



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA**

**“RADIOTERAPIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE  
HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON  
TUMORES HEMATOLÓGICOS Y SÓLIDOS DEL HOSPITAL DE SOLCA  
QUITO”.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Autora:**

**Md. MAYRA FERNANDA PALACIOS SACOTO**

**Directora:** Dra. GREYS JIMBO.

**Director metodológico:** Dr. ÁLVARO VILLACRÉS

**QUITO, 2016**

## **AGRADECIMIENTO**

*Primero quiero agradecer a Dios y a la Virgen de la Nube por protegerme y darme fuerzas para superar obstáculos y las dificultades que se han presentado a lo largo de mi vida.*

*A mi papito que está en el cielo, que me acompañó casi todo el trayecto de mi carrera. Gracias por tus sabios consejos, tu amor, tu paciencia, tu ejemplo. Mi lucha será constante, por seguir el camino por el cual me guiabas, para ser una hija buena, que te llenaba de orgullo cada vez que cumplía mis metas.*

*Agradezco la confianza y el apoyo brindado por mi mami, quién me ha enseñado a no rendirme ante nada, y a ser una persona de bien.*

*Gracias a mi esposo Eddy Alfredo, que fue muy importante en el logro de esta meta, por su amor, cariño, paciencia, y apoyo en los momentos muy difíciles que me toco pasar. Este logro no es solo mío, es también de ti.*

*A mi hijo Sebastián, quien es mi gran motivación para seguir adelante.*

*Debo agradecer de manera especial a la directora de mi tesis, la Dra. Greys Jimbo por sus conocimientos, su orientación, su paciencia y motivación que han sido fundamental en la realización de esta tesis.*

*Además quiero agradecer al Dr. Álvaro Villacrés mi director metodológico, quien con su dedicación, su tiempo, y sus amplios conocimientos me sirvieron de gran ayuda para la culminación de esta tesis.*

## **RESUMEN**

Existen diversos factores que se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, entre ellos la radioterapia. En el Ecuador la incidencia del hipotiroidismo es del 8%. (1) Y no existen datos estadísticos sobre el efecto de la radioterapia y su relación con alteración de la función tiroidea.

**Objetivo:** Determinar la presencia de Hipotiroidismo Clínico y Subclínico en pacientes que recibieron radioterapia como parte de su tratamiento.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, que analizó a pacientes, mayores de 18 años, con tumores sólidos y hematológicos, que recibieron como parte de su tratamiento radioterapia, en Solca Núcleo Quito.

La información para la investigación se obtuvo de las historias clínicas, bajo el sistema SPSS, tomando en cuenta las variables edad, género, procedencia, histológica del tumor, tratamiento utilizado, dosis, ubicación de irradiación, y niveles de TSH y T4 libre, a los 3, 12, 24, 36 meses después de recibir el tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 400 pacientes, el 50% recibió quimioterapia más radioterapia y la otra mitad radioterapia sola. El promedio de edad global fue de  $59.9 \pm 13.8$  años, el 76.8%(n=307) fueron mujeres, el 23.2%(n=93) fueron hombres, el lugar de procedencia más frecuente fue la provincia de Pichincha 41%(n=164), el 93.3%(n=375) de los pacientes padecía de un tumor sólido.

El 22.3%(n=89) desarrollo hipotiroidismo luego de terminado su tratamiento con radioterapia, (sola o combinada con quimioterapia), la mayoría de ellos (n=76) tuvo hipotiroidismo subclínico. La edad promedio fue  $59.7 \pm 12.9$ , y las mujeres constituyeron el 73%(n=65) de todos los hipotiroideos. La presencia de hipotiroidismo no fue diferente según el tipo de tratamiento (radioterapia o radioterapia más quimioterapia)  $\chi^2(1,2.44)$   $p=0.11$ , sin embargo a medida que incrementa la dosis de radiación, se incrementa la frecuencia de hipotiroidismo; proporcionalmente la presencia de hipotiroidismo es significativamente mayor en la dosis altas comparado con las dosis bajas de radiación  $\chi^2(18, 26.01)$   $p=0.001$ . La radiación en el tórax estuvo asociada significativamente al desarrollo de hipotiroidismo  $\chi^2(4,21.39.)p=0.001$ .

## **ABSTRAC**

In Ecuador the incidence of hypothyroidism is 8%. There are many reasons why the development of hypothyroidism is increasing, one of them is radiotherapy.

**Main objective:** Determine the presence of clinic and subclinic hypothyroidism in patients who received radiotherapy as part of their treatment.

**Patients and methods:** A retrospective study was performed, which analyzed patients over 18, with solid and hematological tumors, who received radiotherapy as part of their treatment in SOLCA Quito.

The information for this study was obtained from the medical record of the SPSS system, taking into account the variables of age, gender, origin, tumor histology, treatment used, dose, location of irradiation, TSH and T4 levels; after 3, 12, 24 and 36 months of receiving treatment.

**Results:** During the study there were 400 patients, 50% received chemotherapy plus radiotherapy and the other 50% just radiotherapy. The average overall age was  $59.9 \pm 13.8$  years, 76.8% (n = 307) were women, 23.2%(n=93) were man, most of the patients were from Pichincha 41% (n = 164), 93.3% (n = 375) of patients had a solid tumor.

22.3% (n = 89) development hypothyroidism after finishing their radiotherapy treatment (alone or combined with chemotherapy), most of them (n = 76) had subclinical hypothyroidism. The average age was  $59.7 \pm 12.9$ , and 73% (n = 65)

were women with hypothyroid. The presence of hypothyroidism was not different according to the type of treatment (radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy)  $\chi^2 (1,2.44) p = 0.11$ , as the dose of radiation increases, the hypothyroidism frequency rises as well; proportionally the presence of hypothyroidism is significantly higher in dose compared to the radiation doses  $\chi^2 (18, 1.26) p = 0.001$ . Thorax radiation was associated with considerably development of hypothyroidism  $\chi^2 (4,21.39.) P = 0.001$ .

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág</b>
I. INTRODUCCIÓN.....	14
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1. Hipotiroidismo.....	17
2.2. Hipotiroidismo subclínico.....	25
2.3. Radioterapia.....	30
2.4. Radioterapia e Hipotiroidismo.....	32
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
3.1. Justificación.....	34
3.2. Problema de investigación.....	34
3.3. Objetivos de estudio.....	35
3.4. Hipótesis.....	35
3.5. Metodología.....	35
3.6. Población.....	36
3.7. Muestra.....	36
3.8. Criterios de inclusión y exclusión.....	37
3.9. Técnica de recolección de datos.....	37
3.10. Instrumento de recolección de la información.....	37
3.11. Matriz de variables.....	38
3.12. Análisis estadístico.....	39
3.13. Aspectos bioéticos.....	40
3.14. Aspectos administrativos.....	40

IV :RESULTADOS.....	41
4.1. Descripción general.....	41
4.1.1.Diagnóstico oncológico.....	41
4.1.2. Tratamiento oncológico.....	42
4.1.3. Dosis de radiación.....	43
4.2. Presencia de hipotiroidismo.....	44
4.2.1. Tipos de hipotiroidismo.....	45
4.3.Variables asociadas al hipotiroidismo.....	47
4.3.1. Tipo de tratamiento e hipotiroidismo.....	47
4.3.2. Dosis de radiación e hipotiroidismo.....	48
4.3.2. Dosis de radiación, hipotiroidismo y tipo de tratamiento.....	49
4.3.3. Sitio de irradiación.....	51
4.3.4. Tipo de quimioterapia e hipotiroidismo.....	52
4.3.5. Tipo de hipotiroidismo y dosis de radiación.....	53
4.3.6. Tipo de cáncer y tipo de hipotiroidismo .....	53
4.3.7 Otras variables asociadas al hipotiroidismo .....	54
4.8 Tiempo de aparición del Hipotiroidismo.....	55
V. DISCUSIÓN.....	57
VI. CONCLUSIÓN.....	63
VII. RECOMENDACIONES.....	64
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	65
IX. ANEXOS.....	69

## INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

<b>Tablas.</b>	<b>Pág.</b>
1.Operalización de variables.....	35
2. Comparación de la edad y género entre pacientes oncológicos que recibieron radioterapia más quimioterapia y radioterapia únicamente.....	42
3. Comparación de la edad y género según la presencia de hipotiroidismo.....	45
4. Comparación de la edad y género según la presencia de hipotiroidismo subclínico o primario.....	46
5. Comparación de la edad y género según la presencia de hipotiroidismo subclínico grado I y II .....	47
6. Evaluación de otras variables clínicas asociadas al hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia.....	55
7. Comparación del tiempo de diagnóstico de Hipotiroidismo según el tipo de Tratamiento.....	55
8. Comparación del tiempo de diagnóstico de Hipotiroidismo según el tipo de Hipotiroidismo.....	58

### **Gráficos**

1. Distribución de frecuencia de la procedencia de los pacientes oncológicos incluidos en el estudio.....	41
3. Distribución de frecuencias de las dosis máximas empleadas en el tratamiento oncológico de pacientes que recibieron únicamente radioterapia.....	42

4. Distribución de frecuencias de las dosis máximas empleadas en el tratamiento oncológico de pacientes que recibieron únicamente radioterapia.....	43
5. Incidencia de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia.....	44
6. Tipos de hipotiroidismo encontrados en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con radioterapia.....	45
7. Presencia de hipotiroidismo según el tipo de tratamiento radioterapia o radioterapia y quimioterapia.....	48
8. Dosis de radiación en GY y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia o radioterapia más quimioterapia.....	49
9. Dosis de radiación en GY y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con radioterapia (sin quimioterapia).....	50
10. Dosis de radiación en GY y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con radioterapia más quimioterapia.....	51
11. Sitio de tratamiento con radiación y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia o radioterapia + quimioterapia.....	52
12. Tipo de quimioterapia y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos.....	53
13. Tipos de hipotiroidismo según la dosis de radiación en el tratamiento de pacientes oncológicos.....	54

## **CAPITULO I: Introducción**

El hipotiroidismo es un trastorno endocrino frecuente producido por un déficit de hormonas tiroideas. (2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la prevalencia del hipotiroidismo a nivel mundial va del 1 - 10%, incrementándose en los adultos mayores. (3) En nuestro país existe poca información, algunos reportes indican que el 8% de la población adulta presenta hipotiroidismo. (1)

El hipotiroidismo se clasifica según su etiología en primario, secundario y terciario. Más del 90 % de casos de hipotiroidismo son primarios, en el cual, la glándula es incapaz de producir una suficiente cantidad de hormonas tiroideas. (4)

Existen una gran variedad de desórdenes funcionales y estructurales que pueden ser causales de hipotiroidismo, su severidad dependerá del grado y de la duración del déficit de las hormonas tiroideas. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la disminución de las hormonas tiroideas, con síntomas sutiles o casi imperceptibles, hasta un franco hipotiroidismo. Es más frecuente en mujeres que en hombres, y su incidencia aumenta con la edad. (5)

El diagnóstico es la determinación de la TSH sérica. En el hipotiroidismo primario la TSH se encuentra elevada y la T4 baja, en el hipotiroidismo subclínico la TSH estará elevada y la T4 normal. (5)

Dentro de la etiología del hipotiroidismo primario se encuentra la radioterapia. La intensa energía que emite la radiación va a producir la destrucción de las células cancerosas, deteniendo su capacidad para crecer y multiplicarse, pero también puede afectar a células normales produciendo cambios morfológicos y funcionales en un determinado órgano, pero esto dependerá de la dosis, el tiempo de irradiación, y la ubicación de la irradiación. (6)

Cada tejido tolerará una dosis limitada, que si se excede van a producir los efectos adversos. Uno de los órganos más susceptibles es la glándula tiroidea, produciendo hipotiroidismo. (7)

La mayoría de estudios que se han realizado sobre la disfunción tiroidea asociada a la radioterapia fue en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron radioterapia en el cuello. En los que según la bibliografía su incidencia es variable del 15 – 48%. Y se presentaron dentro de los primeros 5 años de concluir el tratamiento. (8) (9)

Existen pocos estudios que determinan si la radioterapia aplicada en un área distinta a la región cervical pueda asociarse al desarrollo de hipotiroidismo. Por lo que se realizó un estudio retrospectivo en Solca Quito, que incluyó 400 pacientes con cáncer, mayores de 18 años, sin antecedentes de patología tiroidea previa, que recibieron radioterapia como parte del tratamiento, y tenían control de hormonas tiroideas luego de concluir el tratamiento.

El presente estudio pretende demostrar que la radioterapia es un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo clínico y subclínico independiente de la ubicación de la irradiación.

Los objetivos planteados en este trabajo es determinar si la incidencia del hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes que recibieron radioterapia es mayor que el de la población general. Además determinar si existe relación entre el tipo de tumor, dosis de radioterapia, ubicación de irradiación con el desarrollo de hipotiroidismo.

## **CAPÍTULO II: Revisión bibliográfica**

### **2.1 Hipotiroidismo**

Es un trastorno endocrino, relativamente frecuente, causado por la deficiencia de la hormona tiroidea, que se puede manifestar de forma oligosintomática o completamente asintomática. (2)

#### **Epidemiología**

La Organización mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia de 1 – 10 % de hipotiroidismo en la población en general. Esto se incrementa en personas de edad avanzada, alcanzando valores de 16 % en hombres mayores de 70 años y 20 % en mujeres mayores de 60 años. (3)

En Estados Unidos se realizó un estudio (NHANES III) entre 1988 y 1994, en 13.344 personas sin antecedentes de enfermedad tiroidea previa o antecedentes familiares de patología tiroidea, encontrando una prevalencia de la enfermedad subclínica fue de 4,3% y 0,3% enfermedad manifiesta. (10)

El estudio más prolongado que se ha realizado sobre el riesgo de desarrollar hipotiroidismo es el estudio Whickham, se realizó un seguimiento por más de 20 años evidenciando una prevalencia del 6,6%. (5)

En Chile en 2009 - 2010 se realizó un estudio para determinar la prevalencia del hipotiroidismo la misma que reporto una prevalencia del 19.4%, en hombres de

17,3% y en mujeres 21,5%. Esta cifra aumenta con la edad, llegando a un 31,3% en mujeres mayores de 65 años de edad. (11)

En el Ecuador se realizó un estudio en el Hospital Solca de la ciudad de Loja la prevalencia del hipotiroidismo subclínico fue del 3%, fue más frecuente en el género femenino en un 66%, en relación al género masculino de 29%. (1)

### **Clasificación**

El hipotiroidismo puede ser:

**Primario:** cuando la glándula tiroides es incapaz de producir suficiente cantidad de la hormona tiroidea. Es decir hay una disminución de la secreción de la tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) lo que produce una reducción en las concentraciones séricas de las dos hormonas, y a la vez produce un aumento compensatorio de la (TSH). Por lo tanto, la combinación de T4 en suero bajo y una concentración alta de TSH en suero confirma el diagnóstico de hipotiroidismo. (10)

**Secundario:** la glándula tiroides en sí, es normal, pero recibe una estimulación insuficiente, debido a la baja secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), tirotrópina por parte de la glándula pituitaria. (2)

**Terciario:** hay una secreción inadecuada de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del hipotálamo lo que conduce a una liberación insuficiente de TSH, que a su

vez provoca una inadecuada estimulación tiroidea, puede ser causada por cualquier trastorno que causa daño al hipotálamo. (10)

Existen dos formas de hipotiroidismo primario:

- El hipotiroidismo subclínico: es un trastorno o anomalía bioquímica caracterizada por concentraciones normales de tiroxina T4, asociada a concentraciones elevadas de tirotrópina TSH. (12)

La prevalencia de esta entidad en la población general es del 1 al 10 %, y llega a ser del 20 % en las mujeres mayores de 60 años, sin embargo es muy probable que exista un subregistro de la enfermedad, existe pocos datos estadísticos de la prevalencia de esta entidad en paciente que recibieron radiación. (13)

- El hipotiroidismo manifiesto: se define como una concentración de TSH sérica elevada en presencia de una concentración de T4 libre baja. La mayoría de estos pacientes tienen síntomas y signos de hipotiroidismo. (13)

### **Factores de riesgo**

El proceso destructivo que se produce a nivel del parénquima tiroideo es progresivo, la población con mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo incluyen pacientes con historia familiar de desórdenes tiroideos autoinmunes, mujeres durante el período postparto, pacientes con irradiación o cirugía previa de cabeza y cuello, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia adrenal, insuficiencia ovárica, enfermedad celiaca, vitíligo, esclerosis múltiple, síndrome de Down. (14) (15) (16)

## **Etiología**

Existe una gran variedad de desórdenes funcionales o estructurales que pueden causar un hipotiroidismo; congénitas, el déficit de yodo, procesos inflamatorios a nivel de la tiroides, la radiación, fármacos, enfermedades infiltrativas. (17)

La radioterapia externa (en dosis > 30 Gy) puede causar hipotiroidismo por destrucción del tejido tiroideo. El efecto es dosis dependiente y de comienzo gradual. La incidencia acumulativa es de 30%, la cual puede causar múltiples efectos secundarios en diversos tejidos, que pueden ser considerados como efectos agudos o tardíos; en función de su aparición durante el tratamiento. (14) Si se producen en los 90 días tras su finalización son considerados los efectos agudos, y si son superiores a esta fecha son considerados como efectos tardíos. (18) (6)

## **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo van a estar en relación a la severidad de la enfermedad, del tiempo de evolución de la enfermedad, edad, y sensibilidad individual a la deficiencia de la hormona tiroidea. En algunas ocasiones estas manifestaciones clínicas no guardan relación con los niveles séricos de las hormonas tiroideas. (14)

Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes hipotiroideos son intolerancia al frío, anorexia, astenia aumento de peso, somnolencia, disminución de la audición y del sentido del gusto, ataxia, debilidad, dolor articular, náusea,

estreñimiento, reducción de la libido, alteraciones menstruales, piel fría áspera, caída del cabello. (2)

Los signos más comunes son bradicardia, bradipsiquia, hipotermia, somnolencia, ataxia, hiporeflexia, rigidez articular, macroglosia, voz grave, alopecia de la ceja, edema periorbitario y facial. (16) El cuadro clínico no es específico, los síntomas y signos son muy variables que podrían ser atribuidas a otras enfermedades.

### **Diagnóstico**

Al parecer el diagnóstico de hipotiroidismo es muy sencillo, existen factores como la edad, que pueden influir en la presentación clínica, pues los adultos mayores pueden presentar pocos síntomas. (4) Debido a que no existe especificidad de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico de hipotiroidismo se basa principalmente en pruebas de laboratorio en las que se evidencie una deficiencia de las hormonas tiroideas. (10)

La prueba para la exclusión o confirmación del hipotiroidismo es la medición en el suero de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH es una glicoproteína liberada por los tirotrofos en la región antero medial de la pituitaria. (19)

Según la evidencia, la concentración sérica de la TSH es la que va a determinar si existe alguna anormalidad de la función tiroidea. Sin embargo existen factores que pueden influir en los niveles de la misma, como son: el laboratorio, edad, sexo, etnia, dieta, medicamentos, que podrían alterar los niveles. (19)

Existe controversia en relación a los valores normales de la TSH en el suero, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica considera como valores normales entre 4,5 – 5 mU/L, con una sensibilidad de 98% y una especificidad del 96%. (4)

En el hipotiroidismo primario la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en el suero se encuentra alta y una concentración de tiroxina libre (T4) bajo. En el hipotiroidismo subclínico la TSH sérica se encuentra elevada y la concentración de T4 libre de suero es normal. (13)

### **Cribado**

El objetivo del control de hormonas tiroideas en pacientes asintomáticos con factores de riesgo de desarrollar la enfermedad tiroidea (adultos mayores, mujeres en edad

fértil, radiación en el cuello) es detectar casos de hipotiroidismo antes de la aparición de los síntomas. (4)

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda realizar un control de hormonas tiroideas a todos los adultos, mayores de 35 años y cada 5 años en poblaciones de riesgo. (10) (20)

La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE) recomienda realizar control de THS a pacientes con factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo, y en pacientes > 60 años especialmente a mujeres. (10) (20)

El Colegio Americano de Médicos recomienda realizar el control a las mujeres mayores de 50 años con uno o más síntomas que pudieran ser debidos a enfermedad tiroidea. (5)

### **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es el reemplazo de la deficiencia de la hormona tiroidea, mantener un estado eutiroideo y la normalización de los niveles de TSH entre 0.5 - 4.5 mUI/L. (5) (16)

El fármaco de elección es T4 sintética (Levotiroxina), tiene una vida media de 7 días, el 80% de la dosis de T4 se absorbe a nivel del yeyuno e íleon. (16) Debe almacenarse a una temperatura de 20 – 25°C, protegido de la luz y la humedad. En jóvenes y en adultos sin comorbilidades, se deberá iniciar con una dosis de 1,6 – 1,8ug/kg peso/ día. (21)

La recomendación es que la levotiroxina debe tomarse 60 min antes del desayuno, evitar la ingesta concomitante en la dieta de fibra, soya, o de medicamentos que interfieren con su absorción o su metabolismo como el sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, carbonato de calcio. (14)

El tratamiento va a ser individualizado, la dosis de la levotiroxina va a depender de la edad, sexo, el volumen corporal. Los requerimientos de la levotiroxina disminuye con la edad y cuando existe una pérdida de peso importante. Lo ideal es una toma

diaria de levotiroxina, si existiera el olvido de una dosis esta podrá ser compensada en la próxima toma. (14) (22)

Posterior al inicio del tratamiento, se solicitará una dosificación de la TSH cada 4 a 8 semanas, con lo que se reajustará la dosis de la levotiroxina, hasta que se logre una TSH dentro de límites considerados normales, luego los controles serán cada 6 a 12 meses. (21)

El adulto mayor requiere un 25 – 50% menos de la dosis kilogramo día, por la masa corporal magra. (5) Se podría iniciar con 12,5ug/día, e incrementar la dosis cada 15 días, ya que este grupo de pacientes tienen mayor riesgo cardiovascular. En el adulto mayor con antecedentes de cardiopatía se deberá iniciar con una dosis 0.5 ug/kg/día, e incrementar la dosis cada mes. (21)

Se deberá aumentar la dosis de la levotiroxina en el embarazo, cuando está disminuido su absorción intestinal como en el síndrome de malabsorción, en el sprue. Existen medicamentos que van a incrementar la depuración de la T4 como la rifampicina, la carbamazepina, y la fenitoina, o pueden inhibir la conversión de la T4 a T3 como lo hace la amiodarona, en estos casos se incrementan los requerimientos de la levotiroxina. (10)

## **2.2 Hipotiroidismo subclínico**

Llamado también “insuficiencia tiroidea leve” que se caracteriza por los niveles elevados de TSH con niveles de T4 libre dentro de parámetros normales, generalmente los pacientes son asintomáticos o pueden presentar síntomas leves. (23)

### **Epidemiología**

Según la sociedad Europea de la Tiroides la prevalencia del hipotiroidismo en la población es 5 – 10 %, siendo más frecuente en las mujeres, en los individuos blancos

caucásicos, en las zonas donde existe deficiencia de yodo. (23)

Estudio NHANES III estudió entre 1988 y 1994 una población de estadounidenses mayores de 12 años tomando como límite superior de normalidad de la TSH 4,5 mIU/ml, la prevalencia de la enfermedad subclínica fue de 4,3% y de la enfermedad manifiesta fue de 0,3%. (5)

El estudio realizado en Colorado en más de 25000 pacientes, sobre la prevalencia de la enfermedad tiroidea se realizó en individuos que asistieron a una feria de salud y se utilizó un valor de TSH de 5,0 mUI/l que reportó una prevalencia de hipotiroidismo subclínico de 8,5% y de enfermedad manifiesta de 0,4%. (24)

En el estudio Framingham, realizado en pacientes mayores de 60 años, el 5,9% de las mujeres y el 2,3 % en los hombres, presentaron valores de TSH por encima de 10 mUI/L. (5)

En el estudio británica Whickham, el 9,3% de las mujeres y el 1,2% de los hombres presentaron valores de TSH sérica superior a 10 mUI / L. (23)

### **Etiología**

Las causas del hipotiroidismo subclínico son las mismas que las del hipotiroidismo clínico.

Se han realizado varios estudios en los que se evidenció que el hipotiroidismo subclínico evoluciona hacia un hipotiroidismo manifiesto, es así como en el estudio Hubber, el 28% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico evolucionaron con el tiempo a un hipotiroidismo manifiesto, mientras que el 68% permanece en hipofunción subclínica. (23) En el estudio de Diez e Iglesias el porcentaje de pacientes que evolucionó a un hipotiroidismo franco fue de 26.2%, el 36,4% se mantuvo como hipotiroidismo subclínico. (23)

Siendo la concentración de TSH y la presencia de anticuerpos anti tiroideos el principal predictor de progresión del hipotiroidismo subclínico a una hipofunción tiroidea. (4)

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas que presentan son muy inespecíficos, resulta difícil distinguir los pacientes eutiroideos de los pacientes con hipotiroidismos subclínicos, muchos de ellos se les atribuye a trastornos como el envejecimiento, menopausia, parkinson. El

cansancio, astenia, aumento de peso, piel seca, caída del cabello, alopecia, mialgias, somnolencia, son los síntomas más frecuentes del hipotiroidismo subclínico. (25)

### **Diagnóstico**

Solo un 25 – 50% de pacientes pueden presentar síntomas, ya que en muchas ocasiones puede pasar inadvertido, pues los pacientes no presentan ninguna sintomatología o es escasa, por lo que el diagnóstico se basa en la determinación de la elevación de la TSH con una concentración de T4L normal. (23) (26)

Si se encuentra una TSH elevada, se deberá repetir el control de TSH y de T4 para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. (22)

Weetman en 1997 esquematiza en los siguientes grados de hipotiroidismo subclínico.

#### **Cuadro 1: Grados de Hipotiroidismo Subclínico**

<b>GRADOS</b>	<b>NIVELES DE TSH</b>
<b>GRADO I</b>	3.0 – 9,9
<b>GRADO II</b>	10.0 - 20.0
<b>GRADO III</b>	➤ 20 .0

**FUENTE:** RODRIGUEZ BS. MEDICINA INTERNA BASADA EN LA EVIDENCIA , HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO:CONSENSO O CONTROVERSIA. ; 2008. (27)

La sociedad europea de la Tiroides considera que existen dos categorías de hipotiroidismo subclínico leve cuando el nivel de TSH está entre 4.0 – 10.0 mU/l, y el severo cuando la elevación es mayor de >10 mU/l. (28)

### **Tratamiento del hipotiroidismo subclínico**

Actualmente no existe un consenso sobre el tratamiento del hipotiroidismo subclínico, existen algunas recomendaciones de sociedades como ATA y AACE que priorizan el criterio clínico y que el tratamiento deberá ser individualizado. (12)

Recomiendan iniciar tratamiento con levotiroxina en:

- Mujeres embarazadas o que están planificando un embarazo, ya que existe evidencia que con una TSH elevada hay mayor riesgo de muerte fetal después de las 20 semanas y de parto prematuro. (29)
  
- Pacientes con niveles de TSH > 10, pues es ellos tienen una mayor mortalidad cardiovascular en relación a la población general. (20)

El tratamiento en pacientes asintomáticos con valores de TSH entre 4,5 y 10 mU/l sigue siendo controvertido, pero si existe antecedentes de aterosclerosis, infarto de miocardio o tiene síntomas sugestivos de hipotiroidismo se deberá iniciar tratamiento. (20)

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con sintomatología de hipotiroidismo pero con niveles de TSH normal. (29)

Hay que tener en cuenta que un tratamiento excesivo con T4 es relativamente frecuente en individuos mayores de 65 años lo que conduce un aumento de riesgo de presentar arritmias cardiacas, por lo que no recomiendan tratar a pacientes adultos mayores con niveles de TSH entre 4,5 – 8 mU/l. (18)

Las recomendaciones sobre a la dosis inicial de la T4

- Se puede iniciar con una dosis baja de 25 a 50 mcg, sobre todo en pacientes adultos mayores, si existe antecedentes de patología coronaria se deberá iniciar con una dosis de 12,5 – 25 ug/día. (30)

### **Hipotiroidismo en el adulto mayor**

Las patologías tiroideas en el adulto mayor no son infrecuentes, en algunas ocasiones no son diagnosticados, presentando complicaciones cardiovasculares como isquemia de miocardio, arritmias, fibrilación auricular lo que se relaciona con una mayor morbilidad. El 98% de casos corresponde a hipotiroidismo primario y el 2% son secundario. (14)

Afecta del 5 – 20 % de mujeres y del 3 – 8% de hombres mayores de 60 años. Su sintomatología es inespecífica, solo un 25 – 70% de ellos presentan los síntomas típicos del hipotiroidismo, predominando los síntomas neurológicos y psiquiátricos (depresión, delirio, demencia, hipoacusia), los signos clínicos como bradicardia, hipertensión palidez, disartria. En algunas ocasiones estas pueden ser atribuidas a

otros procesos como el envejecimiento, efecto de fármacos u otras comorbilidades. (31)

### **2.3 Radioterapia**

Es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes para eliminar las células tumorales en la parte del organismo donde se apliquen. (32)

La radioterapia se descubrió hace más de 100 años, fue uno de los primeros métodos de tratamiento que se utilizó en pacientes oncológicos y es así que el primer caso de curación con radioterapia fue en 1898. (33) Inicialmente se utilizaba grandes dosis en una sola sesión, lo que produjo una serie de efectos adversos. Luego se decidió fraccionarla. La duración del tratamiento puede variar desde un solo día de tratamiento hasta 8 semanas de irradiación diaria. Determinados tipos de cáncer son muy sensibles a la radiación. (34) (32)

Aproximadamente un 60 % de los enfermos con cáncer reciben radioterapia en algún momento durante su tratamiento. Puede ser administrada sola o junto con otros tratamientos como cirugía o quimioterapia. (34) En los Estados Unidos del 50 al 60% de los pacientes con cáncer reciben radioterapia cada año como terapia definitiva o como complemento de la quimioterapia. (35)

La dosis de radiación es la energía absorbida por unidad de masa, se mide en unidades llamadas GRAY. La radioterapia utiliza diversos equipos que va a depender del tipo, del avance del tumor. Mientras mayor sea la energía que emita el

equipo más profunda será la penetración de la radiación, produciendo la destrucción de las células cancerosas, deteniendo su capacidad de crecer y multiplicarse, pudiendo afectar a las células normales. (32)

El mecanismo biológico del daño producido por la radioterapia se inicia con una respuesta aguda a través de la liberación de citoquinas por las células parenquimatosas, inflamatorias, endoteliales y del estroma incluidas en el volumen de tejido irradiado. Este hecho desencadenará una cascada de fenómenos inflamatorios que conducirán al establecimiento de una progresiva fibrosis. (36)

Los cambios morfológicos y funcionales que la radiación puede producir en determinado órgano o sistema van a depender de la dosis, del tiempo de irradiación, de la edad de inicio. Cada tejido va a tolerar una dosis limitada, si se excede esta se pueden presentar los efectos adversos que estarán relacionados con la dosis total y su fraccionamiento, con el tamaño del tumor, el área de irradiación, tratamientos concomitantes. (7) (33)

Los efectos secundarios son infrecuentes, cuando se producen, generalmente se limitan a las áreas que está recibiendo la radiación, pueden ser transitorios y muchos de ellos se resuelven una vez que concluya la radioterapia. (32) Estos van a depender de factores propios del tratamiento (dosis total, fraccionamiento, volumen de irradiación), así como la utilización de cirugía o quimioterapia. (7) (37)

Dentro de los efectos tardíos de la radioterapia se encuentra el hipotiroidismo manifiesto y el subclínico.

#### **2.4 Hipotiroidismo y radiación**

La glándula tiroidea fue considerada como un tejido resistente a la radiación, pero actualmente se ha evidenciado que puede producir una visualización citoplasmática, con expulsión del contenido intracitoplasmático al interior del coloide tiroideo. (33) Si la dosis es elevada podría producir la esterilización de las células foliculares lo que conlleva a la disminución del número de células funcionantes ocasionando hipofunción tiroidea. (34)

La glándula tiroidea es uno de los órganos más susceptible a producir alteraciones clínicas después del tratamiento con radiación externa. El impacto sobre la función de la glándula tiroidea de la radioterapia fue descrita por primera vez en 1929. (38) En 1961 Félix et reporto el primer caso de hipotiroidismo después 6 años de recibir radioterapia en el carcinoma laríngeo. (39)

A pesar de tratarse de un tema ampliamente conocido, el número de estudios en relación a este tema ha sido subestimado, pues la mayoría son estudios retrospectivos. (38) Algunos de estos estudios han demostrado que la exposición de la tiroidea a dosis terapéuticas de irradiación externa puede inducir hipotiroidismo, adenomas benignos, cáncer de tiroidea, de ellos el más común es el Hipotiroidismo. (23)

Los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de hipotiroidismo luego de radioterapia son la edad, sexo femenino, a mayor dosis mayor riesgo. (40)

El hipotiroidismo primario inducido por la radiación puede afectar al 20 -30 % de pacientes que recibieron como parte de su tratamiento radioterapia, la mayoría de casos ocurren dentro de los primeros 3 años de concluir el tratamiento. La dosis de radiación que se asocian a una mayor incidencia de hipotiroidismo son dosis superiores a 30Gy. Es así que después de dosis altas de radiación la incidencia a los 5 años se incrementa a un 48%. (38)

La mayoría de estudios que se han realizado sobre la disfunción tiroidea relacionada con la radioterapia, fueron los realizados en pacientes con tumores de la cabeza y cuello que recibieron radioterapia en el cuello. El riesgo de desarrollar hipotiroidismo luego de este tipo de tratamiento es muy variable, va de 15 – 48% y cuando se combina la radioterapia con cirugía el riesgo es mayor con incidencias de hasta 70 al 90%. (8) (18) (9)

En los casos de pacientes con cáncer de mama que desarrollaron hipotiroidismo luego de recibir radioterapia se justificaría porque un volumen pequeño de la glándula tiroidea queda expuesta alta dosis sería responsable de producir esta disfunción tiroidea.

## **CAPÍTULO III: Materiales y métodos**

### **3.1 Justificación**

El hipotiroidismo secundario a radioterapia es considerado uno de los causales de patología primaria de tiroides, que sin un diagnóstico y tratamiento oportuno aumentará el riesgo cardiovascular.

Existe un gran número de pacientes con hipotiroidismo subclínico que tienen muy poca sintomatología, pueden estas aparecer meses, o años después de la alteraciones bioquímicas, por lo que es de vital importancia su reconocimiento, y con ello la necesidad de iniciar tratamiento, con lo cual se evitaría la progresión a un hipotiroidismo franco, con lo que se podría mejorar la calidad de vida, y disminuir el riesgo cardiovascular de este grupo de pacientes.

Este estudio permitió establecer la relación entre la radioterapia y el desarrollo de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con cáncer.

### **3.2 Problema de investigación**

Se planteó el problema de investigación para determinar si la radioterapia o algún otro factor asociado incrementaron el riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico o subclínico en pacientes con neoplasias.

### **3.3 Objetivos de estudio**

### **Objetivo general**

Determinar la presencia de Hipotiroidismo Clínico y Subclínico en pacientes que recibieron radioterapia en SOLCA Núcleo Quito.

### **Objetivo específicos**

- ✓ Determinar qué porcentaje de pacientes desarrollan hipotiroidismo clínico y subclínico pos radioterapia.
  
- ✓ Relacionar el lugar, tipo de tumor, la dosis de radioterapia, ubicación de la irradiación con el desarrollo de hipotiroidismo clínico y subclínico.
  
- ✓ Establecer si existen otros factores identificables asociados al desarrollo de la hipofunción tiroidea.

### **3.4 Hipótesis**

El tratamiento con radioterapia, independientemente de la ubicación de la irradiación es un factor asociado para el desarrollo de Hipotiroidismo Clínico y Subclínico.

### **3.5 Metodología**

#### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio analítico, observacional, con recopilación retrospectiva de la información proveniente de las historias clínicas de pacientes que acudieron al hospital de SOLCA Quito para recibir tratamiento con Radioterapia.

### **3.6 Población**

La población estuvo constituida por pacientes que acudieron a Solca Quito para recibir radioterapia como parte de su tratamiento oncológico.

### **3.7 Muestra**

Para el cálculo del tamaño muestra, se consideró que la prevalencia de hipotiroidismo en la población general es de aproximadamente 10%, y la prevalencia de hipotiroidismo reportada por radioterapia en el cuello es del 30%, valor que se consideró para el cálculo muestral, con un intervalo de confianza del 95%, y un rango de estimación + - 5%.

$$(n= Z^2 \times p \times q / d^2)$$

Que incluye 400 pacientes.

La selección de la muestra fue retrospectiva a conveniencia por cuota.

La recolección de la muestra se realizó por medio de la revisión de las historias clínicas, de pacientes que recibieron radioterapia en SOLCA Quito.

El conjunto de los datos fueron registrados en el Anexo I.

### **3.8 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Criterios de inclusión**

Paciente con cáncer que recibieron como tratamiento radioterapia en SOLCA Quito, que sean mayores de 18 años.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo.
- Tumor de tiroides.
- Uso de Yodo terapia.
- Pacientes tiroidectomizados.
- Pacientes sin control de hormonas tiroideas en el tiempo requerido para el estudio.

### **3.9 Técnica de recolección de datos**

La recopilación de los datos se realizó a través de un formato diseñado por el investigador, el cual incluyeron datos de identificación del paciente, diagnóstico, determinación de los niveles séricos de tirotropina TSH y T4, tipo de tratamiento, dosis de radioterapia, ubicación de la irradiación.

El conjunto de los datos fueron registrados en el Anexo I.

### **3.10 Instrumento de recolección de la información**

Para recolectar la información necesaria para esta investigación se diseñó un formato que permitió agrupar la información y luego tabular los datos, para lo cual se utilizó el programa SPSS.

### 3.11 Matriz de variables

Tabla 1: Operalización de variables

Variable	Tipo	Concepto	Escala	Indicador	Categoría
Edad	Moderadora	Lapso de tiempo transcurrido desde el instante o periodo que se estima de la existencia de una persona	Número entero	Promedio , desviación estándar	Cuantitativa
Género	Moderadora	Hace referencia a los roles socialmente construidos, los comportamientos, actividades y atributos que una sociedad dada considera apropiados para hombres y las mujeres.	Femenino  Masculino	Proporción	Cualitativa
Etnia	Moderadora	Es un conjunto de personas que tienen en común rasgos culturales, como también idioma, religión, etc.	Mestiza Afroamericano Indígena	Proporción	Cualitativa
Procedencia	Moderadora	Lugar en el que vive habitualmente	Urbano  Rural	Proporción	Cualitativa
Hipotiroidismo clínico	Dependiente	Situación clínica producida por el déficit de hormonas tiroideas	TSH >10 mU/L  T4L < 0.93ng/dl	Promedio , desviación estándar	Cuantitativa
Hipotiroidismo Subclínico	Dependiente	Se caracteriza por concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH) con niveles de tiroxina normal.	TSH: 4,2 – 10 mU/L  T4L : 0.93 – 1.7 ng/dl	Promedio , desviación estándar	Cuantitativa
Tumor Malignos	Independiente	Son células que tienen la capacidad de crecer rápidamente, diseminarse a otros sitios u órganos produciendo metástasis	Carcinoma Sarcoma Glioma Leucemias Linfomas Teratomas	Proporción	Cualitativa
Dosis de irradiación	Independiente	La radioterapia es una técnica utilizada para tratar en cáncer desde hace ya más de un siglo. Es 'intensidad' con que la radiación es liberada al medio circundante, y se expresa en Grays liberada por cada hora (Gy/h).	De baja tasa: 2 Gy en cada hora  De mediana tasa: entre 2 - 12 Gy hora  Alta tasa: más de 12 Gy hora	Media y desvío estándar	Cuantitativa

Ubicación de la irradiación	Independiente	La ubicación de la irradiación	Cráneo Tórax Pelvis Extremidades	Proporción	Cualitativa
Presencia de comorbilidades	Independiente	Las diferentes patologías coexistentes en un paciente	ERC Diabetes mellitus E.cardiovasculares Obesidad Otras	Proporción	Cualitativa

Gy: Grays ERC: Enfermedad renal crónica  
Elaborado por: Mayra Palacios

### 3.12 Análisis estadístico

#### Análisis descriptivo

Para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, dependiente de si tienen distribución normal o no, se expresarán en media, mediana, desvío estándar o rango.

Las variables numéricas se expresaron en proporciones o tazas.

#### Análisis inferencial.

Para el análisis la variables con distribución normal se utilizó prueba t, y pruebas no paramétricas.

Para establecer el grado de asociación se utilizó RR u OR según el caso, y se intentó realizar una regresión logística para establecer los factores asociados a la presencia del evento de interés.

### **3.13 Aspectos Bioéticos**

El ser humano necesita y busca el bien espontáneamente, esta búsqueda de la verdad en medicina, está dirigida al servicio de las personas y cuando ellos necesitan, está subordinada al respeto por ellas.

En la realización de este trabajo se solicitó autorización por del comité de bioética de Solca Núcleo Quito, luego se recogió meticulosamente los datos, se llevó los registros de todo el trabajo realizado, luego interpretó los datos con realismo, sin manipular los datos para cumplir con nuestra hipótesis.

Los aspectos que se tuvo en cuenta son la confidencialidad, y el respeto por todos los principios básicos de la bioética.

### **3.14 Aspectos Administrativos**

#### Recursos humanos:

- Asesor metodológico 1
- Asesor especialista 1
- Investigador 1

#### Materiales y equipos:

- 1 Laptop ACER
- 1 Calculadora CASIO FX 570 MS
- 100 hojas Papel bond A4
- 1 correctores
- 1 resaltadores
- 4 lapiceros
- Internet
- Impresiones (Proyecto y desarrollo)
- 18 anillados
- 3 empastados
- 2 carpetas
-

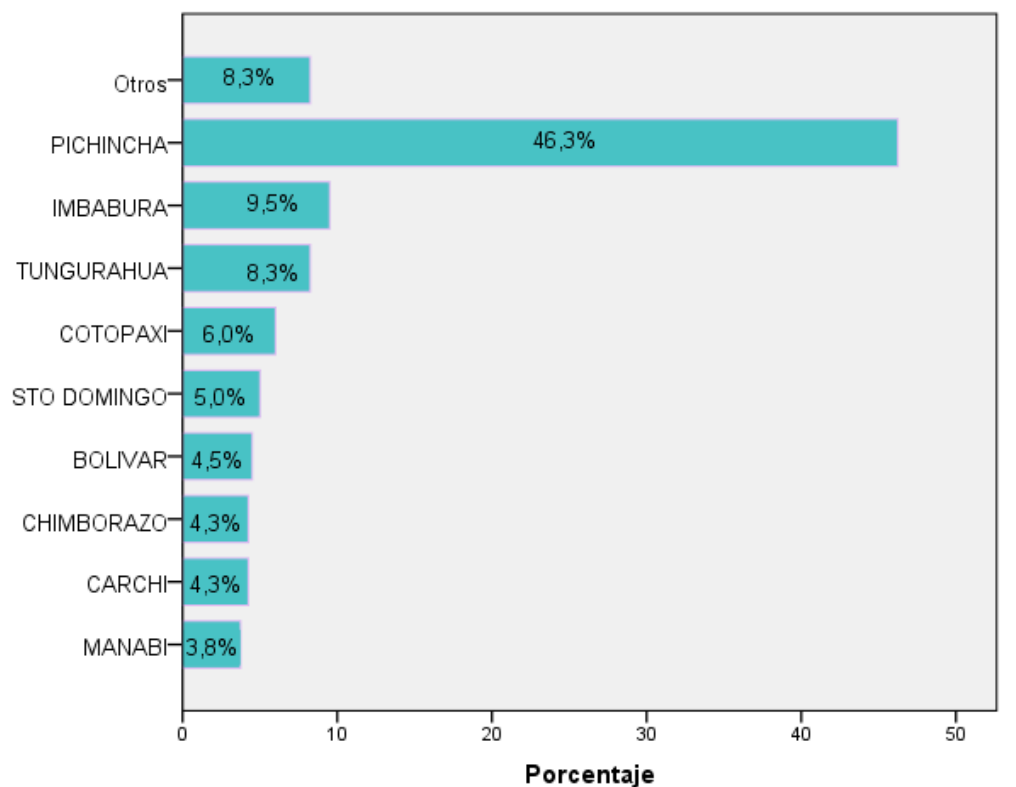
## CAPITULO IV: RESULTADOS

### 4.1. Descripción General

Se incluyeron para el estudio a 400 pacientes oncológicos, con un promedio de edad de  $59.9 \pm 13.8$  años, el 76.8% (n=307) fueron mujeres.

El lugar de procedencia más frecuente fue la provincia de Pichincha 46.3% (n=164), seguido de Imbabura 9,5% (n=28) y Tungurahua 8.3% (n=27), ver *Gráfico 1*.

*Gráfico 1. Distribución de frecuencia de la procedencia de los pacientes oncológicos incluidos en el estudio.*

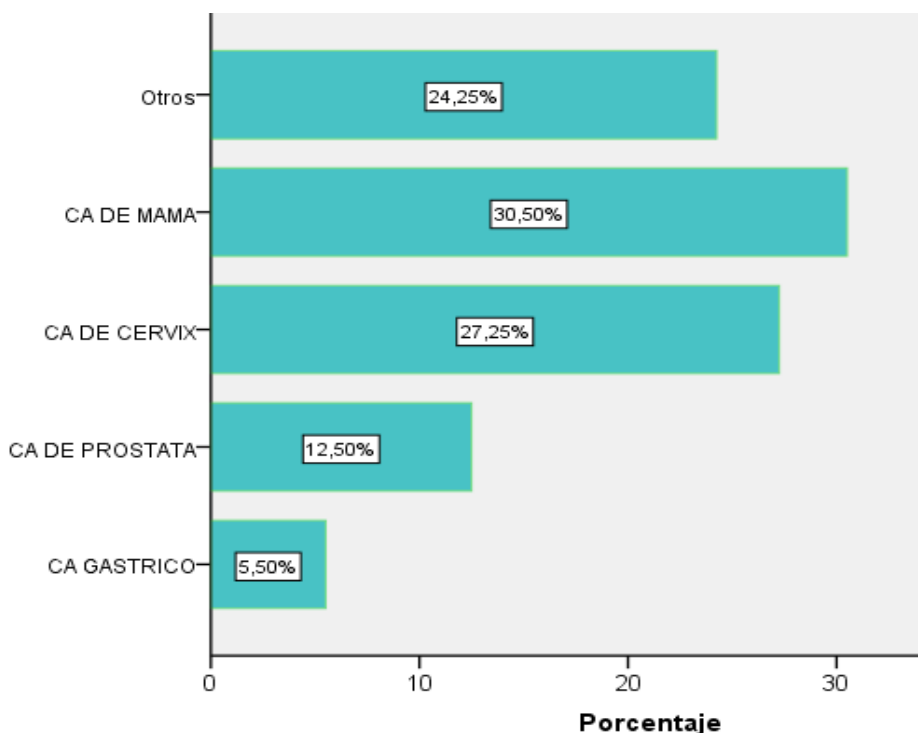


Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.1.1 Diagnóstico oncológico

El 93.3% (n=375) de los pacientes padecía de un tumor sólido. En todos los pacientes, el cáncer de mama fue el diagnóstico más frecuente 30.5% (n=122), seguido de Cáncer de cuello uterino con 27.3% (n=109), ver *Gráfico 2*.

Gráfico 2. Distribución de frecuencia del diagnóstico oncológico de los pacientes incluidos en el estudio.



Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.1.2 Tratamiento Oncológico

Para el estudio se incluyeron 200 pacientes que recibieron radioterapia y 200 pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia, la edad y el género de los grupos diferían significativamente, ver *Tabla 2*.

Tabla 2. Comparación de la edad y género entre pacientes oncológicos que recibieron radioterapia más quimioterapia y radioterapia únicamente.

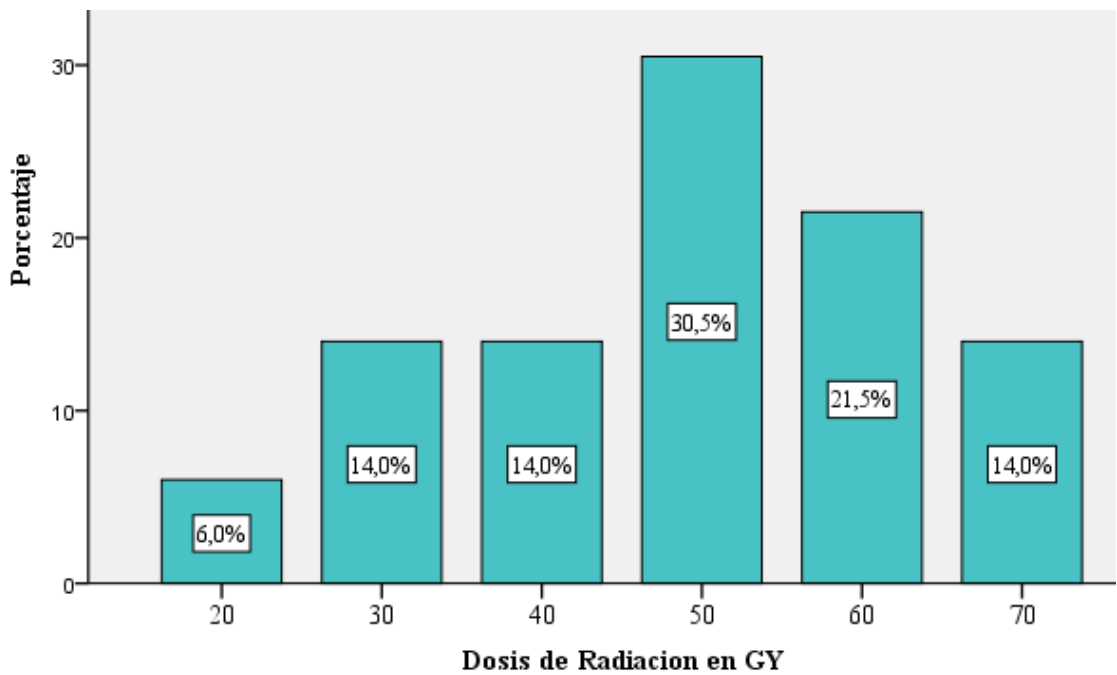
N=400	Radioterapia n=200	Radioterapia Quimioterapia n=200	+ Significancia
Edad	64.0±13.2	55.7±13.3	p=<0.001
Género	F: 67% (n=134)	F: 86% (n=173)	p=<0.001

Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

### 4.1.3 Dosis de radiación

Tanto en los pacientes que recibieron radioterapia sola y quimioterapia + radioterapia, el tratamiento con 60GY fue el más frecuente, ver *Gráfico3* y *Gráfico 4*.

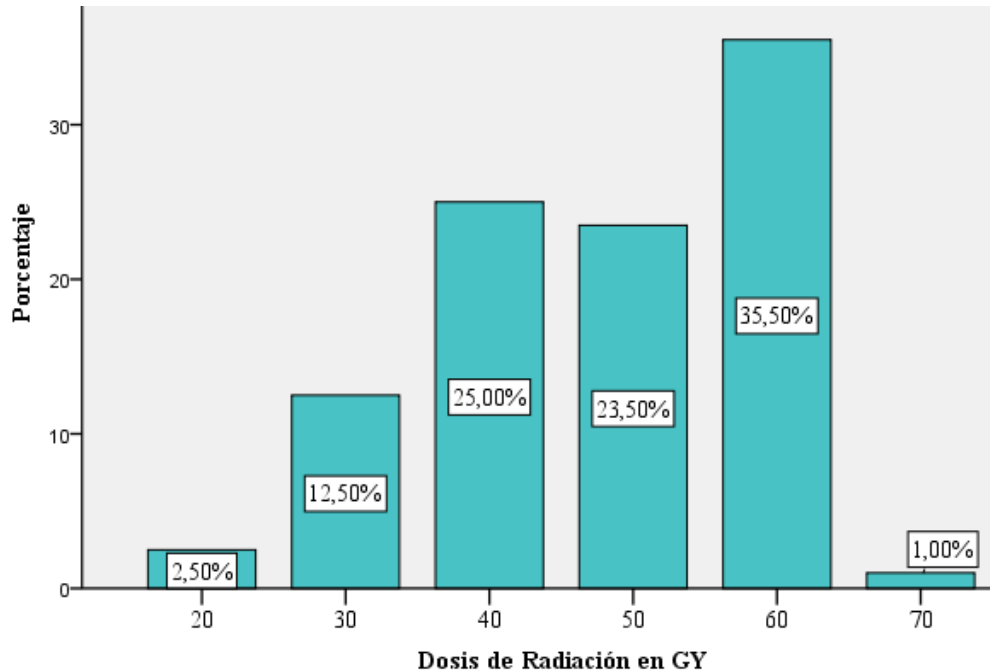
Gráfico 3. *Distribución de frecuencias de las dosis máximas empleadas en el tratamiento oncológico de pacientes que recibieron únicamente radioterapia.*



---

Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

Gráfico 4. Distribución de frecuencias de las dosis máximas empleadas en el tratamiento oncológico de pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia.



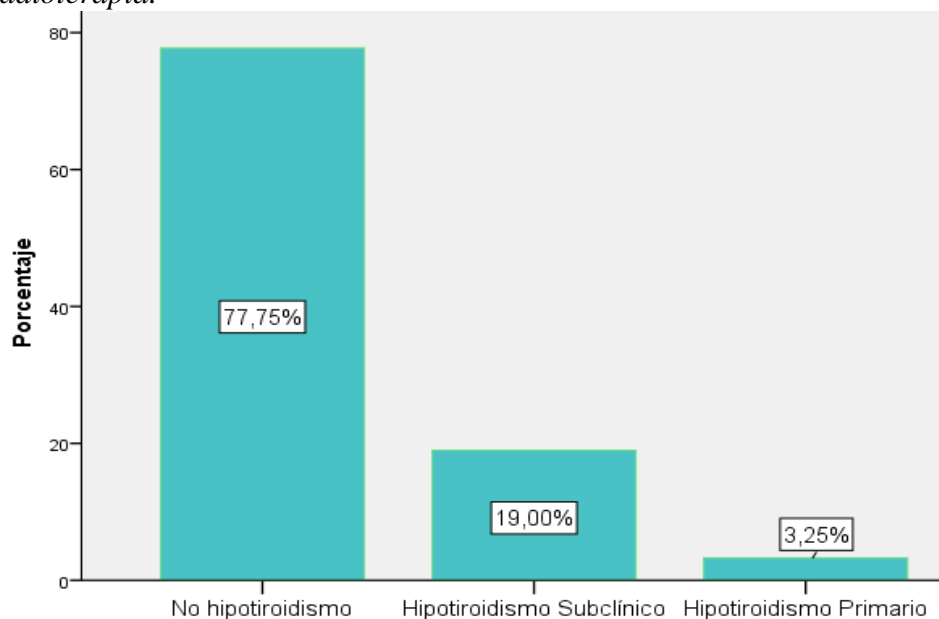
Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.2 Presencia de hipotiroidismo

El 22.3% (n=89) de los pacientes estudiados desarrollo hipotiroidismo luego de terminado su tratamiento con radioterapia; sola o combinada con quimioterapia. El promedio de edad de los hipotiroideos fue  $59.7 \pm 12.9$ , y las mujeres constituyeron el 73% (n=65).

De los pacientes con que desarrollaron Hipotiroidismo (n=89), la mayoría (n=76) tuvo hipotiroidismo subclínico, ver *Gráfico 5*.

Gráfico 5. Incidencia de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia.



Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

Al comparar la presencia de hipotiroidismo según la edad y género, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, ver Tabla 3.

Tabla 3. Comparación de la edad y género según la presencia de hipotiroidismo.

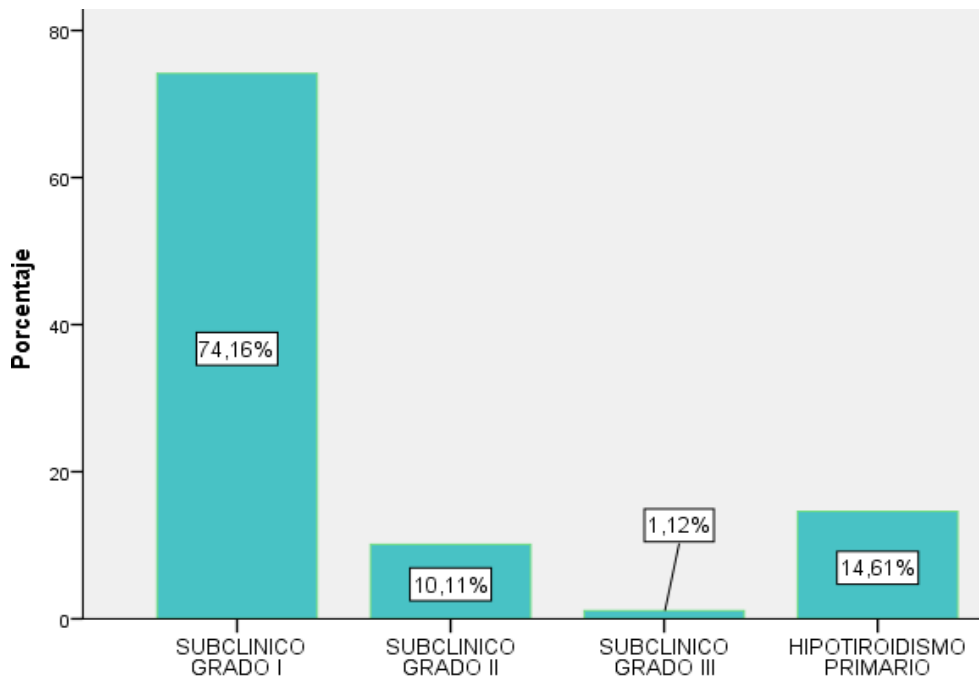
	Hipotiroidismo n=89	No Hipotiroidismo n=311	Test Estadístico
Edad	59.1±12.9	60.0±14.1	t(398,-0.47) =0.61
Genero	F: 73% (n=65)	F: 77.8% (n=242)	X <sup>2</sup> (1,0.88) p=0.34

F: Femenino.  
Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.2.1 Tipos de hipotiroidismo

El hipotiroidismo subclínico tipo I fue el más frecuente con 74.16 % (n=65), seguido del hipotiroidismo primario 14.6% (n=13), ver *Gráfico 6*.

Gráfico 6. Tipos de Hipotiroidismo encontrados en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con radioterapia.



Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

Al comparar la edad y género según la presencia de hipotiroidismo subclínico o primario, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, ver Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de la edad y género según la presencia de hipotiroidismo.

N=89	Hipot. Subclínico n=76	Hipot. Primario n=13	Test Estadístico
Edad	59.07±13.19	59.54±11.58	t (gl 87,-0.89) p=0.9
Género	F: 75% (n=57)	F: 61% (n=8)	X <sup>2</sup> (1,1.01) p=0.32

Hipot.: Hipotiroidismo, F: Femenino gl:grados libertad, t: t student, X<sup>2</sup>:chi cuadrado Fisher  
Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

Cuando se comparó la edad de los pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico I y II, no se encontraron diferencias significativas, ver *Tabla 5*. La edad del única paciente con Hipotiroidismo subclínico III fue de 53 años.

Tabla 5. *Comparación de la edad y género según la presencia de hipotiroidismo.*

N=75	Hipot. Subclínico I n=66	Hipot. subclínico II n=9	Test Estadístico
Edad	59.07±13.19	59.54±11.58	t (gl 73,-0.01) p=0.98

Hipot.: Hipotiroidismo, gl:grados libertad, t: t student.

Fuente: Datos estadísticos del estudio

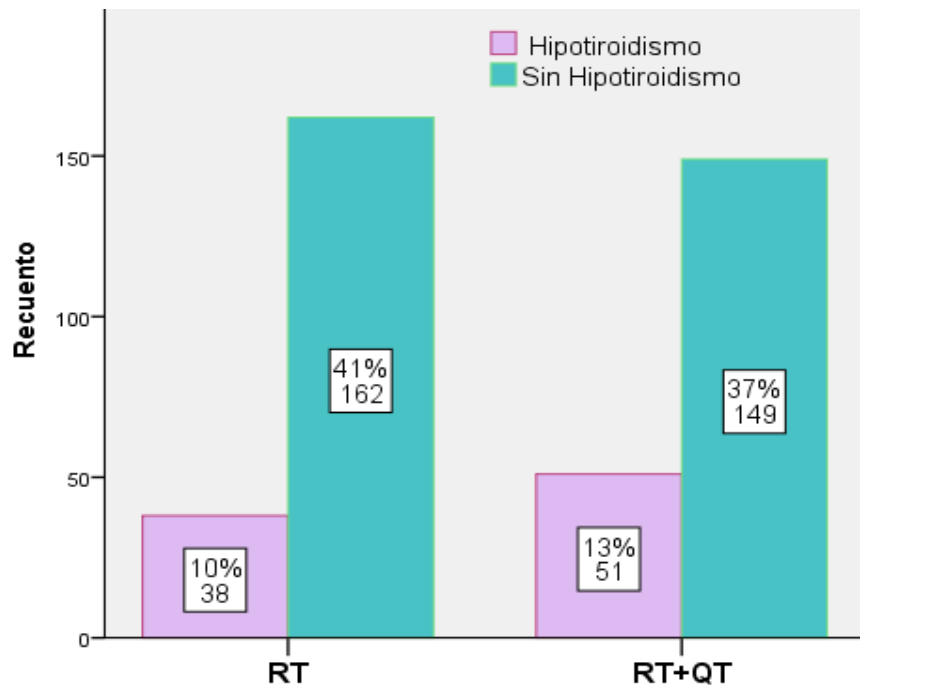
Elaborado por: Mayra Palacios

### 4.3. Variables asociadas al hipotiroidismo

#### 4.3.1. Tipo de tratamiento e hipotiroidismo

Al comparar las presencia de hipotiroidismo según el tipo de tratamiento radioterapia versus radioterapia + quimioterapia no se encontró diferencia estadísticamente significativa,  $\chi^2(1,2.44)p=0.11$ , ver *Gráfico 7*

Gráfico 7. Presencia de hipotiroidismo según el tipo de tratamiento radioterapia o radioterapia y quimioterapia.

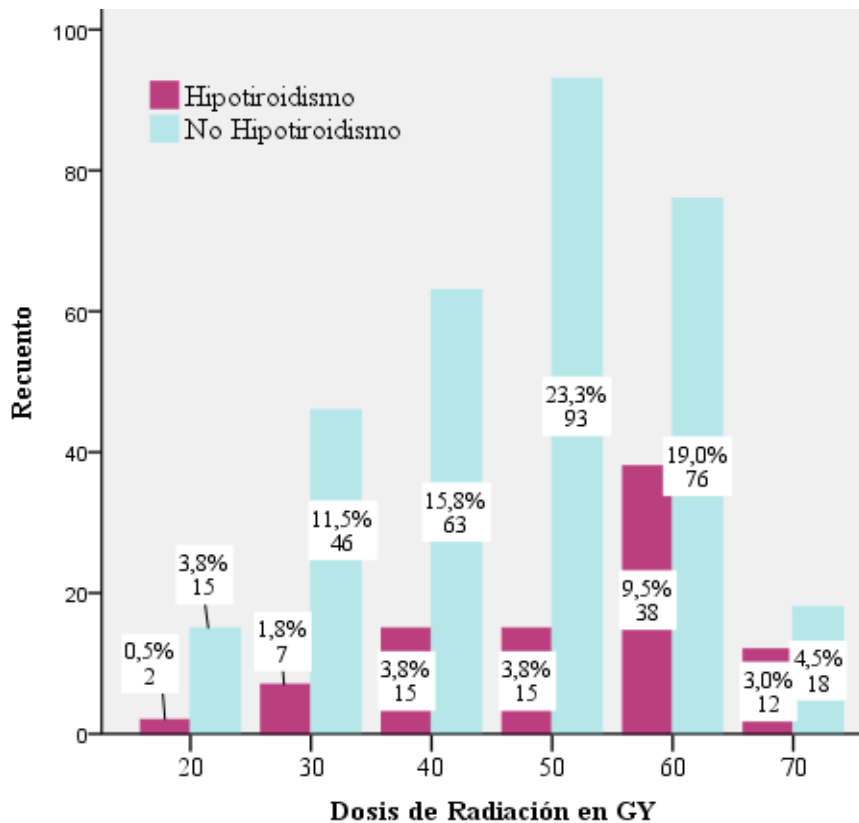


Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.3.2 Dosis de radiación e hipotiroidismo

Cuando se comparó la dosis de tratamiento con radioterapia y el desarrollo de hipotiroidismo, se encontró una diferencias estadísticamente significativa  $X^2(gl5, 21.92) p=0.001$ . A medida que incrementa la dosis de radiación, incrementa la frecuencia de hipotiroidismo; proporcionalmente la presencia de hipotiroidismo es significativamente mayor en la dosis altas comparado con las dosis bajas de radiación.

Gráfico 8. Dosis de Radiación en GY y desarrollo de Hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron RT o RT+QT.



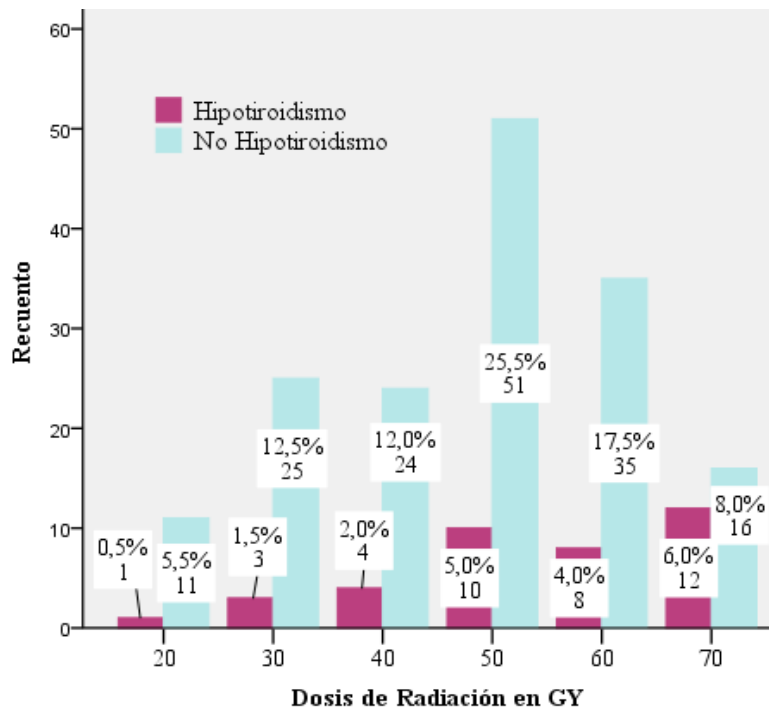
RT: Radioterapia, RT+QT: Radioterapia más Quimioterapia. GY: Gray  
 Fuente: Datos estadísticos del estudio  
 Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.3.2. Dosis de radiación, hipotiroidismo y tipo de tratamiento

Al comparar por separado, la presencia de hipotiroidismo y dosis de radiación según si recibió tratamiento con radioterapia sola o radioterapia más quimioterapia, se encontraron diferencias significativas.

Proporcionalmente los pacientes que reciben tratamiento con radioterapia sola, a mayor dosis, tienen más hipotiroidismo a dosis medias,  $X^2(gl\ 5, 13.16) p=0.02$ , ver Gráfico 9.

Gráfico 9. Dosis de radiación en GY y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con radioterapia (sin quimioterapia).

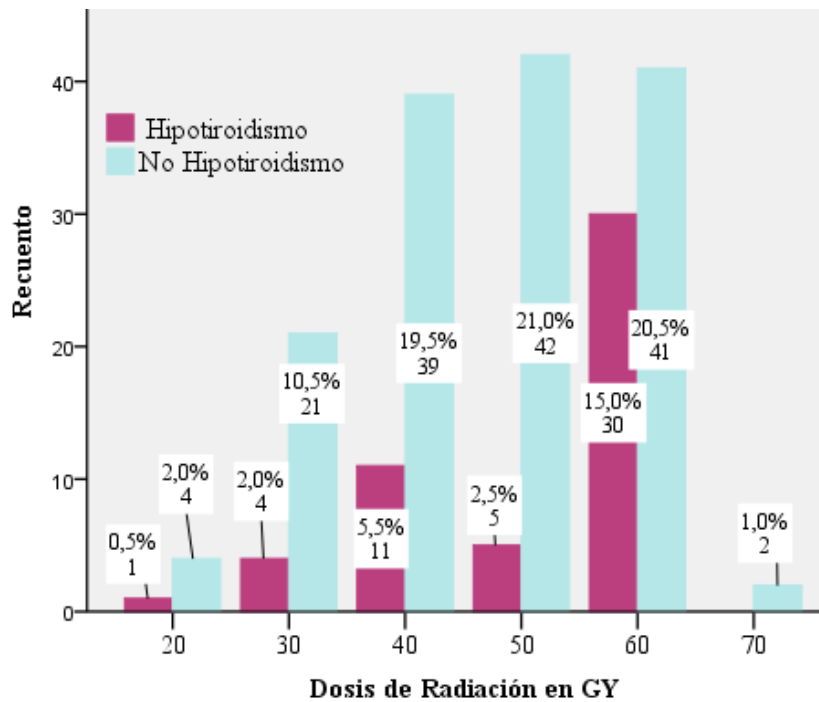


RT: Radioterapia, GY: Gray  
Elaborado por: Mayra Palacios

Fuente: Datos estadísticos del estudio

Proporcionalmente los pacientes que reciben tratamiento con radioterapia y quimioterapia, tienen más hipotiroidismo a dosis altas,  $X^2(gl\ 5, 18.22) p=0.003$ , ver Gráfico 10.

Gráfico 10. Dosis de radiación en GY y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con radioterapia más quimioterapia.



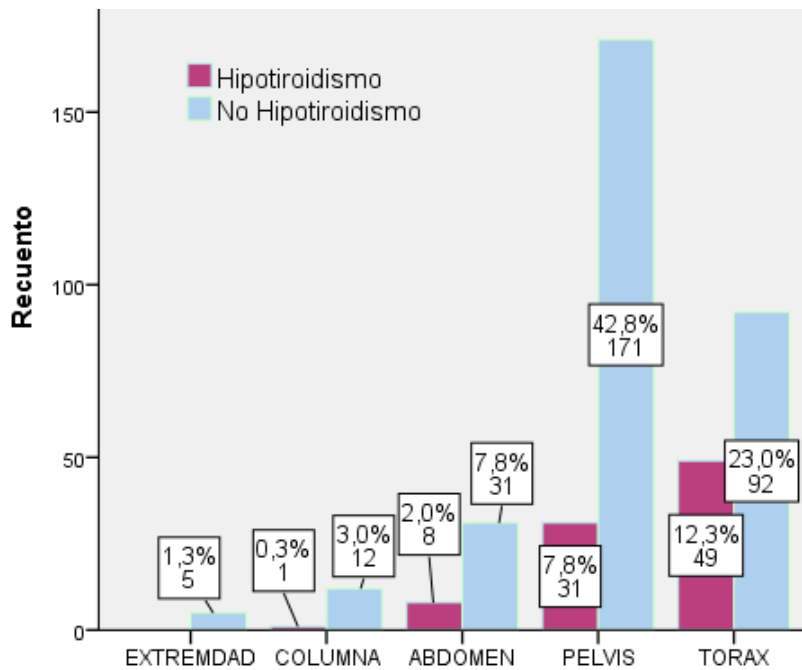
GY: Gray  
 Fuente: Datos estadísticos del estudio  
 Elaborado por: Mayra Palacios

### 4.3.3 Sitio de la irradiación e hipotiroidismo

Cuando se evaluó el lugar de tratamiento con radioterapia y el desarrollo de hipotiroidismo, se encontró una diferencias estadísticamente significativa  $X^2(4,21.39)$   $p=0.001$ .

Los pacientes que recibieron radioterapia en extremidades no desarrollaron hipotiroidismo, ver *Gráfico 11*.

Gráfico 11. Sitio de tratamiento con radiación y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia o radioterapia + quimioterapia.



RT: Radioterapia, RT+QT: Radioterapia más Quimioterapia.

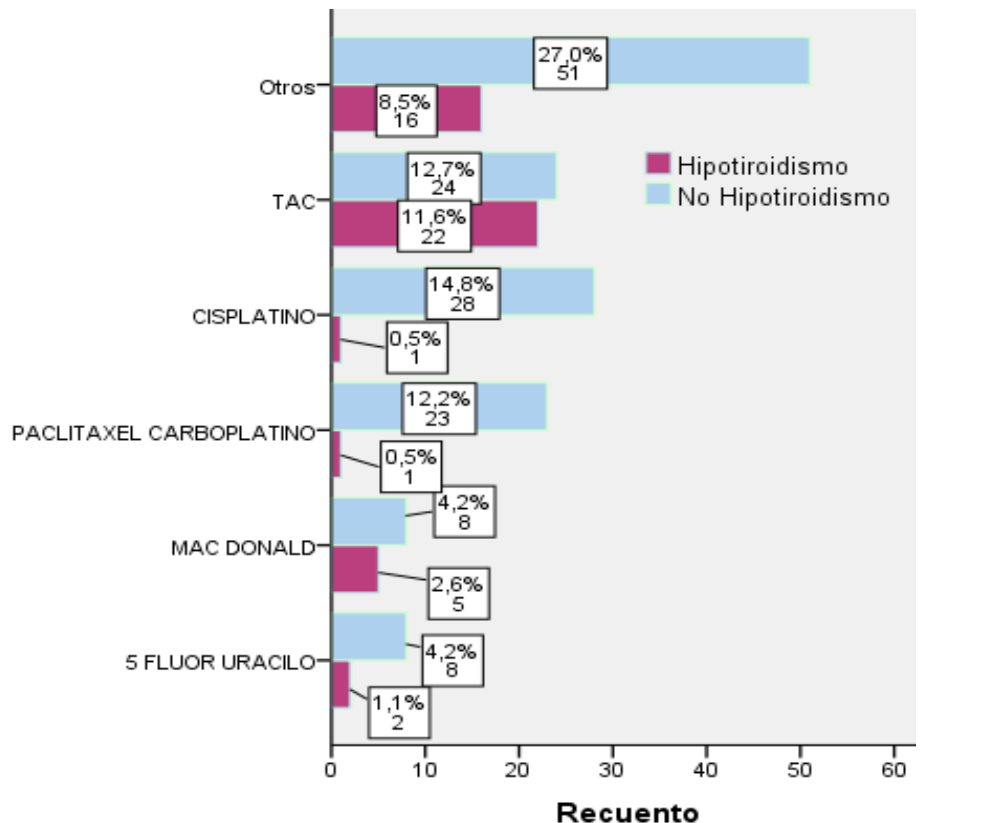
Fuente: Datos estadísticos del estudio

Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.3.4 Tipo de quimioterapia e hipotiroidismo.

Dentro de los pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia en su tratamiento, proporcionalmente el esquema TAC (Doxetacel, Adriamicina, Ciclofosfamida ) fue el que presentó mayor frecuencia de hipotiroidismo, ver *Gráfico 12*.

Gráfico 12. Tipo de quimioterapia (+RT) y desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos.



RT: Radioterapia, RT+QT: Radioterapia más Quimioterapia.

Fuente: Datos estadísticos del estudio

Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.3.5 Tipo de hipotiroidismo y dosis de radiación

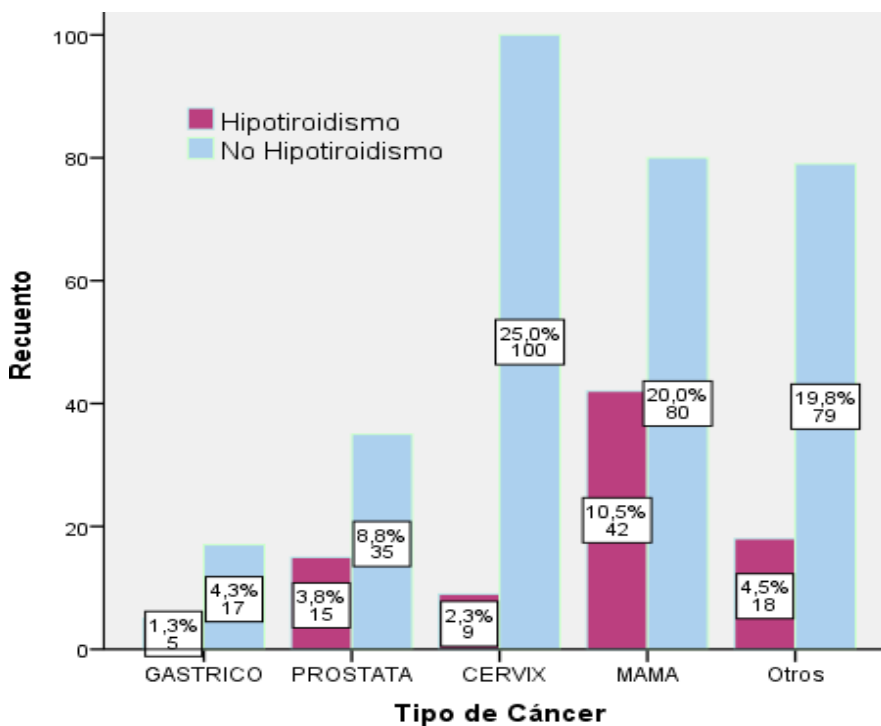
Al comparar las la dosis de radiación y los tipos de hipotiroidismo, no se encontraron diferencias significativas,  $X^2(24, 15.6) p=0.9$ .

#### 4.3.6 Tipo de cáncer y tipo de hipotiroidismo

Al comparar el tipo de cáncer y la presencia de hipotiroidismo, se encontró una diferencia significativa,  $X^2(27, 47.6) p=0.001$ , ver Gráfico 13.

Proporcionalmente las pacientes con cáncer de mama tienen significativamente mayor presencia de hipotiroidismo.

Gráfico 13. *Tipos de cáncer y el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes oncológicos.*



Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.3.7 Otras variables asociadas al hipotiroidismo

Al analizar otras variables clínicas asociadas a la presencia de hipotiroidismo, no se encontró una asociación significativa, ver *Tabla 6*.

Tabla 6. *Evaluación de otras variables clínicas asociadas al hipotiroidismo en pacientes oncológicos que recibieron radioterapia.*

N=400	Hipotiroidismo n=89	No hipotiroidismo n=311	Significancia
DMT 2	n=6	n=21	X <sup>2</sup> (gl1,0.00)p=0.99
HTA	n=22	n=75	X <sup>2</sup> (gl1,0.90)p=0.88
IRC	n=3	n=5	X <sup>2</sup> (gl1,0.35)p=0.38
DLP	n=4	n=10	X <sup>2</sup> (gl1,0.61)p=0.66

DMT: Diabetes, HTA: Hipertensión Arterial, IRC: Insuficiencia Renal crónica,  
DLP: dislipidemia gl:grados libertad, x<sup>2</sup>: chi cuadrado.  
Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

#### 4.3.8 Tiempo de Aparición Hipotiroidismo.

El tiempo de aparición del hipotiroidismo en meses tuvo una distribución normal. En promedio el diagnóstico se realizó a los 3.16±1.56 meses de seguimiento, con un rango entre menos de un mes y siete meses.

Tabla 7. *Comparación del tiempo de diagnóstico de Hipotiroidismo según el tipo de Tratamiento.*

N=85	Radioterapia n=38	Quimioterapia+Radioterapia n=47	t-student muestras independientes.
Tiempo al diagnóstico de Hipotiroidismo (meses)	3.16±1.46	3.17±1.65	p=0.82

Fuente: Datos estadísticos del estudio  
Elaborado por: Mayra Palacios

Cuando se comparó el tiempo de diagnóstico de hipotiroidismo, según si éste fue Primario o subclínico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Tabla 8. *Comparación del tiempo de diagnóstico de Hipotiroidismo según el tipo de Hipotiroidismo.*

N=85	Hip. Primario n=11	Hip. Subclínico n=73	t-student muestras independientes.
Tiempo al Diagnostico en meses	3.27±1.74	3.16±1.55	p=0.63

Fuente: Datos estadísticos del estudio

Elaborado por: Mayra Palacios

Cuatro pacientes fueron excluidos por no tener fecha exacta de diagnóstico

## **CAPÍTULO V: Discusión**

El hipotiroidismo es una patología endocrina frecuente en la población adulta ligada a un déficit hormonal, que afecta la calidad de vida de los pacientes.

Al ser el hipotiroidismo una complicación tardía frecuente de la radioterapia la National Comprehensive Cancer Network recomienda realizar pruebas de función tiroidea cada 6 – 12 meses luego de concluir el tratamiento con radioterapia. (35) No obstante el hipotiroidismo ha sido subestimado, y no se solicitan pruebas de función tiroidea antes y luego de concluir el tratamiento con radioterapia.

Este estudio se realizó en un Centro Oncológico de la ciudad de Quito, en la que se incluyó a 400 pacientes oncológicos, de diversas partes del país, mayores de 18 años, que recibieron como parte del tratamiento radioterapia, evidenciando que existen factores asociados a la radioterapia que influyen en el desarrollo de hipotiroidismo.

Según la literatura del 15– 48 % de pacientes desarrollan hipotiroidismo después del tratamiento con radioterapia. Liening et al, reporta una incidencia de 26%. Mercado et al, Kaplan et al, reporta una incidencia de hipotiroidismo de 48% y 67% respectivamente. (41) Datos que son superiores a 22.3% de incidencia que se encontró en nuestro estudio. Esto se puede atribuir a que el seguimiento fue de 5 – 8 años en los otros estudios. La incidencia del

hipotiroidismo se incrementa con el transcurso del tiempo, además la incidencia en este grupo de pacientes es superior que en la población normal. (41)

Turner informa que en su estudio la incidencia de hipotiroidismo subclínico fue del 23,8%, y 14,3% fue hipotiroidismo clínico. Mikan en el 2008 reportó una incidencia del 36% de hipotiroidismo subclínico y 10% de hipotiroidismo clínico. Datos que son superiores a los encontrados en nuestro estudio, ya que fue de 19% fue hipotiroidismo subclínico y el 3.25% clínico. Esta variación de datos se puede atribuir a que el seguimiento en los otros estudios fue mayor.

Un estudio que se realizó J. Ferrer et al, reportó que el género femenino tiene mayor probabilidad de desarrollar hipotiroidismo, la incidencia fue mayor en el género femenino con un 66,6% y en el género masculino fue del 25.8%. (8) En nuestro estudio también fue más frecuente en el género femenino con un 73% y en el género masculino 27 %, lo que se correlaciona con los hallazgos de otros estudios que muestra una mayor prevalencia en el género femenino.

La edad promedio en la que se presentó el hipotiroidismo en el estudio realizado en 2012 en Solca Loja fue entre los 41 – 60 años. (1) En nuestro estudio la edad promedio en la que se presentó el hipotiroidismo fue 46 - 72 años, evidenciando que es más frecuente en pacientes adultos mayores.

El hipotiroidismo subclínico fue el predominante en el presente estudio, donde el 74% presentó valores de TSH menores a 10 mU/L, lo que coincide con

varios estudios, como el realizado en Canarias (2000) donde se reportó que el 75% de casos presentaron TSH < 10 mU/L, y el estudio que se realizó en SOLCA Loja fue el 99%. (1) (24) La tasa de progresión de hipotiroidismo subclínico a clínico se estima que es de 2.5% por año. (9) El valor de la TSH es el predictor de progresión del hipotiroidismo subclínico a un hipotiroidismo franco, esto se ve reflejado cuando los niveles son superiores a 10 mU/L. (26)

La radioterapia induce un daño micro vascular y macro vascular a nivel de la tiroides, produciendo hipoxemia tisular, lo que conduce a una hipofunción de la misma. La disfunción tiroidea es un efecto tardío conocido después de la radioterapia a nivel de la región del cuello en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Estudios como el realizado por J. Ferrer, en la que evidenció que la incidencia de hipotiroidismo como consecuencia del tratamiento con radioterapia a nivel de cuello fue del 28,9%, de los cuales 20.9 % fue hipotiroidismo subclínico y 8.7% desarrollo hipotiroidismo clínico. (8) En un estudio realizado en Japón entre 2007 – 2010, en pacientes que recibieron radioterapia en el cuello encontraron que la incidencia de hipotiroidismo primario a los 2 años de finalizar el tratamiento fue 36,4%, siendo menor en pacientes que recibieron dosis inferiores a 30 Gy. El tiempo promedio al que desarrollaron hipotiroidismo fue a los 21 meses. (42)

Teniendo en cuenta que la radioterapia puede afectar a la glándula tiroides a través de efectos directos sobre la células del parénquima e indirectamente a través de sistema vascular. No existen muchos estudios sobre la influencia de la radioterapia aplicada en un sitio distinto al cuello y el desarrollo de hipotiroidismo.

Existen pocos estudios sobre como la radioterapia induce hipotiroidismo en pacientes con cáncer de mama: En nuestro estudio observamos que el 12.3% de pacientes, luego de recibir radioterapia a nivel del tórax desarrollaron hipotiroidismo, datos que son similares al 14% reportado por Smith en pacientes con cáncer de mama. (43) Son inferiores al 21% encontrado por Arkurek de los cuales el 7% fue hipotiroidismo subclínico y el 14% fue hipotiroidismo clínico. (44) Sin embargo se encontraría dentro del rango que reporta la literatura.

En relación a la dosis de irradiación y el desarrollo de hipotiroidismo se ha visto que con dosis bajas como 25 Gy ya se observan cambios histológicos a nivel de la glándula tiroides como a nivel de células foliculares y un daño a nivel vascular. (45) Bhandare describe que con dosis superiores a 45 Gy se incrementa de manera significativa la incidencia de hipotiroidismo. (9) Es así que en nuestro estudio más del 50% de pacientes que recibieron dosis >60 Gy, desarrollaron hipotiroidismo. Mientras mayor sea la dosis de radiación, mayor es el riesgo para desarrollar hipotiroidismo.

La quimioterapia aparentemente sensibiliza a la glándula tiroides a la radiación, lo que produciría un incremento en la incidencia de hipotiroidismo. Pero en varios estudios como el de Weisler, Berry, Sinar observaron que no existe un incremento de la incidencia de hipotiroidismo, cuando se asocia radioterapia con quimioterapia. Lo que fue confirmado en nuestro estudio, ya que el 10% de pacientes que recibieron radioterapia sola desarrollo hipotiroidismo; y el 13% recibió radioterapia asociada a quimioterapia desarrollo hipotiroidismo. (41).

Desde hace varios años ya se reportó en la población general la asociación entre hipotiroidismo y la diabetes mellitus. En un estudio realizado en nuestro país en el 2013 por Vázquez reportó que la prevalencia del hipotiroidismo en pacientes diabéticos fue del 27,9%, algo superior al reportado por Palma et al, Singh et al, los cuales reportaron una prevalencia de 12% y 15%. En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa entre diabetes e hipotiroidismo, ya que solo se presentó en un 6% de pacientes con hipotiroidismo.

Un estudio realizado por Vaca Cevallos indica que el 67% de pacientes con hipotiroidismo presentan dislipidemia, el 36% hipertensión arterial. (46) En nuestro estudio no se encontró relación significativa entre estas patologías y el hipotiroidismo. Sin embargo no podemos negar que todas ellas son factores de riesgo cardiovascular.

A pesar de que se han realizado varios estudios sobre la relación entre la radiación y el desarrollo de hipotiroidismo clínico y subclínico. Las pruebas de función tiroidea no están incluidos en los protocolos de seguimiento de pacientes con cáncer.

Por lo que resulta imperioso que se soliciten pruebas de función tiroidea antes de iniciar algún tipo de tratamiento como la radioterapia, y detectar de forma oportuna los casos de hipotiroidismo en pacientes oncológicos con lo que se reducirá la morbilidad por causas cardiovascular.

## **VI: Conclusiones**

El estudio realizado en Solca Núcleo Quito permitió determinar que:

- La hipótesis del estudio se cumplió, pues se comprobó que la radioterapia es un factor de riesgo para el desarrollo del hipotiroidismo.
- La prevalencia del hipotiroidismo fue del 22.3%, de estos el 19% fue hipotiroidismo subclínico y el 3.25% fue hipotiroidismo clínico.
- Los tumores sólidos fueron los que más desarrollaron hipotiroidismo clínico y subclínico.
- A medida que se incrementa la dosis de radiación se incrementa la frecuencia de hipotiroidismo.
- El sitio de radiación está asociado a un mayor desarrollo de hipotiroidismo, siendo más de la mitad de pacientes que recibieron radiación en el tórax desarrollaron hipotiroidismo.
- El estudio no logro determinar la asociación entre Diabetes, Hipertensión, Insuficiencia renal, dislipidemia y el desarrollo de hipotiroidismo.
- En promedio el diagnóstico se realizó a los 3.16 meses de seguimiento.

## **CAPÍTULO VII: Recomendaciones**

- En los pacientes que van a recibir radioterapia independientemente de la ubicación de la irradiación, se sugiere solicitar TSH y T4 antes y al concluir el tratamiento.
- A los pacientes con hipotiroidismo subclínico se deberá hacer un seguimiento según las normas establecidas, solicitando TSH y cada 3, 6 – 12 meses, por el riesgo de desarrollar un hipotiroidismo franco.
- Se recomienda realizar estudios para establecer la prevalencia del hipotiroidismo subclínico en otros grupos poblacionales.
- Si se decide iniciar tratamiento, al paciente con hipotiroidismo subclínico, este deberá ser individualizado.
- El objetivo del tratamiento será mantener niveles de TSH entre 0.5 – 4.5mU/L.
- En el adulto mayor sin cardiopatía se deberá iniciar el tratamiento con levotiroxina con una dosis de 12.5 mcg/día e incrementar en forma gradual cada 4 semanas.
- En los pacientes adultos mayores que estén recibiendo tratamiento con levotiroxina se deberá hacer controles frecuentes de niveles de hormonas tiroideas, para evitar complicaciones cardiovasculares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gabriela GPM. Repositorio Universidad Nacional de Loja. [Online].; 2012 [cited 2015 10 24. Available from: [dspace.unl.edu.ec](http://dspace.unl.edu.ec).
2. Larry J AP. Principios de Medicina Interna de Harrison Longo D FAKDHSLJLJ, editor. Canada: MC GRAW HILL; 2012.
3. OMS. Epidemiología del hipotiroidismo a nivel mundial. [Online].; 2009 [cited 2015 12 20. Available from: [www.OMS.com/2009](http://www.OMS.com/2009).
4. Medrana Maria Elena SPTLRRGRSA. Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Primario en Adultos. Red. Med. Inst Mex Seguro Soc. 2012; 50(1): p. 71- 80.
5. Jeffrey R Garber RHCHGJVHK. Guia de practica clínica para el adulto con hipotioidismo. Endocrinología práctica. 2012 noviembre- diciembre; 18(12): p. 998 -1019.
6. Montero A HAMRSSCSCJe. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Oncología. 2005 marzo; 28(3).
7. Rodríguez MAHAMRSSCJ. Control de sintomas crónicos, efectos secundarios del tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Oncologia. 2005 Marzo; 28(3): p. 147-156.
8. Ferrer JC MMAJZEBJHA. Hipotiroidismo primario postradioterapia en pacientes con cancer de cabeza y cuello. Endocrinología y Nutrición. 2005 octubre; 52(08).
9. Miller MCA. Hypothyroidism in postradiation hear and neck cancer patients; incidence, complications, and management. In Wilson K, editor. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.; 2009. p. 111 - 115.
10. Duglas R. Upto date. [Online].; 2014 [cited 2016 Marzo 20. . Available from: [www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adult](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adult).
11. Minsal. Encuesta nacional de Salud en Chile. Resumen ejecutivo. . Chile: Ministerio de Salud; 2009 - 2010.
12. Briceño CA. Hipotiroidismo Subclínico. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2013; 608.
13. Velez RWBRRM. Fundamentos de Medicina Interna , . Endocrinología Medellín: Cib; 2004.
14. Nación JR. Manual de diagnóstico y tratamiento de . hipotiroidismo. primera edición ed. Lima , Perú: Merck Senoro Peru; 2014.
15. Santillana Sonia MMTL. Guia de Practica Clínica :Diagnostico y . Tratamiento de Hipotiroidismo Primario en Adultos Salud CNdETes, editor. Mexico: Cenetec; 2009.
16. Asociación Colombiana de Endocrinología. Consenso colombiano . para el diagnóstico y manejo de enfermedades Tiroideas. In ; 2015;

- Bogota. p. 159 - 174.
- 17 Vinay Kumar AKANF. Robbins Cotran , Patología estructural y . funcional Edise SL, editor. Madrin: Elsevier; 2005.
  - 18 Mariane F. Radiation-induced hypothyroidism after treatment of . head and neck cancer. Dan Med. J. 2016 marzo; 63(3).
  - 19 Mackenzie Deary TB. TSH - Clinical Aspects of its Use in . Determining Thyroid Disease in the Elderly. How Does it Impact the Practice of Medicine in Aging? [Online].; 2012 [cited 2016 05 25. Available from:  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712768/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712768/).
  - 20 López Rubio Maria Antonia TPRJFMSJBP. Hipotiroidismo . Subclínico y Riesgo Cardiovascular. Nutrición Hospitalaria. 2015 Noviembre; 31(5): p. 2095- 2102.
  - 21 Gomez Melendez RRSVSA. Hipotiroidismo. Medicina Interna . Mexico. 2010 Septiembre \_ octubre ; 26(5).
  - 22 Pearce. BVSHS. Manejo de Hipotiroidismo en el adulto. Intra Med. . 2008 Diciembre 03.
  - 23 Diez.JJ. Hipotiroidismo Subclínico. Endocrinología y Nutrición. . 2005 mayo 5; 52(05).
  - 24 Canaris Gray MNMGRC. The colorado thyroid disease prevalence . study. Arch Intern Med. 2000 february 28; 160(4).
  - 25 Pearce S. BGD, MF, RPP, SR, JL. Management of subclinical . hypothyroidism. In Guideline European Thyroid Journal. Europa: Karger, A, G; 2013. p. 215 - 229.
  - 26 Mariscal Hidalgo Ana Isabel LJVT. Hipotiroidismo Subclínico en . una muestra oportunista de la población de Castilla y León. Gaceta Sanitaria. 2014 DICIEMBRE; 29(2): p. 105-111.
  - 27 Rodríguez SB. Medicina basada en evidencia , Hipotiroidismo . subclínico: consenso o controversia. [Online].; 2008 [cited 2016 03 20. Available from:  
[www.meiga.info/mbe/HipotiroidismoSubclinico.asp](http://www.meiga.info/mbe/HipotiroidismoSubclinico.asp).
  - 28 Claudio L. Enfermedad Tiroidea Subclínica;revisión y enfoque . clínico. Rev. Med. Clin. Condes. 2013 Jul; 24(5).
  - 29 Corrales Hernandez Juan José PNACB, GJCPALT. Guia Clinica del . Diagnóstico y tratamiento de la disfunción Tiroidea Subclínica. Endocrinología y Nutrición. 2007 Enero; 54(1).
  - 30 C.Pedreira FRA. Disfuncion Tiroidea Subclínica en el anciano. . Semergen. 2003 diciembre; 29(11).
  - 31 Ministerio de Salud de Chile. Hipotiroidismo en personas de 15 . años y mas. Guia. Chile: Subsecretaria de Salud Publica, División de prevención y control de enfermedades; 2013.
  - 32 Perez B. Principles and practice of radiation Oncology. Sixth . edition ed. Edward Halperin DWCP, LB, editor. Philadelphia:

- Wolters Kluwer/ Lippincott Williams; 2013.
- 33 Hall Eric J AJG. Radiobiology for the radiologist. 7th ed.  
. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott William; 2012.
- 34 DW M. UPTA DATE. [Online].; 2015 [cited 2015 OCTUBRE 18].  
.
- 35 American Society for radiation Oncology. American Society for  
. radiation Oncology. [Online].; 2015 [cited 2016 02. Available from:  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003027-p>.
- 36 Small Williamur GEW. Radiation Toxicity United States: Sringer;  
. 2006.
- 37 Mahuad Carolina VAAFCCCJZMGG. Efectos adversos a largo  
. plazo sobre el sistema endocrino vinculados al tratamiento del  
cáncer. Hematología. 2015 Abril; 19(1): p. 35 - 53.
- 38 Nirmala Srikantia KSR, MGJRSBAPAGR. How common is  
. hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and  
neck cancer patients. Indian Journal of medical and paediatric  
Oncology. 2011 Julio; 32(3).
- 39 Munyo Estefan Andres LMCRPJAR, SL. Alteración de la Función  
. Tiroidea en los pacientes en los que se realizó radioterapia  
cervical. Acta de Otorrinolaringológica Española. 2009 Agosto;  
60(04): p. 268-271.
- 40 Mi Young Kim TYHGW. Dose Volumetric parameters for predicting  
. Hypothyroidism after radiotherapy for head and neck cancer.  
Japanese Journal of Clinical Oncology. 2013 Julio; 44(4).
- 41 Mercado Gina ADSJSMLMLP. Hypothyroidism. A frequent event  
. after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for  
patients with head and neck carcinoma. American cancer society.  
2001 august 17.
- 42 Fujiwara Masayuki NKOHS. The threshold of hypothyroidism after  
. radiation therapy for head and neck cancer. J. Radiat Res. 2015  
Mayo; 56(3).
- 43 Smith Grace SBGSWWSEPG. Risk of hypothyroidism in older  
. breast cancer patients treated with radiation. American Cancer  
Society. 2008 Junio; 112(6).
- 44 Akyurek Serap BIKS. Thyroid dysfunction following  
. supraclavicular irradiation in the management of carcinoma of the  
breast. International journal of hematology and oncology. 2014;  
24(2).
- 45 Kanti Aich Ranen RALBPSRA. Iatrogenic hipotiroidismo: Una  
. consecuencia de la radioterapia de haz externo a los tumores  
malignos de cabeza y cuello. Investigación del Cancer y  
Terapeutica. 2005 julio - septiembre; 1(3): p. 142 -146.

- 46 Cevallos OV. Tiroides y cáncer. primera edición ed. quito; 2016.
- 47 Guyton JEH. Tratado de fisiología médica. 12th ed. Madrid: . ELSEVIER; 2007.
- 48 Anukul Garg VM. British Medical Bulletin. [Online].; 2013 [cited . 2016 02 10. Available from: <https://bmb.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/05/bmb.ltd024.full.pdf>.
- 49 Tell Roger SHLGLF. Hypothyroidism after external radiotherapy for . head and neck cancer. Int J. Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Septiembre; 39(2): p. 303 - 308.
- 50 Steven L. Hancock IRMSC. Thyroid abnormalities after therapeutic . external radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 March 30; 31(5): p. 1165-1170.
- 51 Jaime A. Prevalencia de los Principales Trastornos Endocrino . Metabólicos. Revista médica clínica las Condes. 2013 septiembre; 24(5).
- 52 Dominguez L BMDGBM. IntraMed. [Online].; 2008 [cited 2016 . abril 13. Available from: [www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID](http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID).

## ANEXOS

### TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

H. C	SEXO	EDAD	PROCE DENCIA	TIPO DE TUMOR	DOSIS DE IRRADIACION	UBICACIÓN DE LA IRRADIACION	TSH	T3	T4	COMORBILID ADES