favorece el acúmulo de materia orgánica y de microorganismos de la boca y la orofaringe, predisponiendo a la formación de una biopelícula más densa y de placa dental. La anaerobiosis puede ocurrir en una biopelícula de tan solo 0.2 mm de espesor, razón por la cual, una viscosidad aumentada puede favorecer la producción de compuestos sulfurados volátiles por parte de bacterias anaerobias proteolíticas (76). Debido a que las glándulas submaxilares están involucradas en la secreción de las mucinas, por lo cual serían probablemente más resistentes al ^{131}I , la afectación de ellas por la ablación podría ser un factor que agrave la falta de lubricación oral, en los pacientes. En nuestra muestra prospectiva observamos que los sujetos evaluados con centellograma, antes de realizar la dosis ablativa, algunos de ellos ya presentaban daño demostrado, no expresado por el paciente clínicamente y que en la reevaluación a los 6 meses dicho daño permanecía demostrando mayor alteración en dichas glándulas, por lo que sería aconsejable ampliar la muestra.

Los valores de amilasa salival basal de los pacientes prospectivos encontrados fueron significativamente más bajos en los ablacionados que en los sujetos controles, esta enzima se conoce como alfa-amilasa y puede romper enlaces químicos que se producen

en medio de largas cadenas de moléculas de glucosa en los almidones complejos. El propósito principal de la amilasa salival es el de digerir parcialmente almidones en cadenas más cortas de glucosa llamadas polisacáridos, así como en un disacárido que consiste en dos moléculas de glucosa llamado maltosa, probablemente los cambios intraparenquimatosos debidos a la acción de radioactividad sea causante de estas modificaciones en los primeros tiempos de administrada la dosis, datos no comparables en los sujetos retrospectivos.

El hallazgo en la sialoquímica al comparar sujetos ablacionados con controles y encontrar de que no todos en los parámetros salivales fueron estadísticamente significativos en nuestro trabajo puede explicarse quizás el tamaño de la muestra analizada, la alta variabilidad conocida para caracterizar la composición de la saliva, los efectos específicos en el ritmo circadiano o variación diurna de secreción y el efecto del ^{131}I , y sólo en la muestra prospectiva el magnesio plasmático presentó diferencia significativa respecto al control.

En nuestro trabajo observamos que el estudio de la sialoquímica no sería recomendado como método diagnóstico para definir el daño glandular en una población.

Al contemplar la dosis ablativa administrada tanto en pacientes de la muestra retrospectiva como prospectiva no demostramos mayor daño a mayor dosis, ya que las dosis acumulativas eran semejantes tanto en pacientes con evidencia de daño por centellografía y los que no la presentaban.

No demostramos asociación de mayor daño centellográfico con relación a la presencia de autoinmunidad, ya que sólo se demostró componente inflamatorio en la anatomía patológica en 17 pacientes retrospectivos y en 1 paciente prospectivo.

Con relación a la presencia de parotiditis previa el 77,5% de los sujetos retrospectivos habían padecido la enfermedad y 4/11 de los sujetos prospectivos, no pudiéndose correlacionar si el daño ya existente en el centellograma de los pacientes de fase II se debían a secuelas por haber padecido dicha enfermedad y esto no condicionó una respuesta diferente en los sujetos que fueron sometidos a tratamiento médico vs tratamiento con instilación intraductal.

Los datos ecográficos en la muestra retrospectivas presentaban patrón ecográfico normal en el 92,5% y sólo 3 pacientes tenían evidencia de aumento de tamaño y al evaluar la ecogenicidad en las glándulas parótidas y submaxilares el 95% presentó patrón de normalidad. En la muestra prospectiva tanto basal como a los 6 meses de la evaluación no presentaron cambios en tamaño y ecogenicidad, estos datos no

correlacionan con los encontrados en la centellografía de los pacientes, es decir que pueden existir alteraciones funcionales no demostradas al menos en la ecografía.

Los pacientes prospectivos evaluados a los 6 meses de la ablación no presentaron inflamación en ese tiempo de evaluación, sí síntomas locales en el 54,5% de los evaluados.

La inflamación de la mucosa ductal por la radiación conduce a la formación de estenosis y a una saliva mucoide que contribuyen a la obstrucción ductal y estasis salival. Como resultado, los pacientes experimentan dolor, hinchazón y xerostomía, característicos de la sialoadenitis inducida por radioyodo (77).

Nuestro estudio demostró el daño centellográfico evidenciable tanto en los pacientes que recibieron una ó más dosis ablativas, siendo las glándulas parótidas las más afectadas tanto en el grupo con RTM como el SRTM. La edad, el antecedente de parotiditis previa y la dosis acumulada de ^{131}I no fueron factores influyentes en la respuesta al tratamiento y únicamente el sexo masculino mostró diferencia en ambos grupos.

Los procedimientos sialoendoscópicos demostraron ser útiles para mejorar los síntomas de la sialoadenitis en pacientes que fueron refractarios al tratamiento médico conservador; L Nahlieliy col (78) , demostraron que la sialoendoscopia terapéutica con instilación de corticoides proporciona una mejoría efectiva y sostenida de los síntomas en la mayoría de los pacientes (79) (80) (81) (82) (83) (33) (50) (84) (85).

Tras el fracaso al tratamiento médico convencional, y la no disponibilidad de la sialoscopia en nuestro medio, utilizamos la instilación intraductal de corticoides. Nuestros resultados fueron favorables en todos los pacientes, no demostrando este procedimiento complicaciones salvo algunas molestias locales tolerables.

En la población estudiada la incidencia de sialoadenitis por radioyodo fue similar a la descrita por otros autores. Ni la edad, ni las dosis medias acumuladas de ^{131}I , ni la afectación de las glándulas parótidas y submaxilares condicionaron una respuesta diferente al TMC a excepción del sexo masculino. Consideramos que la persistencia de síntomas por más de 15 días torna recomendable la instilación intraductal de corticoides, siendo éste un método eficaz y seguro que preserva dichas glándulas ante otras opciones como sería la exéresis quirúrgica.

Los resultados sugieren que el uso de ^{131}I en sujetos que padecen esta enfermedad, en un porcentaje significativo desarrollan disfunción en glándulas salivales y lacrimales demostradas en el centellograma. Los síntomas locales puedan persistir en el tiempo, el

paciente adaptarse a la condición de hiposalivación, pero la función glandular no retorna a la normalidad.

La expectativa de vida en esta enfermedad es larga, por lo cual no debemos subestimar las complicaciones generadas por el uso de la terapia ablativa, lo cual puede manifestarse desde el discomfort en calidad de vida, hasta la posibilidad de presentación de segundos tumores demostrado por algunos autores (86) (87) (88).

En estos años la tendencia en el tratamiento es un enfoque personalizado, lo cual permite evitar el uso de dosis empíricas.

Los actuales consensos enfatizan en estadificar correctamente a los pacientes, adecuar la dosis ablativa, sobre todo en sujetos de bajo riesgo lo cual permitiría seleccionar correctamente que tipo de pacientes se beneficiaría con este tipo de terapia y en quienes no se aconseja su uso. El objetivo es administrar en esta terapia complementaria, la menor dosis de radiación para evitar los riesgos mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R. Cancer statistics, 2010. *J Clin.* 2010; 60(277-300).
2. Braverman LE. Radioiodine treated hyperthyroidism and thyroid carcinoma. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000; 564-572.
3. Mazzaferri E, Kloss R. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(1447-1461).
4. Pitoia F, Califano I, Vazquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2014; 51(85-118).
5. Ries L, Kosary C, Hankey B. SEER Cancer Statistics Review 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda. 1999.
6. Mazzaferri E, Jhiang S. Long- term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2000. ; 88(1902-1908).
7. Brown AP, Greening WP, McCready VR. Radiiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the royal Marsden Hospital experience.. *Br J Radiol.* 1984; 57(323-327).
8. Rossato L, Pinchera A, Bellastela A, De Antoni E. Protocolli gestionali diagnostico-terapeutico-assistenziali in chirurgia tiroidea. *Chir Ital.* 2006; 58(141-150).
9. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J.* 1998; 338(297-306).
10. Russo D, Manole D, Arturi F, Suarez H. Absence of sodium/iodide symporter gene mutations in differentiated human thyroid carcinomas. *Thyroid.* 2001; 11(37-39).
11. Lee JN. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8(1277-1287).
12. Seidlin O, Oshry E, Yallow A. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1948; 8(423-425).
13. Mazzaferri E, Young R. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med.* 1981; 70(511-518).
14. Hay ID, Thompson GB, Grant CS. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002; 26(879-885).
15. Robbins R, Schlumberger M. The evolving role of ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005; 46(28-37).
16. Sgouros G, Kolbert K, Sheikh A. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med.* 2004; 45(1366-1372).
17. Tazebay U, Wapnir I, Levy O, Dohán O, Zuckier L. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med.* 2000; 6(871-878).

18. Jhiang S, Cho J, Ryu K, DeYoung B. An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues. *Endocrinology*. 1998; 139(4416–4419).
19. Vayre L, Sabourin J, Caillou B, Ducreux M, Schlumberger M. Immunohistochemical analysis of Na⁺/I⁻ symporter distribution in human extra-thyroid tissues. *Eur J Endocrinol*. 1999; 141(382–386).
20. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1154(65–82).
21. Weiss S, Philip N, Ambesi-Impiombato F. Thyrotropin-stimulated iodide transport mediated by adenosine 3'5'-monophosphate and dependent on protein synthesis. *Endocrinology*. 1984; 114(1099–1107).
22. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, Ikeda M. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest*. 1998; 101(1296–1300).
23. Dohán O, Baloch Z, Banrevi Z, Livolsi V. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2697–2700).
24. Dohán O, De la Vieja A, Carrasco N. Molecular study of the Sodium-Iodide Symporter (NIS): A new field in thyroidology. *T.E.M*. 2000; 11(99-105).
25. Baker J. Dying (apoptosing?) for a consensus on the Fas death pathway in the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(2593-2595).
26. Mandel SJ, Mandel L. Persistent sialadenitis after radioactive iodine therapy: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999.; 57(738-741.).
27. Allweiss P, Braunstein G, Katz A, Waxman A. Sialadenitis following I-131 therapy for thyroid carcinoma: concise communication. *J Nucl Med*. 1984; 25(755-758).
28. Chow SM. Side effects of high-dose radioactive iodine for ablation or treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Hong Kong CollRadiol*. 2005; 8(127–135).
29. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of “rational dose” iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1986; 27(1519–1527).
30. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*. 2004; 18(345–349).
31. Macioszek A, Baczyk M, Kopec T, Sominski J. Salivary gland damage after 131I Therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *EndoKrynol Pol*. 2008; 59(403-410).
32. Kim J, Han G, Lee S, Lee D, Kim Y. Sialoendoscopic treatment for radioiodine induced sialadenitis. *Laryngoscope*. 2007; 117(133-136).
33. Bomeli S, Schaitkin B, Carrau R, Walvekar R. Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis. *Laryngoscope*. 2009; 119(864-867).
34. Daroca JC. Enfermedades localizadas de las glándulas salivales. Farreras-Rozman. 16th ed. Barcelona (España): ELSEVIER.; 2009;106-107.
35. Caber S. Studies of the permeability of human oral mucosa. *Acta odontológica Scandinavica*. 1971; 29(653).
36. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007; 19(83-86).

37. Alexander C, Bader J, Scheafer A, Finke C. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(1551-1554).
38. Kloss R. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endoc Metab.* 2002; 87(5817-5820).
39. Burns J, Morgenstern K, Calill K, Foster J, Jhiang S. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. *OphthalPlastReconstrSurg.* 2004; 20(126 –129).
40. Dirix P, Nuyts V, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer.* 2006; 107(2525-2534).
41. Seror R, Bootsma H, Bowman S, Dorner T, Gottenberg J, Marieyette X, et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012; 39(97-102).
42. Silberstein E. Reducing the Incidence of 131I-Induced Sialadenitis: The Role of Pilocarpine. *J Nucl Med.* 2008; 49(546-549).
43. Rosario P, Calsolari M. Salivary and Lacrimal Gland Dysfunction After Remnant Ablation with Radioactive Iodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Prepared with Recombinant Human Thyrotropin. *Thyroid.* 2013; 23(617-619).
44. Frigo A, Dardano A, Danese E. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3472-3476).
45. Edge S, Byrd D, Compton C. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, Springer ; 2010.
46. Loh K, Greenspan F, Gee L, Miller T, Yeo P. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(3553-3562).
47. Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, Menck H. A national Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S, 1985-1995. 1998; 83(2638-2648).
48. Sreebny L, Baum B, Edgar W, Fox P, Larmas M. Saliva: Its role in health and diseases. *Int Dent J.* 1992; 42(291-304).
49. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H. The respacients. thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 ults of various modalities of treatment of well differentiated. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(714-720).
50. Grewal R, Larson S, Pentlow C, Gonen M, Qualey R, Natbony L, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med.* 2009; 50(1605-1610).
51. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. *Clin Nucl Med.* Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. 2002; 27(767-771).
52. Raza H, Khan AU, Hameed A, Khan A. Quantitative evaluation of salivary dysfunction after radiiodine therapy using salivary gland scintigraphy. *Commun Nucl Med.* 2006; 27(495-499).
53. Malpani B, Samuel A, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35(535-540).

54. Haq MS, McCready RV, Harmer CL. Treatment of advance differentiated thyroid carcinoma with highactivity radioiodine therapy. *Nucl Med Commun.* 2004; 25(799-805).
55. Solans R, Bosch JA, Galofre P, Porta F. salivary and lacrimal gland dysfunction (sica syndrome)after radioiodine terapy. *JNucl Med.* 2001; 42(738-743).
56. Thiang SM, Cho TY, Ryn KY. An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues. *Endocrinology.* 1998; 139(4416-4419).
57. Leder O. The significance of extrathyroidal radioactive iodine accumulation and secretion in clinical pathology. *Histochemistry.* 1982; 74(585-588).
58. Spitzweg C, Joba W, Schriever K. Analysis of human sodium iodine symporter immunoreactivity in human exocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab.* ; 84(4178-4184).
59. Majerus PM, Courtois PA. Susceptibility of candida albicans to peroxidase-catalyzed oxidation products of thiocynate, iodide and bromide. *J Biol Buccale.* 1992; 20(241-245).
60. Viejo A, Dothan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodine symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev.* 2000; 80(1083-1105).
61. Wbakheet SM, Hammami MM. radioidine secretion in tears. *J Nucl Med.* 1998; 39(1452-1454).
62. Nakada K, Ishibashi T, Takei T. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? 2005; 46(261-266).
63. Wartofsky L. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide To Clinical Management:Humana Press.* 2000;(155-162).
64. Newkirk K, Ringel M, Wartofsky L, Burman K. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction.. *Ear Nose Throat J.* 2000; 79(460-8).
65. Fulop M. Pounting sublinguals: enlarged salivary glands in myxoedema. *Lancet.* 1989; 2(550-551).
66. Luster M, Sherman S, Skarulis M. Comparison of radioidine biokinetics following the administration of recombinant humana thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol imaging.* 2003; 30(1371-1377).
67. Menzel C, Kranert W, Dobert N. rhTSH stimulation before radioidine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life of 131I. *J Nucl Med.* 2003; 44(1065-1068).
68. Veerman E, Valentjn-Benz M, Nieuw A. Viscosity of human salivary mucins: effect of pH and ionic strength and role of sialic acid. *J Biol Buccale.* 1989; 17(297-306).
69. Waterman H, Blom C, Hoterman H. Rheological properties of human saliva. *Archs Oral Bio.* 1988; 33(589-596).
70. Gresz V. Water- and electrolyte secretion by salivary glands. *Orv Hetil.* 2006; 147(1891-900).
71. Nauntofte B, Tenevuo J, Largelof F. Secretion and composition of saliva. In *The disease and its clinical management.* Oxford: Blackwell Munksgard; 2003. p. 7-29.
72. Ish-Shalom S, Durlshter L, Segal E, Nagler R. Sialochemical and oxidative analyses in radioactive I131-treated patients with thyroid carcinoma. *Eur J*

- Endocrinol. 2008; 158(677-681).
73. Shalom S, Durlleshter L, Nagler R. Sialochemical and oxidate analyses in radioactive I131-treated patients with thyroid carcinoma. 2008;(677-681).
 74. Mandel L, Lui F. Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine. JADA. 2007; 138(1582-1587).
 75. Aguirre A, Mendoza B, Levine M. In Vitro Characterization of Human Salivary Lubrication. Arch oral Biol. ; 34(675-677).
 76. Van der Reijden W, Veeman E, Nieuw Ameongen A. Rheological Properties of Commercially Available Polysaccharides with Potential Use in Saliva Substitutes. Biorheology. 1994; 31(631-642).
 77. Prendes B, Orloff L, Eisele D. Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis. ArchOtolaryngol Head Neck Surg. 2012; 138(15-19).
 78. Nahlieli O, Nazarian Y. Sialadenitis following radioiodine therapy—a new diagnostic and treatment modality. Oral Dis. 2006; 12(476-479).
 79. Qi S, Liu X, Wang S. Sialoendoscopic and irrigation findings in chronic obstructive parotiditis. Laryngoscope. 2005; 115(541-545).
 80. Marchal F, Becker M, Dulguerov P, Lehmann W. Interventional sialendoscopy. Laryngoscope. 2000; 11(318-320).
 81. Nahlieli O, Schacham R, Shlesinger M, Eliav E. Juvenile recurrent parotiditis: a new method of diagnosis and treatment. Pediatrics. 2004; 114(9-12).
 82. Jae W, Seung H. Sialoendoscopic treatment for radioiodine induced sialadenitis. Laryngoscope. 2007; 117(133-136).
 83. Strychowsky J, Sommer D, Gupta M, Cohen N, Nahlieli O. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. ArchOtolaryngol Head Neck Surg. 2012; 138(541-547).
 84. Nahlieli O, Baruchin A. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of salivary gland inflammatory diseases. Laryngoscope. 2000; 110(988-993).
 85. Bowling D, Ferry G, Rauch S. Intraductal tetracycline for the chronic recurrent parotiditis. Ear, nose, & throat. 1994; 73(262-274).
 86. Sawka A, Thabare L, Parlea L, Ibrahim Z. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2009; 19(451-457).
 87. Iver NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer. 2011; 117(4439-4446).
 88. Kim C, Bi X, Pan D, Chen Y. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinoma. Thyroid. 2013; 23(575-582).

ANEXOS:

ANEXO I: INFORMACIÓN CLÍNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Proyecto

“EFECTOS DE LA DOSIS ABLATIVAS DE IODO 131 SOBRE LAS GLANDULAS SALIVALES EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES”.

Lugar de trabajo: POST GRADO DE ENDOCRINOLOGÍA y CATEDRA DE MEDICINA III, UHMI N°: 1, HOSPITAL NACIONAL DE CLINICAS, UNC.

Profesional responsable: Profesora Asistente, Médica, Alejandra Geres. Cátedra de Medicina III, UHMI N°: 1, INSTRUCTORA DOCENTE DEL POSTGRADO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HNC.UNC.

Propósito del estudio: Ud conoce ser un paciente operado por Carcinoma Tiroideo, a quien se le ha efectuado una/s dosis ablativo de Iodo 131(¹³¹I).- Ahora lo invitamos a participar en un estudio de investigación, que evaluará los efectos de las mismas sobre las glándulas salivales.

Para su información le comentamos que la inflamación de las glándulas salivales causada por la irradiación puede ocurrir en un 33% de los pacientes, luego de la toma del radioyodo.

Se puede presentar con dolor, hinchazón y disminución de la salivación, en las primeras horas de la toma de yodo, o en días posteriores. Los síntomas pueden desaparecer con el uso de caramelos ácidos y líquidos, ó persistir en el tiempo.

Si se requiere otra toma de ¹³¹I, por recurrencia o persistencia de la enfermedad, el estudio que le proponemos permitirá la detección precoz de daño en las glándulas salivales, dándole la oportunidad de un tratamiento adecuado para prevenir mayor daño o la aparición del mismo, ante una nueva dosis.

Su participación será voluntaria y no recibirá compensación económica al participar de este estudio. Tampoco requerirá cambios en el esquema de control y tratamiento de la neoplasia, que Ud viene realizando.

El estudio está aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional de Clínicas.

Procedimiento: Si Ud decide participar, se le extraerá de una vena del brazo una pequeña muestra de sangre, similar a la que se requiere para otros análisis, llamados “de rutina” y se le pedirá recolectar la saliva en ayunas, para efectuar en ambas muestras, determinaciones de: glucosa, urea, calcio, electrolitos, proteínas y fósforo; las que se efectuarán en el Laboratorio Central del Hospital Nacional de Clínicas.

Además se le realizará un Centellograma de glándulas salivales, en ayunas, con la inyección de Tecnecio 99 (^{99}Tc) y a los 30 minutos se le dará jugo de limón (estímulo ácido), para estimular su salivación.

Se le pedirán datos de identificación, antecedentes personales y se le efectuarán preguntas para detectar la evolución que presentó luego de la toma de ^{131}I .

La solicitud de este estudio está avalado en la literatura médica, ante la posibilidad o sospecha de daño en las glándulas salivales.

Riesgo: Existen mínimos riesgos asociados a esta investigación, que incluyen la posibilidad de ardor, dolor o infección, en el sitio donde la aguja es colocada para la extracción de sangre.

Para la Centellografía se utilizará un radiofármaco o trazador, sustancia compuesta por un isótopo radiactivo que se administra al paciente en forma inyectable, se administran dosis muy pequeñas de ^{99}Tc , sin acción farmacológica, ni efectos secundarios, ni reacciones indeseables graves.

En la actualidad existen muchos radio fármacos o trazadores, persistiendo quizá como el más usado el ^{99}Tc , porque no emite partículas, solamente radiación gamma; es de fácil manejo, se detecta con facilidad y está poco tiempo activo en el organismo. Ello permite realizar la exploración de paciente con una mínima radiación.

Beneficios: Ud no recibirá ninguna compensación económica por su participación en este estudio, pero nos ayudará a mejorar nuestro conocimiento sobre los cambios que ocurren en los pacientes que reciben dosis de ^{131}I por Carcinoma Tiroideo y a prevenir efectos indeseables en las glándulas salivales debido a la irradiación.

Eventuales estudios, que no se solicitan en forma habitual en esta patología, serán asumidos por el tesista.

Alternativas de su participación: Su participación es voluntaria, por tanto las alternativas son: aceptar el estudio, negarse a participar, y/o abandonarlo.

Responsabilidad financiera: No existe responsabilidad financiera por su participación, a menos que por una excepcional complicación al realizarse la extracción de sangra, Ud requiera tratamiento adicional, el que le será provisto gratuitamente, por la tesista.

Ofrecemos para responder sus preguntas: Las cuestiones acerca del estudio o problemas relacionados serán respondidos por la Dra Alejandra Geres, TE 152326224. Si tiene alguna pregunta referida a sus derechos, puede contactar personalmente o por teléfono, con el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas (TE: 03514337014-18).

Confidencialidad: Aseguramos confidencialidad. Sus datos se identificarán por un número y sus iniciales.- Su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación. Su estudio solo será mostrado, debidamente identificado, ante requisitoria judicial. Los resultados de los pacientes estudiados podrán ser publicados en revistas científicas o presentados en reuniones científicas.

Nueva información: Cualquier cambio acerca de los riesgos o beneficios de su participación le serán informados.

Participación voluntaria: Su participación es voluntaria. Su decisión de participar o abandonar el estudio no interferirá con los cuidados que Ud requiera por parte de los profesionales actuantes ni de la Institución.

Ud no tiene ningún derecho legal sobre los resultados de este estudio.

En caso de participar Ud. Es libre de suspender su consentimiento.

Yo..... DNI:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He comprendido que mi participación es voluntaria.

Por tanto: Presto libremente mi conformidad para participar del estudio.

Fecha

Firma aclarada del participante

ANEXO II: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE DOCENCIA, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS.

Comité de Ética HNC

**EVALUACIÓN FINAL Y RESOLUCIÓN FINAL
AL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

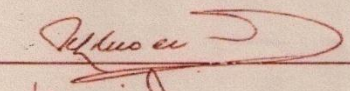
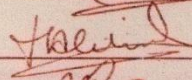

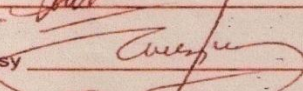
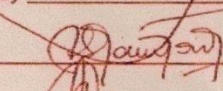
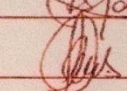
Protocolo: "EFECTO DE LAS DOSIS ABLATIVAS DE IODO 131 SOBRE LAS GLÁNDULAS SALIVALES EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES"

EVALUACIÓN FINAL

Se considera que el Protocolo se ajusta a las buenas prácticas clínicas, cumple los requerimientos regulatorios vigentes y mantiene los principios éticos exigidos

RESOLUCION FINAL

En reunión de fecha 3 de Septiembre de 2009, el Comité de Ética HNC ha aprobado el protocolo arriba mencionado y la hoja de información al paciente y consentimiento informado siendo su Investigador Principal la Med. Alejandra Elba Geres, según consta en Libro de Actas N° 1, acta N° 77 y foja N° 69.

- Prof. Dra. Hilda Montrull 
- Lic. Tamara Aleksjuk 
- Prof. Dra. Aida Segura 
- Prof. Dr. Samuel Esquinasy 
- Ped. Soledad Gangoso 
- Sec. Mariela Cabañas 



ANEXO III: PRESENTACIONES EN EVENTOS CIENTÍFICOS

-“Sialoadenitis por radioyodo: Factores que median en la respuesta al tratamiento médico”. Geres A, Szafryk de Mereshian P, Fernandez S, Rey Caro G, Castro R, Podio R. VIII Congreso FASEN, Mar del Plata, Noviembre 2010.
Publicación: Revista RAEM. 2010,47:134.

-“Sialoadenitis por radioyodo: Factores que median en la respuesta al tratamiento médico”. Geres A, Szafryk de Mereshian P, Fernandez S, Rey Caro G, Castro R, Podio R. SEMCO, Córdoba, Noviembre 2010.

-“Efectos del radioyodo en las glándulas salivales en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides”. Geres A, Szafryk de Mereshian P, Fernandez S, Acotto G, Diserio G, Castro R, Podio R. VIII Congreso FASEN, Mar del Plata, Noviembre 2010.
Publicación: Revista RAEM.2010, 47:128.

-“Efectos del radioyodo en las glándulas salivales en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides”. Geres A, Szafryk de Mereshian P, Fernandez S, Acotto G, Diserio G, Castro R, Podio R. SEMCO, Córdoba, Noviembre 2010.













ANEXO IV: PUBLICACIÓN INTERNACIONAL

Revista SEEN:

Submissions Being Processed for Author alejandra elba geres, M.D

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display results per page.

 Action 	 Manuscript Number 	 Title 	 Initial Date Submitted 	 Status Date 	 Current Status 
View Submission Send E-mail	ENDONU-D-14-00142	Sialoadenitis por radioyodo. Análisis de factores que median en la respuesta al tratamiento médico. Sialadenitis after radio iodine therapy. Analysis of factors that mediate the response to medical treatment.	19/11/2014	10/02/2015	A Modificar