



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFFECTOS ADVERSOS EN GLÁNDULAS SALIVALES  
POR TRATAMIENTO DE YODO RADIACTIVO EN  
CÁNCER DE TIROIDES.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

MINERVA VALDEZ DURÁN

TUTOR: C.D. LUIS ELÍAS VILLASEÑOR HUERTA

ASESOR: MTRO. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*A MIS PADRES:*

*Por creer en mí y brindarme su apoyo  
Y todos los esfuerzos que hicieron  
Para que yo pudiera realizar esta meta,  
Siendo el mejor regalo que he recibido para toda mi vida.*

*A MI HERMANA:*

*Por darme su ejemplo,  
Su apoyo, y su motivación  
Para que siguiera adelante en todo momento;  
Y por su enseñanza para enfrentar todas las adversidades  
de la vida.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÒN.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1. GLÁNDULAS SALIVALES.....</b>	<b>2</b>
1.1. Anatomía.....	2
1.2. Fisiología.....	6
<b>CAPÍTULO 2. TIROIDES.....</b>	<b>10</b>
2.1. Anatomía.....	10
2.2. Fisiología.....	11
<b>CAPÍTULO 3. CÁNCER.....</b>	<b>14</b>
3.1. Definición.....	14
3.2. Diferenciación y Anaplasia.....	15
3.3. Metástasis.....	16
3.4. Estadificación del cáncer.....	17
3.5. Carcinogénesis.....	17
<b>CAPÍTULO 4. CÁNCER DE TIROIDES.....</b>	<b>21</b>
4.1. Definición.....	21
4.2. Clasificación.....	22
4.3. Carcinogénesis tiroidea.....	23
4.4. Epidemiología.....	26
4.5. Etiología.....	29
4.6. Cáncer Diferenciado de Tiroides.....	29
4.6.1. Aspectos Clínicos.....	30
4.6.2. Diagnóstico.....	30

4.6.3. Tratamiento.....	30
<b>CAPÍTULO 5. YODO RADIATIVO (<math>I^{131}</math>) EN EL TRATAMIENTO DE</b>	
<b>PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.....</b>	<b>33</b>
5.1. Definición.....	33
5.2. Indicaciones.....	34
5.3. Contraindicaciones.....	36
5.4. Dosis.....	36
5.5. Administración.....	37
5.6. Efectos colaterales del tratamiento con $I^{131}$ .....	39
<b>CAPÍTULO 6. GLÁNDULAS SALIVALES Y YODO RADIATIVO (<math>I^{131}</math>).....</b>	<b>42</b>
6.1. Captación de $I^{131}$ en glándulas salivales.....	42
6.2. Mecanismo del daño inducido por $I^{131}$ en glándulas Salivales.....	45
6.3. Sialoadenitis inducida por yodo radiactivo ( $I^{131}$ ).....	46
6.4. Xerostomía inducida por yodo radiactivo ( $I^{131}$ ).....	48
6.5. Alteración del gusto.....	50
6.6. Parálisis facial.....	51
6.7. Neoplasias.....	51
6.8. Caries.....	51
6.9. Candidiasis.....	51
<b>CAPÍTULO 7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN LA DISFUNCIÓN DE LAS</b>	
<b>GLÁNDULAS SALIVALES.....</b>	<b>52</b>
7.1. Escintigrafía o gammagrafía de Glándulas salivales.....	54
7.1.1. Técnica.....	55

7.1.2. Valoración cualitativa.....	56
7.1.3. Valoración cuantitativa.....	57
7.1.4. Escintigrafía de Glándulas salivales después del tratamiento Después del Tratamiento con I <sup>131</sup> .....	59
7.2. Sialografía.....	61
7.2.1. Técnica.....	61
<b>CAPÍTULO 8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS POR YODO RADIACTIVO (I<sup>131</sup>) EN GLÁNDULAS SALIVALES.....</b>	<b>63</b>
8.1. Pilocarpina.....	64
8.2. Sialoendoscopia.....	65
8.3. Amifostina.....	67
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>69</b>
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>73</b>

## INTRODUCCIÓN

Las glándulas salivales tienen gran importancia en el mantenimiento de la salud bucal a través de sus diversas funciones que realizan por medio de la saliva, como la humectación de las mucosas, la percepción del gusto, la limpieza de la cavidad bucal, la facilitación del habla y el equilibrio de la microflora oral. Una pérdida o un descenso en el flujo salival pueden dificultar la habilidad para llevar a cabo estas funciones.

Tanto la radiación externa como la interna que se utiliza para la terapia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, puede inducir cambios en las glándulas salivales funcional y morfológicamente.

El yodo radiactivo es un radioisótopo, el cual deriva de un elemento químico que tiene el mismo número atómico pero distinto número de masa, capaz de emitir una radiación interna a través de radiaciones beta y gamma cuando éste es captado por las células tiroideas, para destruir tanto células normales como malignas. Ésta emisión puede ser detectada desde el exterior a través de imágenes; de este modo, se puede conocer la localización y distribución corporal de dicho isótopo.

Debido a que algunos cánceres de tiroides son funcionantes, es decir, tienen la capacidad para captar yodo, el yodo radiactivo es la opción ideal para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides, ya que reemplaza a un elemento fundamental en el metabolismo tiroideo.

Desafortunadamente, la administración de yodo radiactivo trae consigo efectos adversos como trombocitopenia, leucopenia, náuseas y xeroftalmia; pero el más frecuente es la disfunción de las glándulas salivales, debido a que una parte del yodo radiactivo administrado es extraído del flujo sanguíneo, concentrado y excretado por la saliva.

# CAPÍTULO 1. GLÁNDULAS SALIVALES

## 1.1. ANATOMÍA

Las glándulas salivales pertenecen al sistema digestivo, son órganos responsables del mantenimiento del medio bucal a través de la producción y secreción de la saliva. Para su estudio se clasifican:

<b>GLÁNDULAS MAYORES</b>	<b>Órganos pares con largos conductos excretores que desembocan en la cavidad bucal.</b>	<b>PARÓTIDAS SUBMANDIBULARES SUGLINGUALES</b>
<b>GLÁNDULAS MENORES O ACCESORIAS</b>	No poseen un sistema de conductos largo.  Son Pequeñas masas glandulares en una cantidad de 600-1000, localizadas en la submucosa de la cavidad bucal.	LABIALES  BUCALES  PALATINAS  YUGALES  LINGUALES: <ul style="list-style-type: none"><li>• Anteriores</li><li>• de Von Ebner</li><li>• Posteriores</li><li>• sublinguales</li></ul>

Todas las glándulas salivales se originan a partir del ectodermo, que es un epitelio oral embrionario. Al principio, la glándula adopta la forma de un cordón celular macizo que prolifera hacia el interior del mesénquima.

La proliferación de las células epiteliales al final produce cordones muy ramificados con extremos dilatados o bulbosos; los cordones se convierten en conductos excretores y los extremos bulbosos dan origen a los adenómeros glandulares, también denominados acinos.<sup>1,2</sup>

Las glándulas salivales mayores están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo de la cual parten tabiques que dividen el parénquima glandular en lóbulos y lobulillos. Las glándulas salivales menores no tienen cápsula.

La unidad funcional de las glándulas salivales, la sialona, consiste en el adenómero, que corresponde al acino y los distintos segmentos de la vía de excreción.<sup>1</sup> El acino es un saco ciego compuesto por células secretoras.

La luz del acino salival es continua con la del sistema de conductos, que puede tener hasta tres segmentos secuenciales:

- **Conducto intercalar:** tiene la función de secretar iones bicarbonato hacia el producto del acino y absorbe iones de cloruro del producto del acino.
- **Conducto estriado:** denominado así porque tiene “estriaciones” que corresponden a repliegues de la membrana plasmática basal de las células cilíndricas del epitelio que forma el conducto. Es el sitio de reabsorción de sodio, y secreción de potasio y bicarbonato hacia el producto glandular.
- **Conductos excretores:** son los conductos mayores que desembocan en la cavidad oral.<sup>1</sup>

## GLÁNDULA PARÓTIDA

Esta glándula es la primera en aparecer, comienza a desarrollarse a las cuatro o seis semanas de vida embrionaria.<sup>3</sup> Es la más larga de las glándulas salivales, tiene forma de pirámide invertida, su peso en el adulto varía de 15 a 30 gr. Su longitud supero-inferior es de 6 cm y de 3 a 4 cm de ancho. Anatómicamente se localiza en la fosa retromandibular, anterior e inferior al meato auditivo externo, posterior a la rama de la mandíbula y el músculo masetero, anterior al proceso mastoideo y parte superior del músculo esternocleidomastoideo.<sup>4</sup>

El conducto excretor llamado de **Stenon**, tiene una longitud aproximada de 4 cm con un grosor de aproximadamente 3 mm, nace en el espesor de la glándula y se dirige hacia la cavidad bucal atravesando el músculo buccinador y se abre en la mucosa bucal por medio de un orificio cortado oblicuamente frente al segundo molar superior.<sup>3</sup>

## GLÁNDULA SUBMANDIBULAR

Hace su aparición por proliferaciones epiteliales en el surco lingual, se forma en la sexta semana de vida embrionaria.<sup>3</sup> Aproximadamente tiene la mitad del tamaño de la glándula parótida, con una longitud de 4 a 5 cm y un peso de 7 a 10 gr. Está localizada en la fosa submandibular en la superficie media del cuerpo de la mandíbula, debajo de la línea milohioidea. Se puede extender sobre el músculo digástrico a la superficie media del músculo pterigoideo interno.<sup>2</sup> Su conducto excretor es el conducto de **Wharton**, tiene una longitud de 4-5 cm y un diámetro de 2-4 mm.

Emerge de la cara interna de la glándula en su parte media dirigiéndose oblicuamente hacia delante y adentro, donde se acoda para dirigirse hacia delante y abrirse finalmente, al lado del frenillo de la lengua en el vértice de un pequeño tubérculo que se denomina ostium umbilical.<sup>3</sup>

## GLÁNDULA SUBLINGUAL

La glándula sublingual y las menores se empiezan a desarrollar entre la octava y doceava semana. Se encuentra situada en el suelo de la boca, pesa 3 gramos aproximadamente. Formada por una aglomeración de glándulas, posee tantos conductos excretores como pequeñas glándulas, se encuentran de 15-30 conductos excretores. El más voluminoso es el de **Bartholin** y desemboca en la curúncula sublingual.<sup>3</sup> (fig. 1)

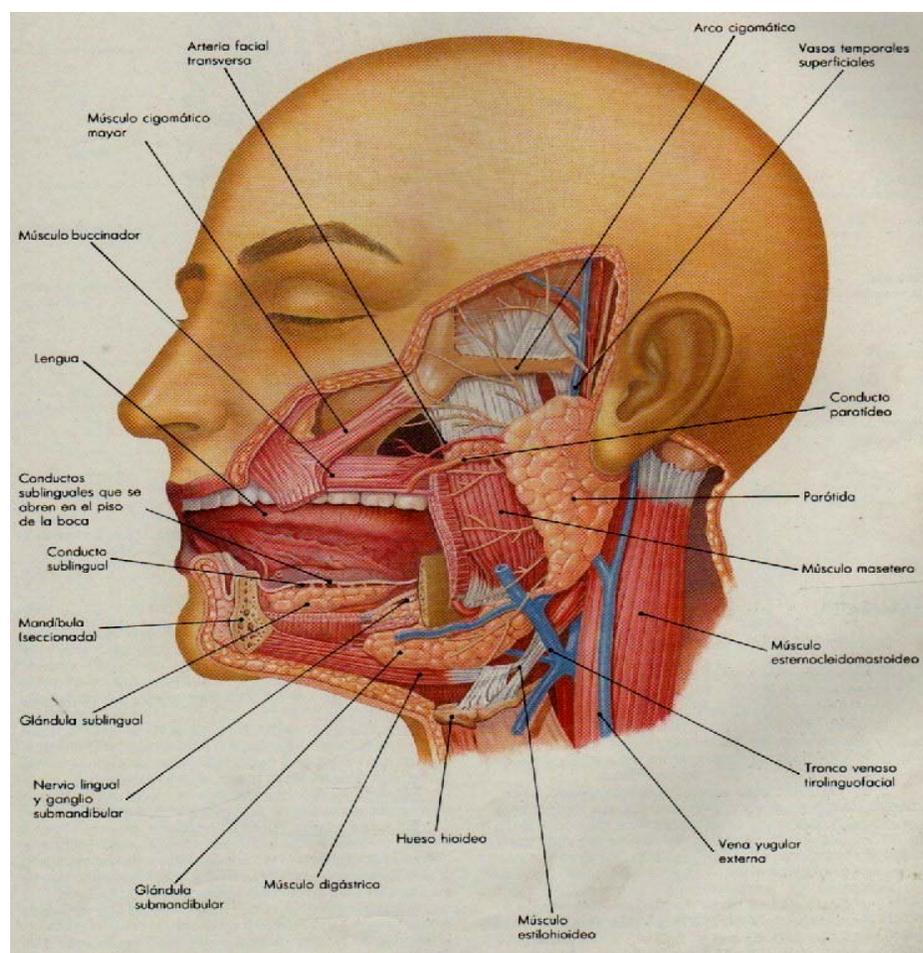


Fig. 1. Anatomía de Glándulas Salivales. <sup>4</sup>

## 1.2. FISIOLOGÍA

La saliva comprende las secreciones combinadas de todas las glándulas salivales mayores y menores. Desempeña un papel importante en el mantenimiento de los tejidos orales; en la inhibición del crecimiento bacteriano a través de la acción de la lisozima, que es una enzima encargada de degradar el ácido murámico de ciertas bacterias; en la maduración del esmalte, por ser una fuente de iones calcio y fosfato en la mineralización de los dientes recién erupcionados; en la neutralización de ácidos, por su gran concentración de iones bicarbonato; en la digestión de carbohidratos, por la acción de la enzima digestiva alfa-amilasa que rompe los enlaces glucosídicos; y en el suministro de un medio para los alimentos disueltos y en suspensión, que estimulan químicamente los corpúsculos gustativos.<sup>1</sup>

La saliva contiene dos tipos de secreción: una **secreción serosa**, que contiene ptialina (una  $\alpha$ -amilasa), la cual es una enzima para la digestión de almidones; y una **secreción mucosa**, que contiene mucina para la lubricación y protección de las mucosas. Las glándulas parótidas secretan completamente el tipo serosa y la submandibular y sublingual secretan ambas, serosa y mucosa, **secreción mixta**. La saliva tiene un pH de 5.0 a 7.0, un rango favorable para la acción de ptialina.<sup>5</sup> Desde el punto de vista químico, la composición de la saliva es un 99,5 % de agua y un 0,5 % de solutos.

Entre los solutos existen iones, tales como el sodio, potasio, cloruro, bicarbonato y fosfatos. También están presentes algunos gases disueltos y diversas sustancias orgánicas como urea, ácido úrico, globulina y albúmina sérica, mucina, lisozima y amilasa salival.<sup>6</sup> (Cuadro 1)

Componente	Concentración (mg/100ml)	
	Media	Límites
<b>Ogánicos</b>		
<b>Proteínas totales</b>	220	140-160
<b>carbohidrato glucoproteína:</b>		
<b>Hexosamina</b>	10	2-22
<b>Fucosa</b>	9	3-24
<b>Ácido Siálico</b>	1.2	0.3-2.1
<b>Hexosas totales</b>	19.5	7.3-4.4
<b>Amilasa</b>	38	
<b>Lisozima</b>	22	
<b>IgA</b>	19	
<b>IgG</b>	1.4	
<b>IgM</b>	0.2	
<b>Glucosa</b>	1-0	
<b>Urea</b>	20	12-70
<b>Colesterol</b>	8	2.4-50
<b>AMPc</b>	7	
<b>Inorgánicos</b>		
<b>Sodio*</b>	15	0-20
<b>Potasio</b>	80	60-100
<b>Calcio</b>	5.8	22-113
<b>Bicarbonato*</b>	10	
<b>Fosfato</b>	16.8	6.1-71
<b>Cloruro</b>	50	
<b>Fluoruro</b>	0.028	0.015-0.045

\*Aumenta de manera importante en la estimulación.

**Cuadro 1. Composición de la saliva total en reposo (mixta). según Jenkis 1978. <sup>8</sup>**

Estas glándulas se encuentran bajo el control del Sistema Nervioso Autónomo, la estimulación parasimpática regula la producción salival, por señales nerviosas parasimpáticas procedentes de los núcleos salivales superior e inferior del tronco del encéfalo.

Los núcleos salivales se encuentran situados en la unión entre el bulbo y la protuberancia y se excitan tanto por estímulos gustativos como por estímulos táctiles, procedentes de la lengua. El hecho de oler, ver, oír o recordar un alimento también puede estimular un aumento de la secreción salival.

Un factor que influye en la secreción es el aporte sanguíneo de las glándulas, ya que las señales nerviosas parasimpáticas que inducen una salivación copiosa dilatan, también de forma moderada los vasos sanguíneos, facilitando el aporte nutritivo necesario para las células secretoras. Parte de este efecto vasodilatador adicional se debe a la calicreína, secretada por las células salivales activadas que, actúa como una enzima, escindiendo una de las proteínas sanguíneas,  $\alpha_2$ -globulina, dando lugar a la bradicinina, que tiene actividad vasodilatadora.<sup>9</sup>

Las vías parasimpáticas eferentes para las glándulas sublinguales y submandibulares son de la vía nerviosa facial del ganglio submandibular y para la glándula parótida, del nervio glossofaríngeo del ganglio ótico.

Estas vías regulan la secreción de agua y electrolitos por medio de la liberación de acetilcolina a la superficie de las células acinares. La secreción de proteínas es regulada por noradrenalina liberada de los nervios simpáticos.

Existen segundos mensajeros que transportan el estímulo secretorio de los nervios a las células secretoras. La secreción de agua y electrolitos es activada por la unión de acetilcolina receptores muscarínicos M3; y la secreción proteínica, por la unión de noradrenalina a receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Ambos receptores pertenecen familia de las proteínas G que atraviesan la membrana.<sup>10</sup>

La noradrenalina, al actuar sobre sus receptores  $\beta$ , aumenta el AMPc en las células acinares; en cambio, la acetilcolina eleva el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular.<sup>11</sup>

Para la secreción de proteínas, el calcio hace que las vesículas se fusionen con la membrana celular apical, y libere su contenido por medio de exocitosis.<sup>9</sup> Para la secreción de agua y líquidos, el calcio regula el transporte activo de iones cloruro al interior de la célula, el aumento resultante de la electronegatividad inducido por el exceso de iones cloruro con carga negativa en el interior de la célula, favorece la entrada de iones positivos como los iones sodio a través de la membrana. El exceso de iones, tanto positivos como negativos dentro de la célula crea una fuerza osmótica que provoca la ósmosis de agua y electrolitos hacia el lumen acinar.<sup>10</sup>

Esta es la saliva primaria de la secreción salival, ya que en ella intervienen los acinos y en la segunda fase, los conductos salivales. La secreción primaria contiene ptialina, mucina o ambas sustancias en una solución de iones. Cuando la secreción primaria fluye por los conductos, estos modifican en gran medida la composición iónica de la saliva.

En primer lugar, se produce una reabsorción activa de iones sodio a lo largo de todo el conducto salival y al mismo tiempo se secretan activamente iones potasio, que se intercambian por los de sodio. De esta forma, se reduce la concentración salival de iones sodio, al tiempo que aumenta la de potasio. En segundo lugar, el epitelio ductal secreta iones bicarbonato hacia la luz del conducto. Esto se debe, en parte, a un intercambio pasivo de bicarbonato por cloruro.<sup>5</sup>

## CAPÍTULO 2. TIROIDES

### 2.1. ANATOMÍA

La glándula tiroides es un órgano constituido por dos lóbulos unidos entre sí por un puente llamado istmo. Esta glándula se encuentra situada en la porción anterior del cuello, (fig. 2) va desde la quinta vértebra cervical hasta la primera torácica.<sup>12</sup> La unidad anatómica y funcional de la tiroides es el folículo tiroideo, que corresponde a una estructura esférica compuesta por una capa de células epiteliales cuboidales, conocidas como células foliculares (células A), éstas rodean al lumen folicular, que contiene un material proteico llamado coloide, constituido en un 75-90% por tiroglobulina (Tg).

También se localizan las células “C” o parafoliculares que se encargan de la producción de calcitonina, responsable de disminuir el calcio sanguíneo.<sup>13</sup>

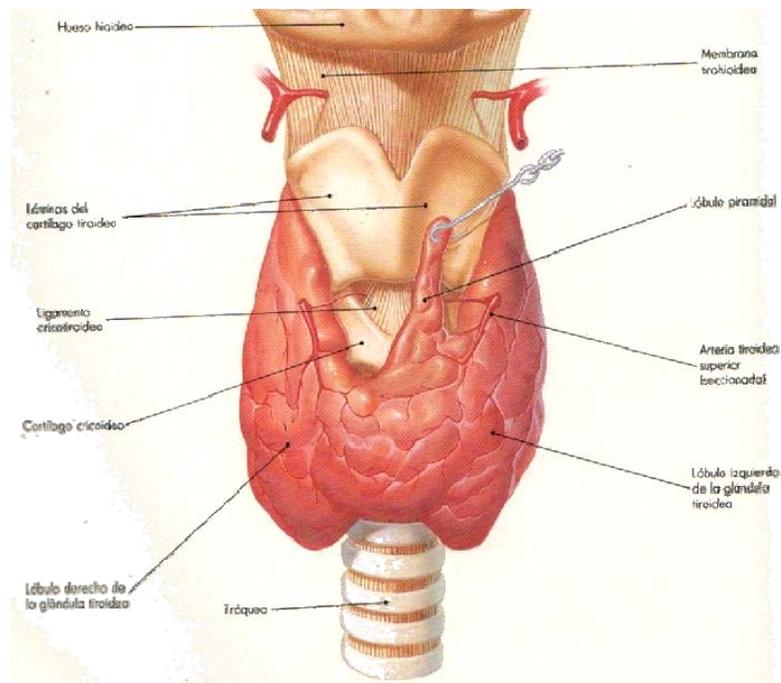


Fig. 2 Anatomía de la glándula Tiroides. <sup>4</sup>

## 2.2. FISIOLÓGÍA

Su función es la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, que se encargan de regular y mantener múltiples procesos metabólicos. Estas hormonas son: la tetraiodotironina o tiroxina (T<sub>4</sub>;3,5,3',5'-L-tetraiodotironina) y la triiodotironina (T<sub>3</sub>;3,5,3'-L-triiodotironina). El yodo es el elemento esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas, se encuentra en el medio ambiente y su principal fuente son los alimentos y el agua.<sup>13</sup> Tras su ingesta es reducido rápidamente en yoduro en los primeros tramos del intestino delgado. Se distribuye en el compartimiento plasmático en forma de ion extracelular. En la figura 3 se muestra las etapas relacionadas con la síntesis de hormonas tiroideas:

### 1. Captación del yodo.

La mayor parte de yoduro abandona el espacio extracelular mediante extracción tiroidea. Parte es captado por las glándulas salivales y mamarias, plexo coroidal y la mucosa gástrica. La célula folicular tiroidea atrapa el yoduro a través de la activación de una “bomba tiroidea”<sup>14</sup> en donde interviene una proteína que cotransporta Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>, denominada simportador de Na y I (NIS, por sus siglas en inglés). La actividad de NIS depende del gradiente electroquímico de sodio, el cual es mantenido por la Na<sup>+</sup>-ATPasa.<sup>15</sup> Una vez que es captado, es transportado a la membrana apical de la célula folicular.<sup>16</sup>

### 2. Oxidación del yodo.

La biosíntesis de hormonas tiroideas inicia con la oxidación del yodo por la peroxidasa tiroidea; esta reacción requiere de oxígeno que proviene del peróxido de hidrógeno que se origina a partir de la NADH y NADPH, proceso estimulado por la TSH.

### **3. Organificación.**

La peroxidasa tiroidea cataliza la yodación de moléculas de tirosina en la tiroglobulina y produce yodotirosinas inactivas.

### **4. Acoplamiento.**

La yodación de estos residuos de tirosina da lugar a la monoyodotirosina y a la diyodotirosina, dándose la formación de  $T_4$  que junto con la tiroglobulina es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde entran en acción con los lisosomas.

### **5. Proteólisis.**

Es la degradación de la tiroglobulina por enzimas proteolíticas, liberando aminoácidos yodados y hormonas tiroideas.

### **6. Desyodación.**

Inmediatamente después la monoyodotirosina y la diyodotirosina libres se desyodan al igual que la  $T_4$ , formando  $T_3$  y ambas se liberan a los capilares donde se fijan a las proteínas de transporte. Se liberan entre 80-120  $\mu\text{g}$  de  $T_4$  y 26-36  $\mu\text{g}$  de  $T_3$  por día.<sup>13</sup>

### **Acción de las hormonas tiroideas:**

En la etapa fetal y hasta los primeros dos años de vida son elementos indispensables para el crecimiento y maduración cerebral. Ejercen un papel en la regulación del metabolismo de los carbohidratos secundario a la modulación de la actividad de otras hormonas como la insulina, glucagon, catecolaminas y corticoesteroides. Estimulan la producción de eritropoyetina.<sup>12</sup>

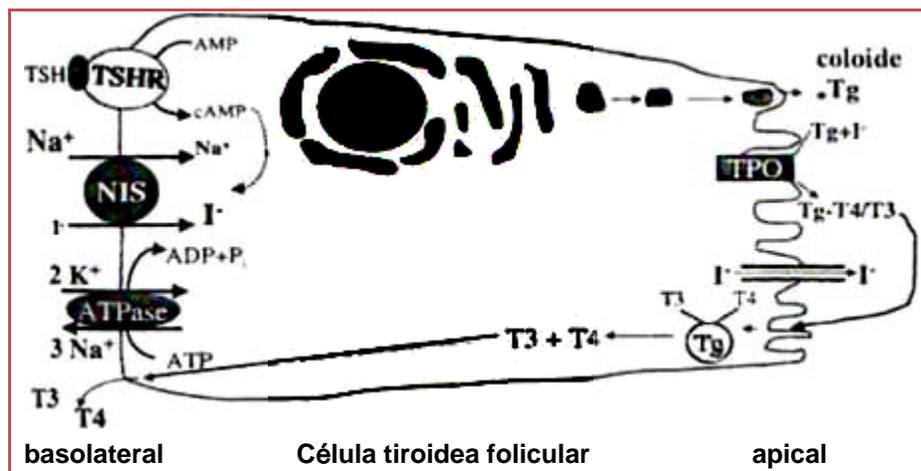


Fig. 3 Síntesis y secreción de hormonas tiroideas. TSHR, receptor de TSH; TPO, Peroxidasa tiroidea; NIS, Simportador Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>; Tg, Tiroglobulina.<sup>17</sup>

## CAPÍTULO 3. CÁNCER

### 3.1. DEFINICIÓN

La palabra neoplasia, significa “crecimiento nuevo”, consiste en una masa anormal de tejido cuyo crecimiento supera al de los tejidos normales sin estar coordinado con él, persistiendo de la misma forma excesiva después de la interrupción del estímulo que desencadenó el cambio. En relación con el origen de todas las neoplasias, es fundamental la pérdida de la capacidad de respuesta a los controles normales del crecimiento. El término “tumor” se aplicó originalmente a las tumefacciones causadas por la inflamación.

Se dice que un tumor es benigno cuando se considera que sus características macro y microscópicas son relativamente inocentes, se supone que permanecerá localizado, que no se propagará y que, en general, puede curarse mediante una extirpación quirúrgica local. No obstante, los tumores benignos pueden producir trastornos más importantes que un simple “bulto” localizado, y a veces, puede provocar enfermedades graves.

A los tumores malignos se les denomina en conjunto cánceres, palabra que deriva del vocablo latino que significa *cangrejo* presumiblemente porque un cáncer “se agarra a cualquier parte con la misma obstinación que un cangrejo”. El adjetivo maligna aplicado a una neoplasia significa que la lesión puede infiltrar y destruir las estructuras adyacentes y propagarse a lugares distantes para provocar la muerte.

La distinción entre los tumores puede hacerse a partir de su diferenciación y anaplasia, velocidad de crecimiento, infiltración local y metástasis. <sup>18</sup>

### **3.2. DIFERENCIACIÓN Y ANAPLASIA**

Los conceptos de diferenciación y anaplasia se refieren sólo a las células parenquimatosas que constituyen los elementos transformados de las neoplasias. El estroma por el que llega la irrigación es esencial para el crecimiento de los tumores, pero no ayuda a distinguir la benignidad de la malignidad.

La diferenciación se refiere a la medida en la que las células parenquimatosas se parecen a las células normales comparables, tanto morfológica como funcionalmente. Los tumores bien diferenciados están compuestos por células que se parecen a las células maduras normales del tejido de origen de la neoplasia e incluso algunos cánceres bien diferenciados de las glándulas endocrinas, suelen elaborar las hormonas características de su origen.

El cáncer bien diferenciado se forma por maduración o especialización de células indiferenciadas a medida que proliferan, mientras que el tumor maligno indiferenciado se forma por proliferación sin maduración de las células transformadas.

Los tumores pobremente diferenciados o indiferenciados tienen células de aspecto primitivo, no especializadas. La falta de diferenciación, o anaplasia, se caracteriza por cierto número de alteraciones morfológicas y funcionales. Tanto las células como los núcleos muestran característicamente pleomorfismo.

Cuando se comparan con tumores benignos y con algunos malignos bien diferenciados, los tumores indiferenciados poseen habitualmente un gran número de mitosis, que reflejan la gran actividad proliferativa de las células parenquimatosas.<sup>18</sup>

### 3.3 METÁSTASIS

La diseminación de los cánceres puede hacerse por medio de:

- **Siembra de cavidades y superficies corporales.** Puede ocurrir siempre que una neoplasia maligna penetre en un “campo abierto” natural. La más frecuente implicada es la cavidad peritoneal, pleural, pericárdica, espacio subaracnoideo o articular. Es característico de carcinomas de ovario hacia la superficie peritoneal.
- **Diseminación linfática.** El transporte a través de los ganglios linfáticos es la vía más común de diseminación inicial de los carcinomas. En muchos casos, los ganglios regionales actúan como una barrera eficaz contra la posterior diseminación del tumor, por lo menos durante un tiempo.
- **Diseminación hematológica.** Las arterias, de pared más gruesa, son más difíciles de penetrar que las venas. Los lugares de afectación secundaria más frecuente son el hígado y los pulmones, debido a que todo el territorio de la porta drena en el hígado, y toda la sangre de la cava fluye a los pulmones. Los cánceres que crecen muy cerca de la columna vertebral a veces embolizan a través del plexo paravertebral, y esta vía probablemente está implicada en la frecuente metástasis a las vértebras de los carcinomas de tiroides y próstata.<sup>18</sup>

### **3.4 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER**

La clasificación por etapas estandarizada para tumores al momento del diagnóstico resulta importante para determinar tanto el pronóstico como para tomar decisiones acerca del tratamiento. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) desarrolló un esquema de clasificación que puede ser incorporado en una forma para estadificación y ser aplicado universalmente. Este sistema está diseñado para abarcar la historia de vida de un tumor y se le conoce como Sistema TNM, que se refiere al tumor primario (T) no tratado, aumentará gradualmente de tamaño, conduciendo al involucramiento de ganglios linfáticos y regionales (N) y, finalmente, a metástasis distantes (M) con una valoración numérica. En el primero, T1, T2, T3 y T4 corresponde al tamaño progresivo de la lesión primaria; NO, N1, N2 y N3, a la afectación ganglionar progresivamente mayor y MO y M1, a la ausencia o presencia de metástasis a distancia.

En el método AJCC, los cánceres se dividen en estadios O al IV, tomando en consideración el tamaño de las lesiones primarias y la presencia de afectación ganglionar y metástasis a distancia.<sup>19</sup>

### **3.5. CARCINOGENÉISIS**

El cáncer se considera actualmente una enfermedad genética. El primer paso en el desarrollo del cáncer o carcinogénesis corresponde a una alteración en el material genético de una determinada célula. Este daño genético o mutación puede ser adquirido en las células somáticas por la acción de agentes ambientales como productos químicos, radiación o virus, o puede ser heredado en la línea germinal.

La hipótesis genética del cáncer implica que una masa tumoral se produce por la expansión clonal de una única célula progenitora que ha sufrido el daño genético; es decir, los tumores son monoclonales. Los genes habitualmente lesionados en el proceso de la oncogénesis son los que intervienen en el crecimiento y diferenciación celular: proto-oncogenes o genes promotores del crecimiento celular y los genes supresores de tumores, anti-oncogenes, que son los que frenan el crecimiento.

Existen pruebas de que hay una tercera categoría de genes, los que controlan la muerte celular programada o apoptosis.

Los **protooncogenes** pueden ser alterados por:

- Cambios en la estructura del gen, que determinan la síntesis de un producto génico anormal (oncoproteína), de función aberrante.
- Cambios en la regulación de la expresión del gen, que determinan la producción facilitada o inapropiada de una proteína promotora del crecimiento estructuralmente normal.

Los **oncogenes**, o genes causantes de cáncer, derivan de los proto-oncogenes, se caracterizan por su capacidad para estimular el crecimiento celular en ausencia de las señales normales que estimulan el crecimiento.

Sus productos, denominados oncoproteínas, son similares a los productos de los protooncogenes salvo que para su síntesis en las células transformadas no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas.

Estas oncoproteínas alteran la secuencia de acontecimientos que caracterizan la proliferación celular normal:

- Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular

- Activación transitoria y limitada del receptor del factor de crecimiento, que a su vez, activa a varias proteínas transmisoras de señales situadas en la parte interna de la membrana plasmática.
- Transmisión de las señales a través del citosol hasta el núcleo por medio de segundos mensajeros.
- Inducción y activación de factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- Entrada y progresión de la célula en el ciclo celular, con el resultado final de la división celular.

Para proliferar, todas las células normales necesitan estimulación por factores de crecimiento. Sin embargo, muchas células cancerosas adquieren autosuficiencia en relación con su propio crecimiento, se han identificado varios oncogenes que codifican receptores de factores de crecimiento y en varios tumores se han detectado mutaciones y expresiones patológicas excesivas de formas normales de receptores de factores de crecimiento. (Fig.4) Las proteínas receptoras mutantes producen señales mitógenas continuas para las células, incluso aunque en el ambiente no exista el factor de crecimiento correspondiente. <sup>18</sup>

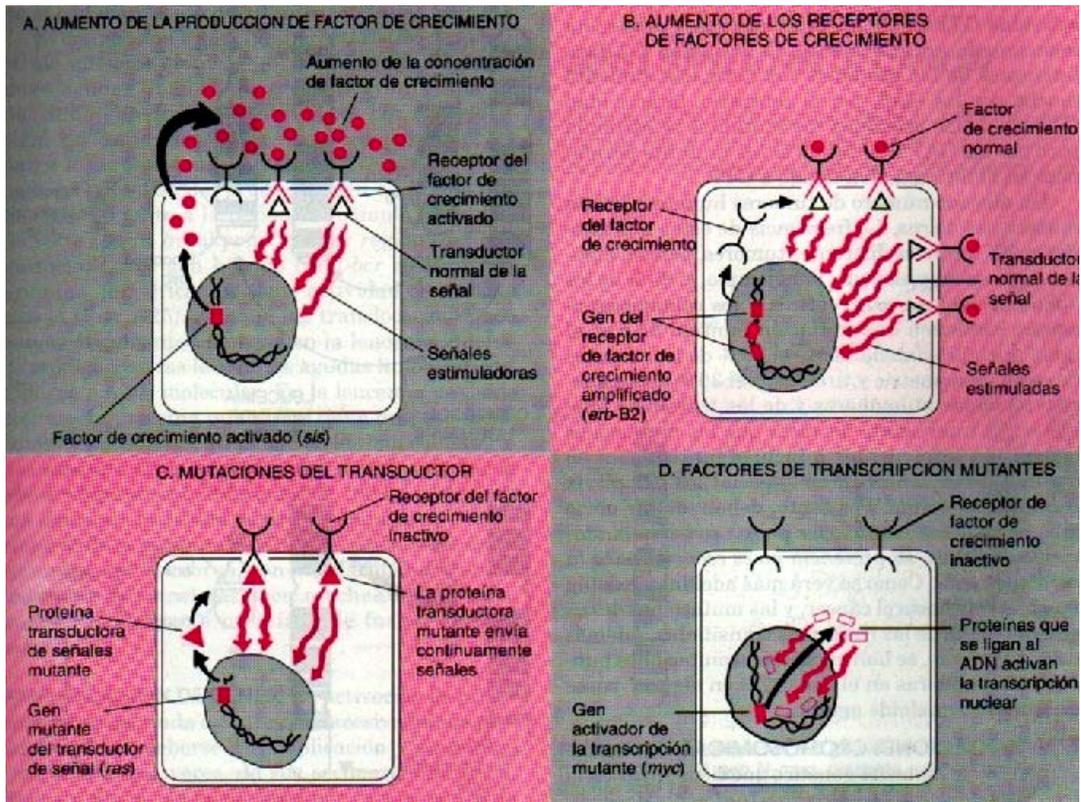


Figura 4. Mecanismos celulares por los cuales un oncogen puede promover el crecimiento celular. <sup>18</sup>

## CAPÍTULO 4. CÁNCER DE TIROIDES

### 4.1. DEFINICIÓN

El cáncer de Tiroides es una neoplasia que se caracteriza por un crecimiento lento y un curso clínico prolongado. El primer signo de cáncer puede ser un aumento de tamaño de la glándula tiroides, un nódulo palpable, ronquera, disfagia, disnea o dolor a la presión.(Fig. 5) Es una de las neoplasias malignas más frecuente que se presenta en el sistema endócrino. <sup>20,21</sup> (cuadro 2)



Fig.5 Cáncer de Tiroides. <sup>22</sup>

Localización	2000	2001	2002	2003	2004	Total
Testículo	130	143	170	156	158	757
Ovario	148	158	150	155	143	754
Glándula Tiroides	82	72	78	70	74	376
Páncreas	39	37	46	49	38	209
Suprarrenal	0	0	1	1	1	3

Cuadro 2. Principales neoplasias malignas del sistema endócrino reportadas por el Registro Hospitalario de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología. <sup>24</sup>

## 4.2. CLASIFICACIÓN

La clasificación histológica de la OMS de los tumores de tiroides revisada en 1988 (Hedinger) reconoce cuatro tipos principales de tumores malignos de origen epitelial: papilar, folicular, medular y anaplásico o indiferenciado.

Los tumores bien diferenciados papilar o folicular, derivan ambos de las células foliculares y suponen el 95% de los tumores tiroideos epiteliales malignos.<sup>13</sup>

- **Papilar.** Constituye el 60 al 80% de todas las formas de carcinomas y es la forma más benigna frecuente de carcinoma de la tiroides, es de dos a tres veces más común en mujeres y ocurre con igual frecuencia en la tercera a séptima década de la vida. Es común que se afecten los ganglios linfáticos cervicales; rara vez hay metástasis de origen sanguíneo.
- **Folicular.** Ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores tiroideos malignos en el 15 al 20%, también son más comunes en mujeres pero su frecuencia tiende a aumentar con la edad, tienden a dar metástasis por invasión de vasos sanguíneos y por lo general no a través de los linfáticos.<sup>21</sup>
- **Medular.** Es poco frecuente, comprende el 5 al 10% de las neoplasias malignas tiroideas, su pronóstico es más desfavorable comparado con el de los anteriores y su tratamiento merece consideración especial.

- **Anaplásico o indiferenciado.** El carcinoma anaplásico es definido como un tumor muy maligno compuesto en parte o totalmente por células indiferenciadas.<sup>13</sup> Comprende el 10% de todos los carcinomas tiroideos; aparece habitualmente después de los 50 años de edad. Tiene diseminación extensa, con invasión a estructuras vecinas, ocasionando disfagia, disnea y disfonía, que incluso progresan a la asfixia a menos que se efectúen procedimientos descompresivos o intubación traqueal. La muerte por lo general ocurre unas semanas después de haberse efectuado el diagnóstico, encontrándose metástasis hematógenas en el 100% de los casos.<sup>13</sup>

### **4.3. CARCINOGENESIS TIROIDEA**

La mayoría de los tumores tiroideos se determinan, por la activación de oncogenes o inactivación de genes supresores tumorales, como se mencionó en el capítulo anterior. En las células tiroideas existen una serie de receptores que se expresan habitualmente, y otros que pueden hacerlo de manera anómala. Las mutaciones puntuales, la sobreexpresión, la expresión aberrante y los reagrupamientos cromosómicos han sido observados en diversos tipos de receptores y en proteínas intracelulares en las diferentes variedades de carcinoma diferenciado de Tiroides.

Las anomalías genéticas encontradas en los tumores tiroideos se consideran en tres grupos:

#### **1) Alteraciones en receptores transmembrana.**

El gen RET, localizado en el cromosoma 10q11-12, codifica un receptor de membrana tirosina cinasa cuyo ligando principal es el Factor de Crecimiento

Neurotrófico derivado de las células gliales, también conocido como Glial Cell Derived Neurotrophic Factor o GDNF. El protooncogen RET está involucrado en la regulación del crecimiento, supervivencia, diferenciación y migración de las células de origen en la cresta neural. Las mutaciones en la línea germinal del RET predisponen al desarrollo de carcinoma medular de tiroides. Aunque también existen expresiones aberrantes, RET/PTC, de varias formas quiméricas de RET en carcinomas papilares de tiroides, resultado de reagrupamientos intracromosómicos en los cuales los promotores de genes que no están relacionados terminan unidos al fragmento C-terminal del RET.

Otros protooncogenes involucrados en el carcinoma papilar es el TRK y MET, el gen TRK se encuentra localizado en el cromosoma 1 y codifica para un receptor que no se expresa normalmente en las células tiroideas para el Factor de Crecimiento Nervioso, conocido también como Nerve Growth Factor o NGF. El gen MET codifica para un receptor transmembrana tirosina cinasa cuyo ligando es el Hepatocytic Growth Factor o HGF, de igual manera, no se expresa en el tirocito normal pero se encuentra sobreexpresado en cerca del 50% de los carcinomas diferenciados de Tiroides.

## **2) Alteraciones en proteínas intracitoplasmáticas.**

Las proteínas RAS participan en la transmisión de señales desde la superficie celular hasta el núcleo. El oncogén RAS se encuentra activado en alrededor del 40% tanto en carcinomas foliculares como papilares.

Otras proteínas con mutaciones son las GSP, derivadas de la proteína G que es intermediaria en el proceso de activación de múltiples receptores, entre ellos el TSHR. Se han identificado mutaciones en ellas entre un 9 y 13% de carcinomas foliculares y papilares.

### 3) Alteraciones en proteínas nucleares que controlan la integridad genómica.

El p53 es una proteína que en condiciones normales actúa como un supresor tumoral, detiene el ciclo celular para permitir la reparación del ADN dañado. Si el daño es demasiado severo y las alteraciones del ADN no son posibles de resolver, el p53 induce a la apoptosis para erradicar a las células con alteraciones genómicas para prevenir su proliferación. Es la proteína más frecuentemente afectada en las neoplasias humanas. Este factor de transcripción se encuentra intacto en la glándula tiroidea normal, en tumores benignos o en los carcinomas diferenciados, pero hay una alta prevalencia de mutaciones del p53 en los tumores tiroideos indiferenciados.<sup>21</sup> (fig 6 )

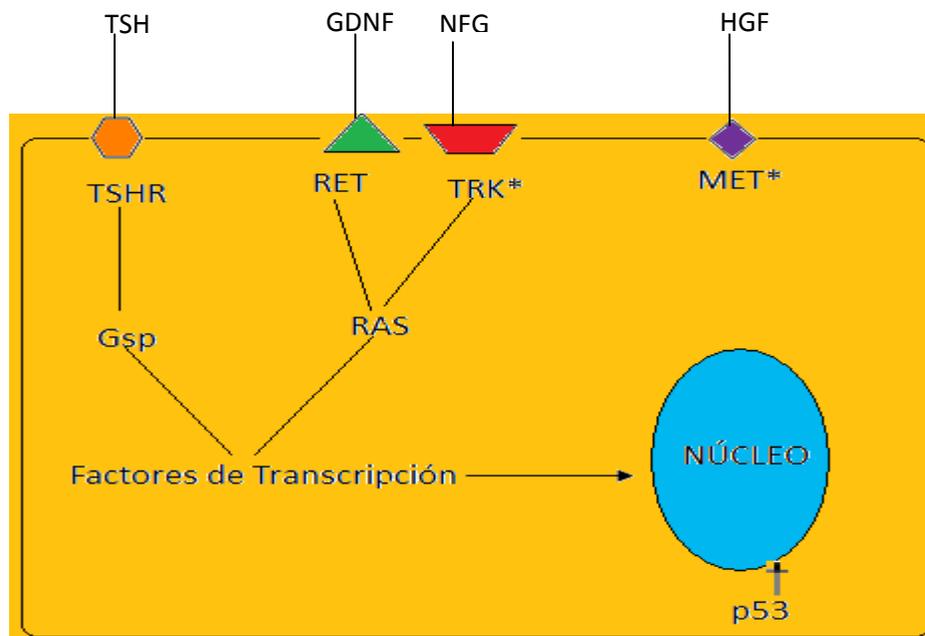


Fig. 6 Receptores de expresión habitual y aberrantes (\*) en la célula tiroidea y sus ligandos específicos.<sup>21</sup>

#### 4.4. EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 30,180 nuevos casos de cáncer de tiroides son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos.<sup>23</sup>

En México, el cáncer de tiroides predomina en la mujer, en proporción de 5:1 y su máxima incidencia es en la quinta década de vida en el género femenino y en la sexta en el masculino.<sup>13</sup>

De acuerdo a los Registros Hospitalarios de Cáncer (RHC) durante el período del 2000 al 2004, se registraron en el Instituto Nacional de Cancerología de México 376 casos de neoplasias malignas de la glándula Tiroides, de los cuales, 87 corresponden al sexo masculino y 289 al sexo femenino en diferentes edades.<sup>24</sup> (Cuadros 3 Y 4)

**Cuadro 3. Número de casos reportados por sexo en el RHC durante el período 2000-2004.**<sup>24</sup>

Masculino		Femenino		Total	
No.	%	No.	%	No.	%
87	0,5	289	1,5	376	2,0

**Cuadro 4. Número de casos reportados por edad en el RHC durante el período 2000-2004.** <sup>24</sup>

<b>Edad</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>Total</b>
<b>-19</b>	4	1	2	1	1	9
<b>20-29</b>	5	11	4	5	11	36
<b>30-39</b>	19	12	17	13	12	73
<b>40-49</b>	12	11	14	15	17	69
<b>50-59</b>	18	11	15	14	14	72
<b>60-69</b>	14	12	12	13	13	64
<b>+ 70</b>	10	14	14	9	6	53
<b>Total</b>	82	72	78	70	74	376

De acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM), el 17.6% representan las malignidades ubicadas en cabeza y cuello de la totalidad (108,064) de las neoplasias malignas reportadas en el año 2002.

De estas neoplasias, en el tercer grupo lo ocupan las neoplasias malignas de la glándula tiroides con 1937 casos que significan el 10% de las neoplasias de la cabeza y cuello. (Cuadro 5)

Se estima que la letalidad por cáncer de tiroides es del 24%.<sup>25</sup>

Neoplasias malignas de la cabeza y el cuello de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México en el 2002  
(con datos del propio registro y cifras del INEGI).

Sitio	Hombres		Mujeres		Total	
	Morbilidad	Mortalidad	Morbilidad	Mortalidad	Morbilidad	Mortalidad
Labio	77	11	33	11	110	22
Lengua	151	102	139	62	290	164
Encía	67	25	50	14	117	39
Paladar	65	29	46	16	111	45
Piso de boca	40	21	14	7	54	28
Otros: boca	95	154	56	68	151	222
	<b>495</b>	<b>342</b>	<b>338</b>	<b>178</b>	<b>833 (4.38%)</b>	<b>520</b>
Amígdala	62	25	23	15	85	40
Base de lengua	14	17	4	6	18	23
Otros: bucofaringe	31	59	4	20	35	79
	<b>107</b>	<b>101</b>	<b>31</b>	<b>41</b>	<b>138 (0.7%)</b>	<b>142</b>
Seno periforme	14	2	2	0	16	2
Otros: hipofaringe	41	46	11	16	52	62
	<b>55</b>	<b>48</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>68 (0.35%)</b>	<b>64</b>
Laringe	855	754	119	149	974 (5.1%)	903
Nasofaringe	39	33	21	17	60 (0.3%)	50
Senos paranasales	55	37	47	37	102	74
Fosas nasales	48	10	46	8	94	18
	<b>103</b>	<b>47</b>	<b>93</b>	<b>45</b>	<b>196 (1%)</b>	<b>92</b>
Parótida	113	57	96	42	209	99
Otras: glándulas salivales mayores	66	9	75	6	141	15
	<b>179</b>	<b>66</b>	<b>171</b>	<b>48</b>	<b>350 (1.8%)</b>	<b>114</b>
Melanoma*	403	141	513	126	916 (4.8%)	267
Piel*	5 451	328	6 352	306	11 803 (62%)	634
Tiroides	357	144	1 580	315	1 937 (10.2%)	459
Ojo y anexos	187	35	144	29	331 (1.7%)	64
Encéfalo	803	880	623	667	1 426 (7.5%)	1 547
<b>Total</b>	<b>9 034</b>	<b>2 919</b>	<b>9 998</b>	<b>1 937</b>	<b>19 032 (100%)</b>	<b>4 856</b>

\* Estas cifras son estimaciones para la piel de la cabeza y el cuello.

Cuadro 5. Neoplasias malignas de la cabeza y cuello de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México en el 2002 (con datos del propio registro y cifras del INEGI)<sup>25</sup>

#### **4.5. ETIOLOGÍA:**

- Personas con antecedentes de exposición a radiación externa en cuello, cabeza y tórax.

Todos los pacientes que crecieron durante los años 1940 a 1950, época en la que la radiación <sup>26</sup> era usada para el tratamiento de amígdalas y adenoides crecidas, inflamación del timo, acné, disfunción de la trompa de Eustaquio, hemangiomas faciales, tosferina y tiña de la cabeza en la niñez. <sup>27</sup>

- Antecedentes familiares de cáncer medular de tiroides.
- Presencia de nódulo tiroideo con las siguientes características: Crecimiento rápido, aumento de consistencia, fijación a tejidos adyacentes, ganglios cervicales crecidos. <sup>28</sup> La TSH es la principal hormona reguladora del crecimiento y función de la glándula tiroides y por ello, el exceso de TSH puede ser de importancia etiológica en el desarrollo del cáncer de tiroides. <sup>29</sup>

#### **4.6. CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**

Es definido como un carcinoma derivado del epitelio folicular con las características biológicas del tejido tiroideo sano, incluyendo la expresión del simportador sodio/yodo (NIS), la llave celular característica para la captación específica de yodo. El cáncer diferenciado de tiroides es una enfermedad no común clínicamente, pero mundialmente, su incidencia demuestra un notable incremento. <sup>30</sup>

#### **4.6.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

El carcinoma diferenciado o funcionante de tiroides se presenta en el 80% de los casos como un nódulo tiroideo. La adherencia a planos extratiroideos y la falta de motilidad de la tiroides son etapas avanzadas en la evolución del carcinoma. La adenopatía local se presenta en forma precoz del 6 al 13% de los casos y puede ser la primera indicación de la enfermedad con ausencia de nódulo, carcinoma oculto. Con menor frecuencia la primera observación es la presencia de una metástasis a distancia, en hueso, pulmón o cerebro que son las más frecuentes.<sup>31</sup>

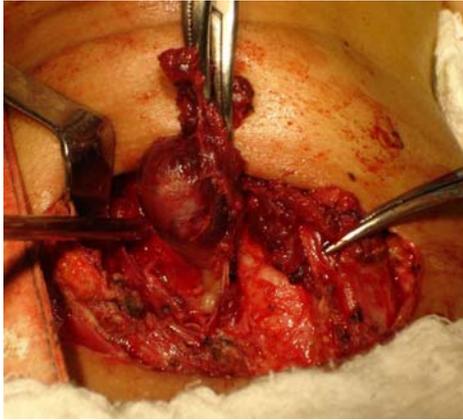
#### **4.6.2. DIAGNÓSTICO**

El laboratorio aporta poco en las etapas iniciales del carcinoma tiroideo, dado que la mayoría de los casos, la función tiroidea se mantiene normal. Si no se presenta disfunción tiroidea obvia, relacionada con hipertiroidismo o hipotiroidismo, puede realizarse una aspiración con aguja con examen histopatológico. Si se obtiene un aspirado folicular celular compatible con una lesión benigna o maligna, se practica un gammagrama con I<sup>123</sup>. Si la lesión es hipofuncional, se aconseja la exploración quirúrgica.<sup>27</sup>

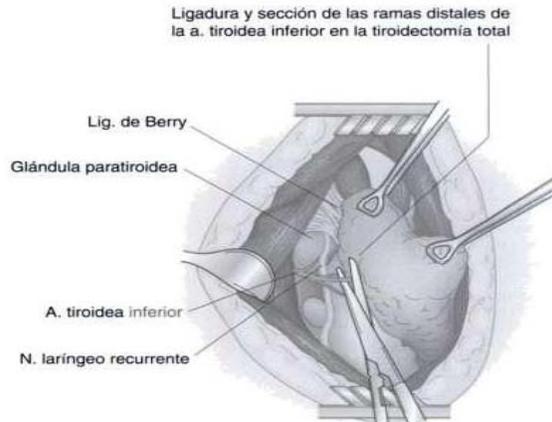
#### **4.6.3 TRATAMIENTO**

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides se apoya en tres alternativas de tratamiento: cirugía, radioyodo y tratamiento hormonal tiroideo. Sin embargo existen divergencias al respecto a la forma y el momento de aplicar estos procedimientos terapéuticos. Las técnicas quirúrgicas son: **a)** hemitiroidectomía del lado de la lesión más istmectomía, que es la mínima cirugía aceptable en el cáncer diferenciado de tiroides, a lo que se agrega la investigación de los ganglios de cuello y su extirpación en caso necesario;

**b)** hemitiroidectomía del lado de la lesión, istmectomía y lobectomía (fig.7) amplia del contralateral, dejando poco tejido tiroideo y las paratiroides, y **c)** tiroidectomía total bilateral. (fig. 8 y 9)



**Fig.7 Lobectomía tiroidea derecha.**<sup>30</sup>



**Fig.8. Tiroidectomía total.**<sup>31</sup>



**Fig. 9 Mujer de 32 años tratada con Tiroidectomía Total.**<sup>21</sup>

El tratamiento hormonal tiene como finalidad inhibir la secreción de tiroglobulina y frenar el crecimiento tumoral. Se emplea predominantemente la levotiroxina y con menor frecuencia la triyodotironina. El yodo radioactivo, en particular el  $I^{131}$ , gracias a sus características químicas y físicas favorables y a la emisión de partículas beta de energía adecuada es el radionúclido de elección para el tratamiento de los tumores diferenciados de tiroides.<sup>33</sup>

Aparte del tratamiento con yodo radioactivo, la radioterapia externa y la remoción quirúrgica de metástasis individuales son adyuvantes en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides. La quimioterapia es de valor limitado.

En pacientes que desarrollan diferenciación potencial de sitios tumorales y pierden la captación de yodo, el tratamiento se enfoca a estas terapias alternativas.<sup>34</sup>

## **CAPÍTULO 5. YODO RADIACTIVO ( $I^{131}$ ) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO E TIROIDES**

### **5.1. DEFINICIÓN**

El yodo radiactivo ( $I^{131}$ ) es un isótopo que durante su desintegración emite energías beta y gamma, su vida media física es de 8 días. Se administra por vía oral y se excreta a través del sistema renal. Puede ser concentrado en células foliculares tiroideas o en células de cáncer diferenciado de tiroides.<sup>35</sup>

Banman fue el primero en asociar el yodo al funcionamiento de la tiroides. Posteriormente, la captación tiroidea con radioisótopos fue utilizada por primera vez por Hamilton en 1938, 1939 y 1940, realizando un amplio estudio en sujetos normales y en pacientes con diferentes tipos de bocio.

Los isótopos radiactivos de yodo fueron utilizados por primera vez para medir y rastrear la función tiroidea, posteriormente se aplicaron para el tratamiento de hipertiroidismo y enfermedades benignas de tiroides. Adicionalmente se evidenció un papel importante en el transporte del yodo por las células cancerosas tiroideas, siendo la base para el uso de  $I^{131}$  en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de tiroides.

En 1946 Samuel M. Seidlin y colaboradores, tratan a un paciente con cáncer de tiroides con  $I^{131}$ , y en 1951 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de patologías de tiroides. Fue el primer radiofármaco aprobado por la FDA.<sup>14</sup>

En 1983, se utilizó en México para el tratamiento de hipertiroidismo y cáncer de tiroides, por Gómez Mont y Mass.<sup>36</sup>

## 5.2. INDICACIONES

**Ablación.** La ablación con  $I^{131}$  de remanentes ha sido definida como la “destrucción de residuos, macroscópicamente normal de tejido tiroideo después de la tiroidectomía” <sup>37</sup>. La ablación con yodo radiactivo después de la tiroidectomía parcial o total es un procedimiento estándar en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Sin embargo, en pacientes con tumores menores a 1.5 cm sin metástasis, no diferenciados y si solamente se ha llevado a cabo lobectomía, el uso de  $I^{131}$  puede ser cuestionado. <sup>38,39</sup>

Es benéfico en **tres contextos**:

- a) Puede decrecer la recurrencia y los niveles de mortalidad por la erradicación de residuos microscópicos post operatorios,
- b) Hace posible llevar a cabo un rastreo completo del cuerpo 3-5 días después de la dosis de  $I^{131}$ ; y
- c) Facilita la detección temprana de recurrencias por la medición en suero de tiroglobulina. <sup>37</sup>

El tratamiento con  $I^{131}$  es recomendado para pacientes con cáncer de tiroides que se encuentran en los estadios III y IV de la enfermedad <sup>32</sup> (cuadro 6)

Definición		
T1	Tumor de 2cm de diámetro o menor	
T2	Tumor Primario de diámetro > 2-4 cm	
T3	Tumor Primario de diámetro >4 cm limitado a la tiroides o con mínima extensión extratiroidal	
T4 <sub>a</sub>	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula de la tiroides para invadir tejidos subcutáneos, larínge, traquea, esófago nervio laríngeo recurrente.	
T4 <sub>b</sub>	Tumor que invade la fascia prevertebral o involucra la arteria carótida Y nervios mediastínicos.	
TX	Tumor primario de tamaño desconocido, pero sin invasión extratiroidal	
NO	Nódulos no metastásicos	
N1 <sub>a</sub>	Metástasis a nivel IV (pretraqueal, paratraqueal y prelaringuea)	
N1 <sub>b</sub>	Metástasis cervical unilateral, bilateral y contralateral	
NX	Nódulos no evaluados en cirugía	
MO	Metástasis no distantes	
M1	Metástasis distantes	
MX	Metástasis distantes no evaluadas	
Estadios	Pacientes <45 años	Pacientes de 45 años o más
Estadio I	cualquier T, cualquier N, MO	T1, NO, MO
Estadio II	cualquier T, cualquier N, M1	T2, NO, MO
Estadio III		T3, NO, MO
		T1, N1 <sub>a</sub> , MO
		T2, N1 <sub>a</sub> , MO
		T3, N1 <sub>a</sub> , MO
Estadio IV A		T4 <sub>a</sub> , NO, MO
		T4 <sub>a</sub> , N1 <sub>a</sub> , MO
		T1, N1 <sub>b</sub> , MO
		T2, N1 <sub>b</sub> , MO
		T3, N1 <sub>b</sub> , MO
		T4 <sub>a</sub> , N1 <sub>b</sub> , MO
Estadio IV B		T4 <sub>b</sub> , cualquier N, MO
Estadio IV C		cualquier T, cualquier N, M1

**Cuadro 6 TMN. Sistema de Clasificación para Cáncer Diferenciado de Tiroides.**<sup>32</sup>

### 5.3. CONTRAINDICACIONES

- **Embarazo y amamantamiento.** El yodo radiactivo no se puede administrar a las madres gestantes ya que puede dar lugar a la destrucción de la tiroides fetal y a la aparición de hipotiroidismo neonatal debido a que cruza la placenta y se concentra en la tiroides de fetos de 12 semanas.<sup>27</sup>
- En cánceres indiferenciados de tiroides no existe captación de yodo, por lo tanto puede ser ineficiente y estos pacientes no pueden ser candidatos a este tratamiento.<sup>37</sup>

### 5.4. DOSIS

Una ablación de remanentes exitosa es usualmente definida como la ausencia de captación visible de yodo radiactivo sobre un subsiguiente diagnóstico en la exploración corporal.

La actividad mínima (30-100 mCi) necesaria para lograr la ablación exitosa de remanentes debe ser elegida, particularmente para pacientes de bajo riesgo. Si los residuos microscópicos de la enfermedad son dudosos o están documentados, o si es un tumor histológicamente más agresivo, las actividades altas (100-200 mCi) son las apropiadas.<sup>32</sup>

## 5.5 ADMINISTRACIÓN

La terapia ablativa con  $I^{131}$  es usualmente llevada a cabo de 4 a 6 semanas después de la cirugía, durante este periodo, el tratamiento hormonal es suspendido, ya que los niveles de suero de TSH deben ser superiores a 25-30  $\mu$ U/ml antes de la administración de  $I^{131}$  <sup>37</sup> llevando al paciente a un estado de hipotiroidismo <sup>40</sup>.

El aislamiento radiactivo en un área controlada debe ser detalladamente explicado al paciente, aunque los efectos secundarios la mayoría de las veces son leves, el hecho de estar restringido de circular libremente y de tener restricción de visitas, puede en algunos casos, producir un importante malestar emocional.

Después del consentimiento informado, se administrará la dosis de  $I^{131}$  por vía oral. El paciente debe estar en ayunas durante seis horas anteriores al tratamiento y debe permanecer una hora más después de recibir la dosis, para garantizar una buena absorción del radioyodo.

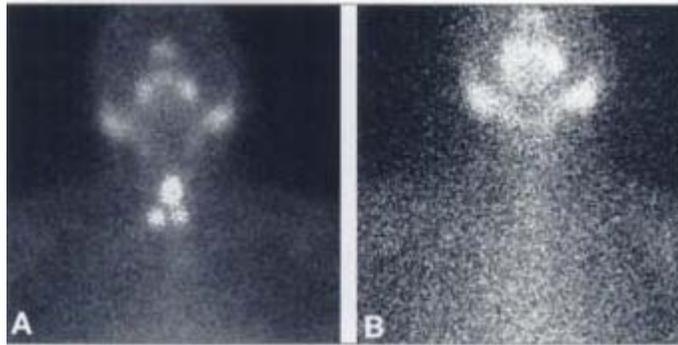
Durante la hospitalización, el paciente es inducido a ingerir grandes cantidades de líquido para aumentar la diuresis y la eliminación del yodo radiactivo que no fue absorbido por el tejido tiroideo y se excreta por vía urinaria, disminuyendo de este modo la irradiación sistémica y vesical, por esta razón se pueden indicar laxantes. También se excreta a través de la saliva y sudor, por lo tanto los pacientes deben ser alertados mentalmente para que sean capaces de cuidarse por sí mismos sin la asistencia de su familia o amigos, brindándoles una lista de medidas preventivas.<sup>40</sup> (cuadro6)

Instrucciones	Duración (Días)		
	30-100 mCi	100-150 mCi	150-200 mCi
<b>Para reducir la exposición externa a otros:</b>			
Limitar el tiempo en lugares públicos	2	3	4
Limitar el viaje privado con familiares en automóvil (hacerlo a una distancia de 1 metro de separación no mayor de 2 horas)	1	2	3
No viajar en transporte público o aviones	2	3	4
Retrasar el regreso al trabajo si el lugar u oficina son compartidos	2	3	4
Evitar el contacto con mujeres embarazadas y niños	4	5	6
Dormir en cama separada (separación mayor a 1.829m)	4	5	6
Hacer dos a tres descargas al sanitario después de usarlo	4	5	6
<b>Para minimizar la transferencia de I<sup>131</sup> o exposición interna:</b>			
Evitar el contacto de boca a boca	4	5	6
No compartir utensilios que tengan contacto con saliva (utensilios de comida, vasos, latas, etc.)	4	5	6
Usar toallas separadas	4	5	6

**Cuadro 6. Instrucciones para el paciente después del recibir el tratamiento con I<sup>131</sup>**  
40

El tiempo de aislamiento hospitalizado, por lo general, se extiende de 2 a 4 días,<sup>33</sup> hasta que la actividad corporal retenida sea inferior a 30 mCi.<sup>14</sup> Después del alta, en general de 4 a 7 días después de ser administrada la dosis, se obtienen imágenes a través de una cámara gamma de exploración corporal total de la distribución del radioyodo para confirmar la captación del remanente tiroideo y también para objetivar eventuales metástasis. (Fig. 10)

El tratamiento hormonal es iniciado después de la administración de  $I^{131}$ . Se recomienda la realización de al menos una exploración corporal en un periodo de 6 a 12 meses después de la administración de la dosis de radioyodo, para evaluar sus resultados. Si persiste tejido captante deberá programarse una nueva dosis complementaria. El seguimiento subsiguiente podrá ser efectuado por determinación de valores de tiroglobulina sérica, y es necesaria una exploración corporal cuando ésta se eleve.<sup>33</sup>



**Fig. 10 Rastreo corporal o Exploración total corporal en donde se muestra la eficacia de dosis ablativa de  $I^{131}$  en paciente con carcinoma papilar de tiroides sometido a tiroidectomía total y con tejido tiroideo remanente. A. antes de la dosis ablativa. B. 14 meses después de una dosis de 100 mCi de  $I^{131}$ .**<sup>33</sup>

## 5.6. EFECTOS COLATERALES DEL TRATAMIENTO CON $I^{131}$

### **Disfunción de glándulas salivales:**

Sialoadenitis parece ser el resultado directo en el daño producido por la radiación debido a la concentración de yodo por las glándulas salivales.<sup>38</sup>

El yodo es secretado en la saliva de 20 a 100 veces más que en el suero. La mayor afectación se encuentra en las glándulas parótidas.<sup>35</sup> Allweis y colaboradores encontraron que 10 de 87 pacientes (11,5%) que recibieron una dosis (100 mCi) de  $I^{131}$  reportaron síntomas de sequedad bucal, dolor e inflamación de glándulas.

**Dolor e inflamación del cuello:** la presentación de tiroiditis como inflamación de cuello puede ocurrir después de la terapia. Sin embargo, esto no ha sido bien documentado en pacientes con tratamiento de tiroidectomía parcial o tiroidectomía total, en la ausencia de metástasis, solo en casos de lobectomía. Los pacientes usualmente experimentan dolor, inflamación del cuello con una sensación de apretamiento o ahogamiento.

**Síntomas gastrointestinales:** náusea es el síntoma más frecuente. Antieméticos usualmente son administrados intramuscularmente para prevenir el vómito.

**Pérdida del gusto:** Varma y colaboradores encontraron pérdida del gusto con o sin distorsión (descritos como un sabor químico o metálico) en 41 de 85 pacientes que recibieron 150-200 mCi. El síntoma de sabor desagradable debido a la terapia ha sido encontrado en diversos reportes. Sin embargo, la persistente pérdida del gusto como cambios a largo plazo no ha sido reportada.

**Depresión de la médula ósea:** causa un decaimiento en el recuento de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Hemogramas deben de ser monitoreados antes y después de la terapia.<sup>38</sup> Se observa leucopenia y trombocitopenia transitorias. La frecuencia de micro núcleos en la periferia de los linfocitos se incrementa, indicando que la terapia indujo daño cromosómico en los linfocitos.

**Xeroftalmia:** ocurre en el 25.3% de los pacientes en el primer año y en el 13.9% en el tercer año después de la terapia con yodo radiactivo<sup>35</sup> con manifestaciones de conjuntivitis y queratoconjuntivitis.<sup>27</sup>

**Neumonitis:** I<sup>131</sup> es efectivo en pacientes con metástasis de pulmón. Su eficacia depende de la captación de yodo radiactivo. Estudios en la capacidad de difusión capilar no demostraron efectos adversos del yodo radiactivo. Solo fue reportado en pacientes con múltiples lesiones difusas.<sup>35</sup>

**Leucemia:** especialmente en pacientes con metástasis en hueso.

**Función ovárica y fertilidad femenina:** puede presentarse amenorrea transitoria y menopausia a temprana edad. Se ha encontrado un incremento en el riesgo de aborto después de seis meses del tratamiento;<sup>38</sup> el embarazo debe evitarse en el primer año de haber recibido I<sup>131</sup>.

**Fertilidad masculina:** oligospermia transitoria y reversible.<sup>35</sup>

## **CAPÍTULO 6. GLÁNDULAS SALIVALES Y YODO RADIATIVO ( $I^{131}$ )**

Se ha conocido por muchos años que la radiación causa disfunción de las glándulas salivales. Típicamente, la radiación de cabeza y cuello puede causar una pérdida de la función de las glándulas salivales aproximadamente del 50-80% de los pacientes. Se ha estimado que 40,000 pacientes por año que reciben radiación en el área de las glándulas salivales (de cualquier fuente externa o interna como  $I^{131}$ ) presentan problemas de xerostomía, alteración del gusto, incremento de caries dental, entre otros. Dosis que exceden los 50 Gy causan daño irreversible al tejido glandular. Se ha calculado que arriba del 24% de la dosis del  $I^{131}$  administrado para la terapia de cáncer de tiroides es perdido en la saliva. <sup>40, 41, 42</sup>

La concentración de  $I^{131}$  en las glándulas salivales es cerca de 30-40 veces más que en el plasma, suficiente para causar daño a las glándulas salivales. La disfunción de las glándulas salivales es el efecto secundario más común asociado con altas dosis de  $I^{131}$  para cáncer diferenciado de tiroides. <sup>43</sup>

### **6.1. CAPTACIÓN DE YODO RADIATIVO ( $I^{131}$ ) EN GLÁNDULAS SALIVALES**

Muchos tejidos normales, como las glándulas salivales, mucosa gastrointestinal, gónadas y glándulas mamarias, tienen la habilidad para concentrar yodo radioactivo bajo circunstancias normales. <sup>44</sup> (Fig. 11)



**Fig. 11 Rastreo corporal total donde se muestra la captación de yodo radiactivo**

El transporte de yodo es un paso fundamental en la biosíntesis de la hormona tiroidea, y ocurre a través de un simportador de  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS) una glucoproteína integral de la membrana plasmática localizada en la membrana basolateral de los tirocitos. NIS no es una proteína específicamente tiroidea desde que su expresión ha sido detectada en tejidos extratiroideos, como las glándulas mamarias, mucosa gástrica, glándulas salivales y lacrimales, plexo coroideo, piel, placenta y timo, entre otros tejidos. Además de su papel clave en la patofisiología de tiroides; la acumulación mediada por NIS dentro de otros tipos de célula podría ser usada para procedimientos diagnósticos y tratamiento de enfermedades malignas en otros tejidos.

El transporte de  $I^-$  mediado por NIS es manejado por el gradiente de  $Na^+$  transmembranal que es activado generalmente por la bomba  $Na^+/K^+$ -ATPasa, NIS regula el transporte hacia el interior de la célula de dos iones  $Na^+$  con la simultánea translocación de un ion  $I^-$ . (Fig. 12)

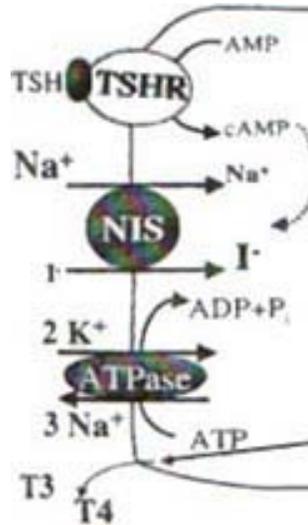


Fig. 12 NIS Simportador  $Na^+/I^-$ . <sup>17</sup>

NIS funciona como un transportador electrogenético, acumulando la carga positiva dentro de la célula. El transporte de  $I^-$  en los tejidos no tiroidales comparte características similares como las de la glándula tiroidea. Diversos estudios han localizado NIS en la membrana basolateral de glándulas exocrinas e indican que NIS podría ser involucrada en el transporte del yodo desde el plasma hasta los fluidos secretados por estas glándulas. <sup>46</sup>

En glándulas salivales estas proteínas no fueron detectadas en las células acinares, pero fueron detectadas en células ductales. <sup>47,45</sup>

## **6.2. MECANISMO DEL DAÑO INDUCIDO POR YODO RADIATIVO ( $I^{131}$ ) EN GLÁNDULAS SALIVALES**

A pesar de que todas las glándulas salivales están involucradas en el transporte del yodo radioactivo dentro de la saliva, la glándula parótida es más activa y sus células serosas son más susceptibles que los acinos mucosos a los efectos deletéreos de radiación ionizante.

El principal sitio de transporte de yodo dentro de la saliva es en el epitelio de los conductos intralobulares de la glándula parótida. El Yodo es excretado de los capilares periductales y concentrado por el epitelio ductal, en donde es secretado dentro del lumen ductal y transportado al interior de la cavidad bucal. Causa daño endotelial a la vasculatura glandular incrementando la permeabilidad capilar, e induce tanto alteraciones histológicas como cambios en la composición química de la saliva. Los niveles de fosfatasa están disminuidos, al igual que las prostaglandinas, las cuales han sido implicadas en la estimulación de la función glandular; también se ha encontrado disminuida la cantidad de bicarbonato<sup>45</sup>; y se activa la calicreína en la saliva, la cual induce un proceso obstructivo. La constricción del lumen ductal por la inflamación es el paso para la formación de un tapón gelatinoso.

El tapón resulta cuando un nido de células inflamatorias inducidas por radiación y el lumen ductal estrecho crean una obstrucción con el estancamiento y precipitación mucosa. Debido a que el tapón es suave, la presión retrógrada tarde o temprano resulta en expulsión y los síntomas disminuyen.

Un aumento en la capacidad de permeabilidad resulta en la filtración de proteínas plasmáticas y electrolitos alrededor de los tejidos intersticiales.

El daño simultáneo irradiado en los conductos intralobulares pierde su habilidad de filtrar e impedir el ingreso de proteínas de la saliva. Como resultado de estos dos mecanismos, los niveles de proteínas elevados son evidentes en la saliva parotídea. Elevados niveles de sodio y cloruro son también encontrados en la saliva de la parótida, debido al daño ductal por radiación, que no tiene su habilidad normal de los conductos para reabsorber estos electrolitos secretados por las células de los acinos terminales. Simultáneamente el paciente manifiesta un sabor salado o metálico por que los conductos intralobulares no reabsorben adecuadamente sodio y cloruro de la saliva. <sup>41, 44, 40, 50</sup>

El impacto de I <sup>131</sup> en el tejido de las glándulas salivales ha sido reconocido por más de 40 años. Xerostomía, incremento de caries dental, sialoadenitis y distorsión del gusto son complicaciones reconocidas de la terapia de yodo radiactivo. <sup>45</sup>

### **6.3. SIALOADENITIS INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO DE YODO RADIATIVO (I<sup>131</sup>)**

Sialoadenitis es la complicación más frecuente de la terapia de I <sup>131</sup> para cáncer de tiroides. Casi inmediatamente después de la terapia, la inflamación transitoria y dolor con descenso del flujo salival suelen presentarse; usualmente bilateral e implicación de las glándulas parótidas, se han hecho un problema conocido.<sup>41</sup> El daño glandular es asimétrico y cualquier combinación de alteración unilateral o bilateral puede ser desarrollado.<sup>43</sup>

Sin embargo, Allweiss y colaboradores encontraron que la sialoadenitis bilateral era más frecuente que unilateral.<sup>51</sup>

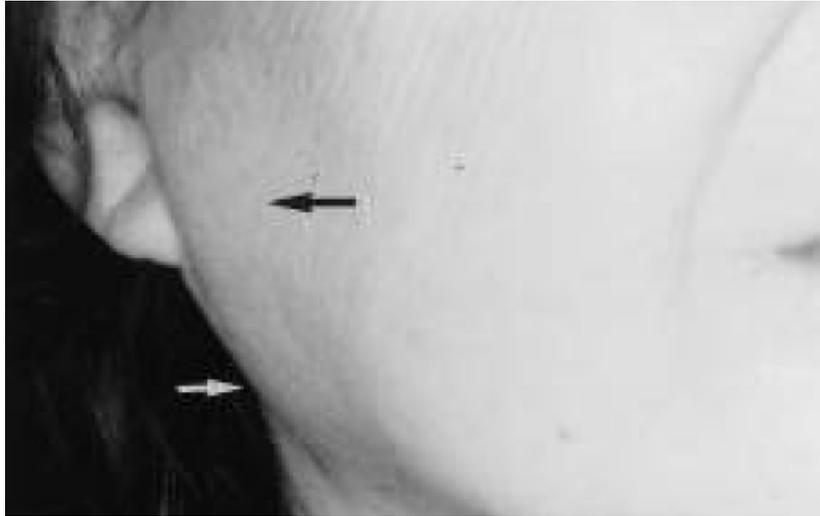
Las células serosas de las glándulas parótidas tienen mayor habilidad para atrapar yodo que las células mucosas de las glándulas submandibulares o sublinguales. Generalmente, el daño a las glándulas salivales submandibulares se hace más evidente cuando largas o múltiples dosis de yodo radioactivo son administradas.

La inflamación inducida por radiación causa incremento de la presión periductal con constricción ductal. Esto da lugar a retención salival y se añade inflamación con dolor.

Dentro de pocos días, la resolución de este proceso inflamatorio post terapéutico ocurre y los síntomas disminuyen. Desafortunadamente, ningún dato está disponible en cuanto a la frecuencia de esta inmediata sialoadenitis post-terapia.<sup>40,42</sup>

La frecuencia de estas complicaciones después de la terapia de  $I^{131}$  es incierta, pero probablemente clínicamente significa un 11%-30% de los pacientes.<sup>50</sup> Sialoadenitis ocurre entre 1 a 2 días después de la terapia con  $I^{131}$ .<sup>(38)</sup>

Numerosos reportes de daño permanente y sintomatología asociada han aparecido. Alexander y colaboradores examinaron a 203 pacientes en 3 meses después de la terapia con  $I^{131}$  (100-200mCi) y encontraron que 67 pacientes (33%) tenían síntomas de sialoadenitis. (Fig.13) Un año después, complicaciones salivales persistentes se presentaron en 87 pacientes.



**Fig. 13 Vista clínica de sialoadenitis en la glándula parótida derecha.** <sup>41</sup>

Más síntomas severos desarrollados con el tiempo, como los efectos de la ionización por radiación incorporada en la estructura genética de las células, hacen su aparición en las generaciones celulares sucesorias. <sup>41, 42, 50, 48</sup>

Las células de las glándulas salivales tienen un bajo índice mitótico y lenta reorganización, lo cual implica que el daño por radiación no se vuelva evidente por meses o años después de la terapia. <sup>53</sup>

Se ha sugerido que la presencia de metales de transición dentro de los gránulos secretorios serosos promueve la formación de radicales libres.

La producción de radicales libres puede explicar el aumento de la radiosensibilidad de las células de las glándulas salivales. <sup>49</sup>

#### 6.4. XEROSTOMÍA INDUCIDA POR YODO RADIACTIVO ( $I^{131}$ )

El 90% de las secreciones de saliva total son producidas por las glándulas salivales mayores. La glándula parótida contribuye el mayor volumen de saliva bajo condiciones de estimulación, sin embargo, las glándulas submandibulares son responsables de la mayoría de las secreciones bajo condiciones no estimuladas.<sup>49</sup>

Se considera que existe xerostomía cuando los niveles de flujo salival se encuentran por debajo de 0.1-0.2 ml/min en la saliva no estimulada y por debajo de 0.5-0.7 ml/min para la producción salival estimulada.<sup>(3)</sup>

La inflamación de la pared del conducto con el desecho de detritos dentro del lumen hace que se estreche e impida el flujo salival.<sup>48</sup>

La secreción de la glándula parótida es usualmente reducida cerca del 40% después de dosis de 270 mCi de  $I^{131}$ , y un 50-60% quienes reciben 500 mCi y cerca del 100% en quienes reciben 1 Curie o más.

Además, debido a que los efectos de la radiación en algunas ocasiones son asimétricos, algunas glándulas salivales pueden permanecer clínicamente inafectadas y continuar produciendo volúmenes normales de saliva.<sup>42,45</sup>

Un descenso del 50 a 60% del flujo salival ocurre durante la primera semana. La saliva se convierte viscosa y mucosa, indicando que algunos acinos mucosos están todavía funcionales.<sup>53</sup> Una xerostomía subjetiva asociada con o sin sialoadenitis se convierte aparente de 4 a 13 meses después de la terapia.<sup>44</sup>

El inicio de caries como se cree es secundario a la xerostomía inducida por la radiación, que predispone un crecimiento excesivo de la flora cariogénica. Sin embargo, la incidencia de caries dental no parece ser tan alta en pacientes con cáncer de tiroides que reciben terapia con yodo radiactivo.

Esto puede ser atribuible a la contribución de las glándulas submandibulares y sublinguales por su composición salival, debido a que estas glándulas parecen ser las menos afectadas.<sup>45</sup>

Creutzinger reportó que el uso de estimulantes salivales como los productos de limón han sido indicados para disminuir el tiempo transitorio de yodo radiactivo a través de las glándulas salivales; potencialmente decrece la cantidad de la radiación expuesta a los tejidos.<sup>45</sup> De los 4 sabores básicos: ácido, salado, amargo y dulce; el ácido es el más fuerte estimulante del flujo salival. De hecho, el ácido cítrico es comúnmente usado para inducir el flujo salival.<sup>54</sup> Medidas simples como chupar caramelos de limón o tomar jugo de limón han sido defendidas para reducir el daño a la radiación de las glándulas salivales. Sin embargo hay algunas dudas en cuanto si estas medidas disminuyen en general la exposición de  $I^{131}$  en las glándulas salivales.<sup>52</sup> No obstante, los dulces de limón incrementan no solo el flujo salival sino también el flujo sanguíneo, deben ser dados después de 24 horas de recibir  $I^{131}$ .<sup>44</sup>

## **6.5. ALTERACIÓN DEL GUSTO**

La percepción del gusto distorsionada ha estado reportada en un 16% de los pacientes que recibieron 150 mCi de  $I^{131}$  y 27% de los que recibieron 200 mCi de  $I^{131}$ . La explicación para la disfunción del gusto se apoya con las glándulas de Von Ebner, serosas, que están situadas cerca de los corpúsculos gustativos de las papilas circunvaladas. El fluido salival de las glándulas de von Ebner funciona para llevar las sustancias químicas de alimentos que facilitan el gusto. Con la pérdida de este transporte, la habilidad de los saborizantes químicos para activar los corpúsculos gustativos es inhibida.<sup>41</sup> La disfunción del gusto se desarrolla entre 4-60 días después de la terapia de  $I^{131}$ .<sup>44</sup>

## **6.6. PARÁLISIS FACIAL**

Levinson y colaboradores reportaron dos pacientes quienes desarrollaron rápidamente parálisis facial después de haber tenido altas dosis de  $I^{131}$ . Esto puede ser teorizado como el proceso inflamatorio asociado con sialoadenitis secundaria, involucrando al nervio facial que pasa a través de la parótida.

## **6.7. NEOPLASIAS**

Debido a que la radiación puede ser carcinogénica, la incidencia de neoplasias salivales después de la terapia de  $I^{131}$  han sido investigadas. Un pequeño pero estadísticamente significativo incremento de neoplasias después de  $I^{131}$  ha estado demostrado. Reportes incluyen el desarrollo de adenoma pleomórfico, linfoma de no Hodgkin y carcinoma mucoceludermode. Aunque pruebas definitivas sean escasas en cuanto a cambios neoplásicos, su presencia parecería estar en la proporción directa a la dosificación de  $I^{131}$ .<sup>41</sup>

## **6.8. CARIES**

La saliva, a través de su amortiguador, protege de la caries dental. Estadísticas en el incremento de caries no se han reportado después de la terapia de  $I^{131}$  probablemente porque la intensidad de xerostomía no es tan severa como lo visto con radiación externa.

## **6.9. CANDIDIASIS ORAL**

Candidiasis ha sido reportada después del uso de  $I^{131}$ , y es facilitada por la reducción del flujo salival debida al daño celular por altas dosis de  $I^{131}$ .<sup>41</sup>

## **CAPÍTULO 7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN LA DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS SALIVALES**

La exploración de las glándulas salivales, se lleva a cabo en primer lugar con procedimientos clínicos y en segundo, con técnicas complementarias. El propósito de la historia clínica es recoger de forma sistematizada todos los datos a través del análisis de síntomas y signos, que permita al clínico alcanzar un diagnóstico correcto. Es importante detallar en orden cronológico la información sobre el inicio y la evolución de la enfermedad. Todas las apreciaciones subjetivas del paciente deben ser anotadas. Se anotará la existencia de dolor y características, topografía, extensión e irradiación hacia otras zonas. La duración (breve o prolongada), frecuencia (intermitente o constante), intensidad y la iniciación (súbita, repentina o de forma gradual y paulatina). Se registrarán los antecedentes familiares, enfermedades previas, si las hubiera, como traumatismos, cirugías regionales, radioterapia cervicofacial e ingesta de fármacos.

En la inspección se detectará si existe la presencia de tumefacción y si ésta es unilateral o bilateral, si es brusca o pasajera y si guarda o no relación con el momento de la comida. Si existe sequedad bucal, alteración del gusto o disfagia. Es interesante preguntar si hay sequedad en otras mucosas como la nasal, ocular, genital, etc.

Se realizará la palpación de las glándulas salivales y en caso de existir tumefacción se percibirá si es uni o pluriglandular, si es dura o fluctuante y su delimitación.(Fig.14 y 15) Se debe examinar la apertura de los conductos glandulares y ver si mediante maniobras de manipulación se provoca la salida de saliva comprobando sus características (limpia y fluida o purulenta y viscosa).(Fig.16) También se valorará el ostium de salida de los conductos, si están eritematosos, dilatados, etc. <sup>3</sup>



**Fig. 14** Palpación bimanual de las glándulas parótidas. Se ubica al paciente ligeramente reclinado y que el plano que pase por el borde inferior de la mandíbula sea paralelo al piso. Se pide al paciente que protuya la mandíbula y con el pulpejo de los dedos se recorren los límites de la zona parotídea.<sup>3</sup>



**Fig. 15** Palpación bimanual de la glándula submandibular, con los dedos medios por debajo del borde inferior de la mandíbula y por delante del ángulo mandibular y apoyando el dedo pulgar por fuera del cuerpo mandibular, sin confundir con los ganglios de la zona.<sup>3</sup>



**Fig.16** Inspección de la mucosa yugal y conducto de Stenon. Para comprobar su permeabilidad, secamos con una gasa y estimulamos la glándula con un suave masaje.<sup>3</sup>

Medidas objetivas del flujo salival pueden ser llevadas a cabo directa e indirectamente. La medida directa involucra la colección de saliva del paciente, sin que éste degluta por un período de 5 minutos, y después la deberá escupir en un recipiente.<sup>54</sup> Se definirá como tasa de flujo salival, la cantidad de saliva obtenida, medida en ml por unidad de tiempo.<sup>3</sup>

Actualmente, las dos técnicas indirectas de imagen que ayudan al diagnóstico del daño de tejido seguido de la terapia de  $I^{131}$  a las glándulas salivales son la escintigrafía y sialografía (sialograma). La escintigrafía de glándulas salivales es una medida indirecta del flujo salival. Mide la captación de un radionúclido, como el  $^{99m}$ tecnecio-pertecnetato dentro de las glándulas salivales.<sup>54,55</sup>

La sialografía provee una demostración del sistema de conductos de las glándulas salivales por la administración de un agente de contraste radiopaco dentro de su sistema antes de que sean visualizadas.<sup>55</sup>

## **7.1. ESCINTIGRAFÍA O GAMMAGRAFÍA DE GLÁNDULAS SALIVALES.**

La evaluación de la función glandular es llevada a cabo por escintigrafía con la introducción intravenosa de un radioisótopo,  $^{99m}$ tecnecio-pertecnetato, un radioisótopo de molibdeno, considerado saludable porque solo tiene 6 horas de vida media y no produce ninguna destrucción radiactiva beta. Éste emite una radiación gamma no destructiva que puede ser representada por una cámara gamma. Este trazador es efectivamente concentrado y secretado por las glándulas salivales, así que permite estudiar la función glandular en tiempo real.<sup>41</sup>

Esta técnica provee imágenes de las glándulas parótidas y submandibulares por medio de la intervención fisiológica de la administración de un sialogogo como el jugo de limón que provee información sobre la patogenicidad de los conductos salivales y en general, la integridad funcional del sistema. <sup>56</sup>

### **7.1.1. TÉCNICA**

La técnica es más reproducible si el paciente ha realizado un ayuno previo de al menos 2 horas. Asimismo, se puede administrar un poco de agua previa a la realización de la prueba con el fin de retrasar la secreción del tecnecio en la boca y producir mayor retención en las glándulas.

En el momento de realizar la escintigrafía, se sitúa al paciente sentado o acostado boca arriba con la cabeza en proyección anterior o de Waters, y con el cuello hiperextendido para evitar la superposición de la actividad tiroidea.

Se utilizan rangos de dosis entre 1-15 mCi de <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato. Los estudios se inician con una adquisición dinámica rápida (duración de 60-120 segundos) inmediatamente tras la inyección de la dosis que se conoce como fase vascular y permite valorar el flujo sanguíneo en las glándulas. Posteriormente, se pueden seguir diversos protocolos para valorar la fase parenquimatosa, secretora o captación glandular del trazador: imágenes estáticas en diversas proyecciones durante una hora de exploración o continuar la adquisición dinámica durante un tiempo variable (30-60 min).

Por último, hay que valorar la fase excretora administrando un estímulo gustatorio como el limón.

A partir de las adquisiciones dinámicas se pueden obtener curvas de actividad/tiempo, se pueden extraer diversos índices para valorar las fases secretora y excretora de cada una de las glándulas.

Por ejemplo, se puede valorar la fase secretora con el índice de captación máxima (IC), el tiempo que se tarda en llegar a esta máxima captación ( $T_{max}$ ) o el porcentaje de acumulación máximo que puede alcanzar cada glándula (AM).

La fase excretora se puede valorar con parámetros como el tiempo que tarda en vaciarse la glándula tras un estímulo ( $T_{min}$ )

### 7.1.2. VALORACIÓN CUALITATIVA

Las únicas glándulas que van a poder ser observadas en la escintigrafía son las parótidas y las submandibulares, ya que las glándulas sublinguales y las menores tienen poca capacidad de concentración de yoduros y pertecnetato. En la primera fase, o de flujo vascular, se puede observar un flujo simétrico y bilateral a través de carótidas hacia las glándulas salivales. Posteriormente se inicia la concentración o atrapamiento del trazador en las glándulas. En este momento existe un aumento progresivo y simétrico de la captación, iniciándose desde el primer minuto y llegando al máximo entre los 5 y los 15 minutos de exploración. (Fig.17) A partir de los 15-30 minutos de exploración se puede observar la eliminación espontánea del trazador, cuya actividad va disminuyendo progresivamente en las glándulas y va aumentando en la boca, y llega a su máxima actividad en la boca aproximadamente en el minuto 60. En el caso de administrar un estímulo excretor, se observa una eliminación rápida, simétrica y completa del trazador.

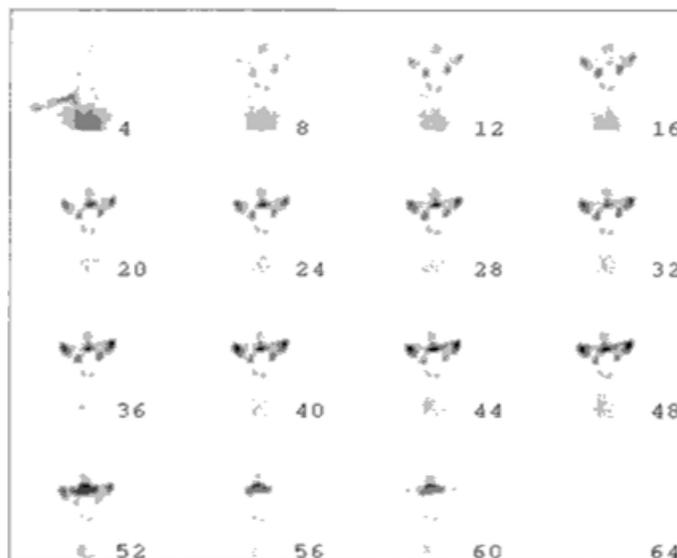
Durante muchos años los criterios más utilizados para la valoración visual de las glándulas salivales, especialmente para el diagnóstico de la xerostomía, han sido los *criterios de Schall* que consisten en la clasificación de cada una de las cuatro glándulas en una de las cuatro clases funcionales:

**GRADO I. Patrón normal:** rápida captación del trazador en los primeros 10 minutos de exploración y aparición de actividad en la boca en unos 20-30 minutos.

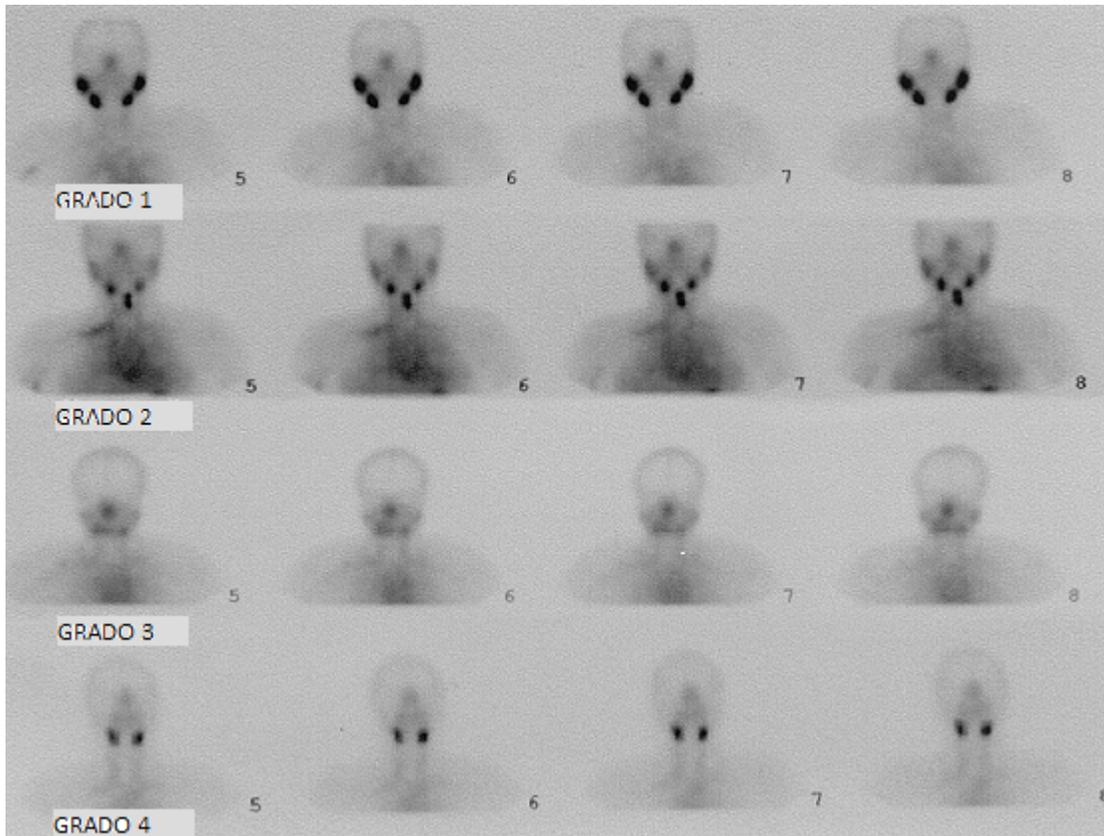
**GRADO II. Lesión leve-moderada:** ligero retraso en la captación y/o excreción del trazador. Disminución de la actividad observada tanto glandular como oral. Al final del estudio la actividad en la boca y las glándulas es similar.

**GRADO III. Lesión grave:** captación de trazador muy disminuida y retrasada, con falta de actividad en la boca al final del estudio.

**GRADO IV. Lesión muy grave:** falta total de captación del trazador en las glándulas y, por tanto, excreción no valorable. (Fig. 18)



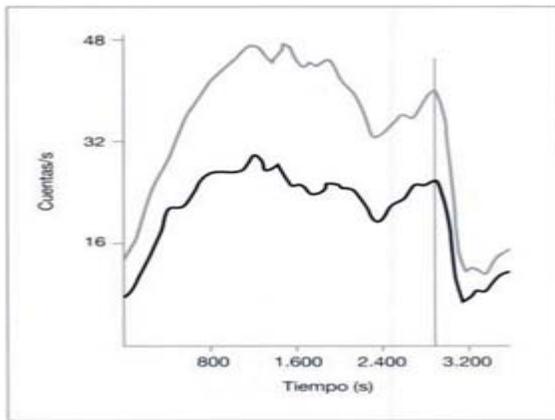
**Fig. 17** Imágenes secuenciadas de glándulas salivales (agrupadas en 1 imagen cada 4 min.). se observa un patrón de captación dentro de la normalidad, con eliminación espontánea previa administración de estímulo con limón, y un vaciado completo cuando se administra éste.<sup>33</sup>



**Fig. 18 Modelos de grado 1 (normal) y de 2 a 4 (anormal). Clinical Nuclear Medicine. 2002; 27(11).**

### **7.1.3. VALORACIÓN CUANTITATIVA.**

En una curva actividad/tiempo normal se podrá observar un ascenso rápido de ésta correspondiente a la captación glandular. A continuación la curva se horizontaliza, asciende o desciende ligeramente y, finalmente se produce una caída brusca de la actividad tras la administración del limón. A partir de los primeros 5-10 minutos la curva puede seguir siendo ascendente, aunque ya se observe actividad en la boca porque exista un mayor grado de captación glandular que de eliminación. La curva de las glándulas submandibulares presenta un ascenso más lento que las parótidas.<sup>33</sup> (Fig.19)



**Fig. 19** Curva actividad/tiempo normal en la que se observa eliminación del trazador previa al estímulo con limón tanto en parótidas como en submandibulares. Imagen tomada de Medicina Nuclear Aplicaciones clínicas. 2003

#### **7.1.4. ESCINTIGRAFIA DE GLANDULAS SALIVALES DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON I<sup>131</sup>**

Caglar (2002), Alexander y colaboradores (1998) demostraron que se disminuye la captación de <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato por las glándulas y se vuelve evidente especialmente más de 1 año posterior al tratamiento con yodo radiactivo indicando un proceso fibroso del parénquima.<sup>55</sup>

Ellos estudiaron un grupo de 71 pacientes con un rango de 16 a 73 años, a todos se les había realizado cirugía de tiroides y el 63% recibieron I<sup>131</sup> después de la cirugía con dosis de 100, 150 o 200 mCi. Se les realizaron escintigrafías de glándulas salivales 20 meses después de la administración de I<sup>131</sup>, las escintigrafías de glándulas salivales reveló daños de las glándulas mayores en un 69% (31 de 45) de los pacientes después de una dosis media de 150 mCi de I<sup>131</sup>. El resultado más frecuente de la terapia de yodo radiactivo fue la disminución de la captación y excreción. El deterioro en la función de la glándula parótida fue más común que la de las glándulas submandibulares. (Fig.20) Los pacientes con tiroidectomía parcial experimentaron menos complicaciones comparadas con los que tuvieron una gran resección.<sup>57</sup>

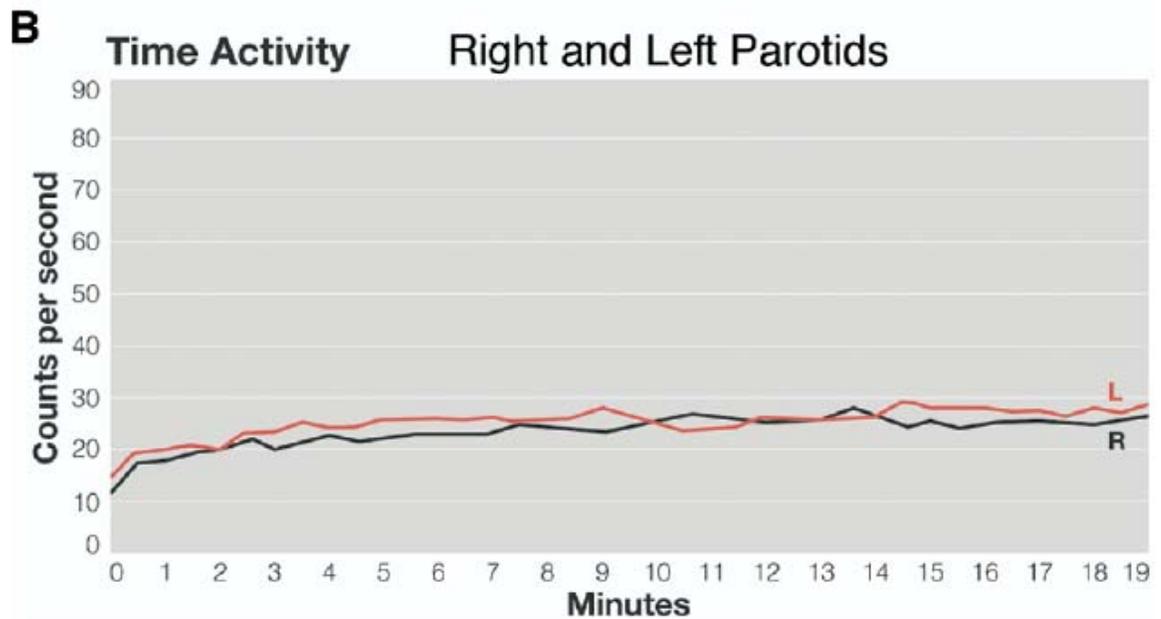
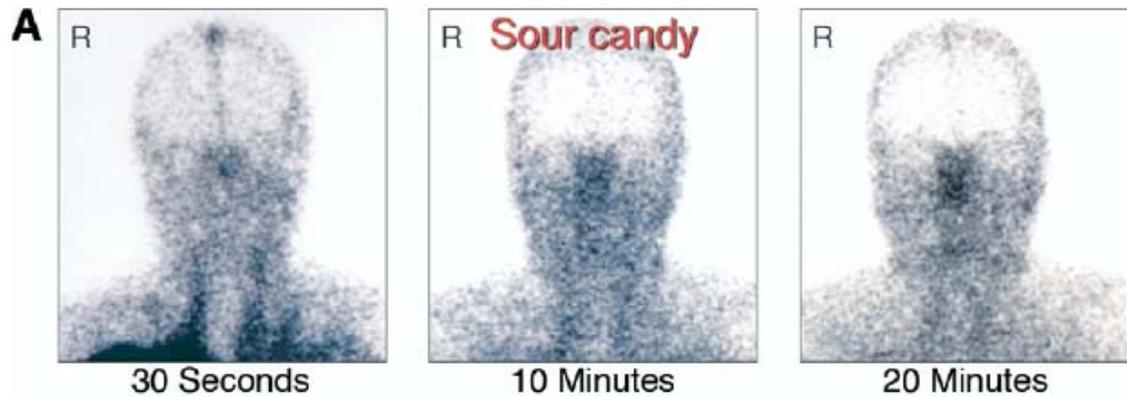


Fig. 20. Paciente que recibió 218 mCi de  $I^{131}$  2 años posteriores. A. la escintigrafía demuestra fracaso en la concentración de Tecnecio  $^{99m}$ -Pertecnetato de las glándulas parótidas y submandibulares, 10 minutos después de la administración. B. La línea recta de la gráfica actividad tiempo muestra la inhabilidad de las parótidas para concentrar o liberar el radioisótopo. <sup>61</sup>

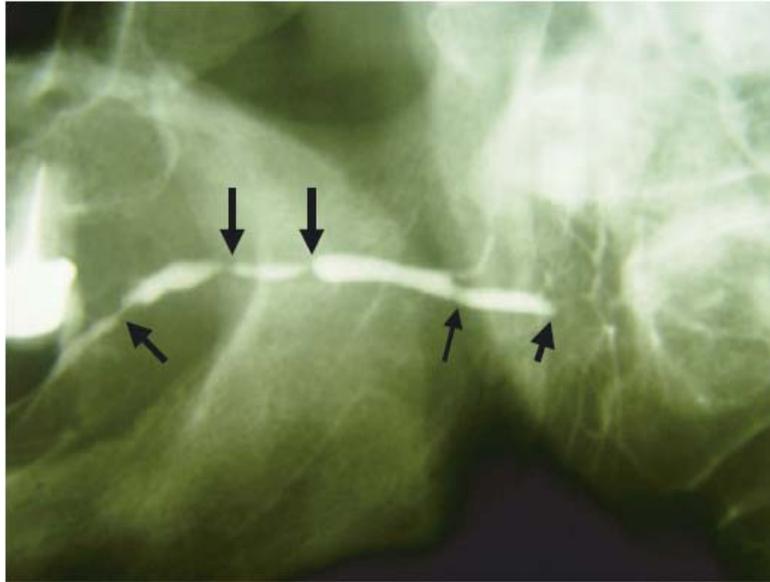
## **7.2. SIALOGRAFÍA.**

La sialografía se realizó por primera vez en 1902, y consiste en una técnica radiológica donde se introduce un agente de contraste yodado radioopaco en el sistema ductal de las glándulas salivales, antes de la realización de las técnicas radiológicas bidimensional, la radiografía panorámica o la tomografía convencional.<sup>58</sup> Está indicada para la evaluación de enfermedades inflamatorias crónicas de los conductos de las glándulas salivales.<sup>56</sup> (Fig.21) Las glándulas submandibulares y parótidas son más accesibles al estudio que las glándulas sublinguales.

### **7.2.1. TÉCNICA**

Para la aplicación del contraste yodado se sigue el siguiente orden:

- a) Se seca la zona de salida del conducto salival
- b) Se dilata el ostium de salida con unas gotas de pilocarpina, limón o tintura de yodo, puede usarse una sonda lacrimal para localizarlo.
- c) Se introduce el contraste en el conducto. Para ello se emplea un catéter fino o una aguja intramuscular despuntada. En el conducto de Wharton se emplean agujas más finas, las de uso odontológico.
- d) Normalmente se toman las siguientes radiografías: una antes de comenzar la técnica sialográfica, otra de vaciamiento a los 30 minutos, otra más de vaciamiento a los 60 minutos de la primera.<sup>59</sup>



**Fig. 21** vista sialográfica de múltiples constricciones ductales, después de la terapia con  $I^{131}$ .<sup>62</sup>

## CAPÍTULO 8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS POR YODO RADIACTIVO ( $I^{131}$ ) EN GLÁNDULAS SALIVALES

Los agentes sialogogos tienen una importante función en la prevención de las secuelas de la terapia con yodo radiactivo. Creutzling reportó que el uso de estimulantes salivales; como los productos de limón, han sido indicados para disminuir el tiempo de tránsito del yodo radiactivo a través de las glándulas salivales; hidratación y sialogogos son una opción razonable para el tratamiento de sialoadenitis inducida por radiación. Sin embargo, aún después de aplicar estas precauciones, los pacientes todavía experimentan efectos adversos. <sup>45</sup>

Una vez que el daño por radiación a las glándulas ha ocurrido, no se puede ofrecer ninguna cura permanente. Modalidades de tratamientos tradicionales involucran métodos conservadores, como masaje externo vigoroso en las glándulas parótidas,(fig.22) provocando la salida de saliva retenida; hidratación, y medicación colinérgica. <sup>42,51</sup>

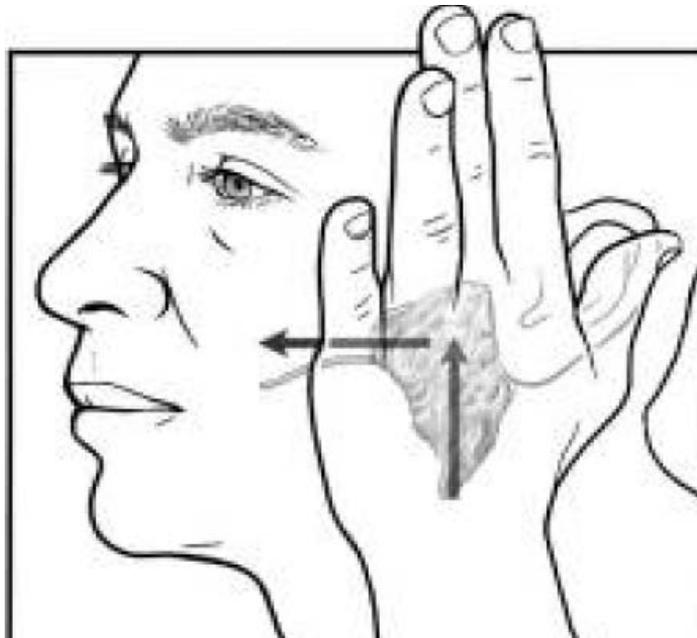


Fig. 22 Esquema que demuestra el método del masaje de las glándulas parótidas. <sup>41</sup>

Agentes sialogogos farmacológicos han sido investigados para prevenir el daño o maximizar la salida de algún residuo del tejido glandular. Estudios en animales y humanos han sugerido muchos agentes como la bromohexina, betanecol y cevimelina,<sup>42,49</sup> aunque el más investigado y efectivo es la pilocarpina<sup>49</sup>

### **8.1. PILOCARPINA**

La pilocarpina es un alcaloide natural, aislado originalmente en 1875 de las hojas del arbusto sudamericano *Pilocarpus jaborandi* o *pilocarpus microphyllus*. Farmacológicamente, el clorhidrato de pilocarpina es un agente parasimpaticomimético que funciona como agonista muscarínico con actividad  $\beta$ -adrenérgica moderada. Este alcaloide produce estimulación de las glándulas exócrinas.<sup>60</sup>

Fue el primer medicamento aprobado por la FDA, en 1992 para el tratamiento de xerostomía causada por radioterapia o síndrome de Sjögren.<sup>61</sup>

La dosis usual recomendada es de 5 a 10 mg administrados por vía oral, de 30 a 60 minutos antes de cada comida tres veces al día durante 12 semanas. El inicio del efecto sialogogo es a los 30 minutos y tiene una duración promedio de 2 a 3 horas. Los efectos secundarios más comunes incluyen los producidos por otros medicamentos colinérgicos, tales como malestar gastrointestinal, sudoración, taquicardia, bradicardia, visión borrosa, náusea, vómito, incremento en la producción de secreciones de la vía respiratoria y aumento de tonicidad de la musculatura lisa. Por lo tanto, es contraindicado en pacientes con enfermedades cardíacas, asma bronquial, angina de pecho, antecedente de infarto del miocardio, bronquitis crónica y enfermedad obstructiva crónica.<sup>60</sup>

La administración de pilocarpina en pacientes tratados con I<sup>131</sup> produce el incremento a corto plazo de la saliva y reduce la severidad de los signos y síntomas, con efectos secundarios insignificantes.<sup>62</sup>

Si después de haber aplicado estas modalidades tradicionales de tratamiento en el daño a las glándulas salivales por tratamiento con I<sup>131</sup>, los pacientes no responden a este tratamiento conservador, la resección de la glándula involucrada ha sido llevada a cabo.<sup>42,51</sup> Sin embargo, esto involucra riesgos adicionales por complicaciones postoperatorias y problemas cosméticos.

El método de sialoendoscopia ha sido introducido recientemente para el diagnóstico e intervención de las enfermedades en conductos salivales como estenosis.<sup>51</sup>

## **8.2. SIALOENDOSCOPIA**

Es una nueva técnica para el diagnóstico y el manejo de las enfermedades inflamatorias de las glándulas salivales. Konigsberger y colaboradores en 1990 fueron los primeros en introducir un mini endoscopio flexible. Nahlieli y colaboradores en 1994 describieron el uso de un mini endoscopio rígido dentro del sistema de conductos de las glándulas salivales.<sup>53, 63, 64</sup>

Los mini endoscopios pueden ser divididos en tres tipos: flexible, rígido y semirígido, éste último combina las ventajas del flexible y rígido, logra una mejor visión y una mejor habilidad para entrar y girar en ángulos agudos.<sup>64, 65</sup>

El endoscopio puede ser introducido en la glándula a través de su orificio natural, (Fig.23) la dilatación del orificio puede llevarse a cabo con una probeta lacrimal o un dilatador, o por medio de papilotomía.

La habilidad para entrar al conducto puede ser determinada por la medición del conducto por medio de una sialografía. <sup>65</sup>



**Fig.23** Introducción de un sialoendoscopio a través del orificio del conducto de Wharton (después de dilatarlo). Nótese el efecto de transiluminación. <sup>64</sup>

Las sialoendoscopías realizadas a pacientes que tuvieron terapia con yodo radiactivo muestran una imagen del sistema ductal, que demuestra una mucosa de revestimiento avascular sin la típica proliferación de vasos sanguíneos. Múltiples placas mucosas y constricciones del conducto principal también son observadas. <sup>55</sup> (Fig. 24)



**Fig. 24 vista endoscópica de una mucosa avascular y constricción .<sup>62</sup>**

El daño en el parénquima de las glándulas salivales seguido al tratamiento con altas dosis de yodo radiactivo puede ser reducido efectivamente con amifostina, de este modo se previenen los efectos secundarios como xerostomía y mejora la calidad de vida.<sup>66,67</sup>

### **8.3. AMIFOSTINA**

La amifostina, es un tiofosfato orgánico, también conocido como WR-1065; representa el primero de los nuevos medicamentos que han sido categorizados como agentes citoprotectores, no solo es el primero, sino también el único aprobado desde 1996 como sustancia radioprotectiva para la prevención de xerostomía inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.<sup>66</sup> Fue desarrollado durante la guerra fría como parte de la búsqueda de un agente que protegiera al personal militar en caso de un ataque nuclear.<sup>45</sup>

Es un medicamento inactivo que no puede proteger hasta que desfosforila a su metabolito activo, WR-1065, por una fosfatasa alcalina en la membrana plasmática. Una vez estando dentro de la célula, WR-1065 secuestra los radicales libres formados por la radiación, protegiendo al ADN del daño. <sup>68</sup>

A pesar de que es tolerada por los pacientes, se pueden presentar efectos adversos como hipotensión, náusea, vómito, estornudos, somnolencia, y ocasionalmente reacciones alérgicas que pueden incluir salpullido, fiebre y choque anafiláctico. Se administra por vía intravenosa en una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> con una duración de infiltrado de 3 minutos, 15-30 minutos antes de la terapia con radiación. <sup>68</sup>

A pesar de su seguridad, hay algunas indecisiones para prescribir amifostina en la terapia con I<sup>131</sup>, debido a que muchos médicos no están convencidos de una posible inhibición en la eficacia del yodo radiactivo en el tratamiento del cáncer. <sup>41</sup>

Han sido pocos los estudios que han investigado los efectos citoprotectores de la amifostina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que fueron tratados con altas dosis de I<sup>131</sup>. Bohuslavizki et al. evaluaron la función parenquimal por escintigrafía salival cuantitativa llevada a cabo en 50 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides antes y 3 meses después de altas dosis de I<sup>131</sup>; ellos encontraron que el daño en el parénquima de las glándulas salivales causado por altas dosis de I<sup>131</sup> puede ser significativamente reducido por amifostina. Su experimento en animales también reveló los efectos citoprotectores de amifostina contra la aplicación de I<sup>131</sup> en las glándulas salivales. Sin embargo, el estudio de Kim y colaboradores no mostró efectos citoprotectores de amifostina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con yodo radiactivo. El pretratamiento de amifostina no previene el daño a la función del parénquima de las glándulas salivales después del tratamiento con I<sup>131</sup>. <sup>69</sup>

## CONCLUSIONES

En esta investigación se puede concluir que el único tratamiento, después del quirúrgico, para pacientes con cáncer de tiroides es la ablación de residuos de tejido tiroideo con yodo radiactivo ( $I^{131}$ ), siempre y cuando sea únicamente en cánceres diferenciados, como lo son el papilar y el folicular, ya que a éstos se les considera funcionantes, por la habilidad de captar yodo.

El tratamiento con yodo radiactivo puede ser saludable y efectivo en la reducción del riesgo a recidiva de la enfermedad.

Cuando el cáncer no tiene dicha habilidad, se recurren a terapias alternativas como lo son la radioterapia o la quimioterapia. Sin embargo, tanto la terapia con yodo radiactivo como la radioterapia, inducen efectos colaterales en los pacientes, algunos transitorios y otros permanentes, entre ellos están, náuseas, vómito, cefalea, trombocitopenia, oligospermia, amenorrea, fibrosis pulmonar, leucemia y disfunción en glándulas salivales, y en algunas ocasiones, formación de tumores sólidos en ellas.

El efecto transitorio en glándulas salivales, que se ha reportado en pacientes que reciben dosis de yodo radiactivo, es sialoadenitis con disgeusia, los cuales ceden aproximadamente a las dos semanas de haber recibido el tratamiento. Sin embargo, estudios realizados reportan un daño permanente en pacientes que reciben altas dosis, esto es, de 150 a 200 mCi de yodo radiactivo, o a veces hasta 500 mCi en casos de metástasis, en los cuales se presenta nuevamente sialoadenitis a los tres meses o al año, con la consecuente xerostomía; y con menor frecuencia, la presencia de caries cervicales, candidiasis y parálisis facial.

Aunque aún no se conocen bien los mecanismos o la patofisiología del daño permanente en glándulas salivales, algunos autores especulan que existe una inflamación crónica en las glándulas salivales, la cual progresa, dando como resultado una fibrosis del parénquima glandular con pérdida de la función; sin embargo, también se afirma que el daño por radiación al ADN de las células, es heredado a las sucesivas generaciones celulares, aunado a que las células acinares poseen un bajo índice mitótico.

Hasta el momento, no se ha comprobado la manera de prevenir estos efectos, a pesar del surgimiento de agentes citoprotectores a la radiación como lo es la amifostina. Sin embargo, hay formas de cómo tratar estos efectos, mediante agentes sialogogos como la pilocarpina y con una adecuada hidratación y buena higiene bucal.

Es importante que tanto clínicos que lo administran como pacientes que reciben este tratamiento con yodo radiactivo, estén conscientes de la posibilidad de desarrollar tales efectos, como xerostomía, dolor e inflamación de las glándulas salivales.

La labor del cirujano dentista está en realizar una adecuada historia clínica, y tener especial atención en los datos que los pacientes nos proporcionen para una detección temprana, y así poder hacer conciencia en este tipo de pacientes sobre el daño y el tratamiento de los síntomas.

## GLOSARIO

**CÁMARA GAMMA:** Llamada también cámara de Anger es un aparato que permite hacer imágenes estáticas de la biodistribución de los radiofármacos administrados a los pacientes.

**CURIE (Ci):** Corresponde a  $3,7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo.

**GAMMAGRAMA:** Es una técnica de imagen que emplea isótopos radiactivos para estudiar el funcionamiento de distintos órganos por medio de una gammacámara. Proporciona información única en el diagnóstico de múltiples afecciones tiroideas como ectopias, prolongaciones endotorácicas y permite diferenciar los bocios difusos, mono y multinodulares.

**I<sup>123</sup>:** Radioisótopo con una vida media de 13 horas que emite radiación gamma, con ausencia de radiación beta, permite una radiación a la tiroides del orden del 1% de la recibida con el I-131.

**ISÓTOPO:** Cuando dos núclidos tienen el mismo número de protones, pero distinto número de neutrones. Es decir, tienen igual número atómico, pero diferente número de masa, o sea las diferentes formas de un elemento.

**LEVOTIROXINA:** o L-tiroxina, T4 sintética, o 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina, es una forma farmacéutica de síntesis de la hormona tiroidea tiroxina. La levotiroxina por vía oral se absorbe exclusivamente en el [duodeno](#). Tras la ingesta, inicia su acción a los 3-5 días. La vida media plasmática de la levotiroxina es aproximadamente de 7 días.

**MILICURIES (mCi):** 1 mCi = 0,001 Ci.

**RADIACIÓN  $\beta$ :** Está constituida por un electrón procedente de un radionuclido, será por tanto, de carga negativa. La transmutación que se

produce da origen a un elemento de igual número de masa y de número atómico superior en unidad.

**RADIACIÓN  $\gamma$ :** Es de naturaleza electromagnética, es decir, la misma que corresponde a la luz visible, a la radiación ultravioleta o a los rayos X, y no posee, por tanto, ningún tipo de carga.

**RADIOACTIVIDAD:** Propiedad que presentan algunos isótopos de transformarse espontáneamente en otros, emitiendo energía radiante.

**RADICALES LIBRES:** son átomos o grupos de átomos producto de la oxigenación celular. Son inestables y muy reactivos, causan daño celular, disminuyen el sistema inmune y cambian la conformación genética.

**RADIONÚCLIDO:** Núcleo atómico que se caracteriza por emitir radiaciones ionizantes para transformarse en otro, que a su vez puede emitir o no radiaciones, hasta llegar a alcanzar la estabilidad nuclear, transformándose al final en un núclido estable. Los radionúclidos se pueden presentar en la naturaleza o producir en el laboratorio. En el campo de la medicina, se usan en las pruebas de imagenología y para tratamiento. También se llama radioisótopo.

**QUIMIOTERAPIA:** Administración de fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades **neoplásicas** que tienen como función el impedir la reproducción de las **células cancerosas**. Dichos fármacos se denominan medicamento **citotástico**, citostáticos o **citotóxicos**.

**VIDA MEDIA:** Es el tiempo en que se disminuye a la mitad la población de átomos radiactivos.

**$^{99m}\text{Tc}$ -perteneclato:** Radioisótopo con una vida media de 6 horas utilizado para la obtención de imágenes.

## REFERENCIAS

1. Ross M. Gordon K. Wojciech P. Histología. **Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular**. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial medica panamericana, 2005. Pp.456-461.
2. Velayos J.L. Diaz S.H. **Anatomía de la cabeza: con enfoque odontoestomatológico**. Madrid: Editorial médica panamericana, 2001. Pp.222-234.
3. Escovich L. Novelli J.L. **Glandulas salivales: patología, diagnostico y tratamiento**. Argentina: Facultad de odontología, universidad del Rosario, 2002. Pp.19-53
4. Fuentes R, De Lara, G. **Corpus Anatomia humana general**. Mèxico, D.F: Trillas, 1997. Pp. 828,884.
5. Dobrosielski-Vergona Kathleen. **Biology of the salivary glands**. EUA.1993. Pp.1-14
6. Guyton A, Hall J. **Textbook of medical physiology**. 9a ed. EUA: W.B. Saunders, 1996. PP.816-818
7. Tortora G, Grabowski S. **Principios de Anatomía y Fisiología**.7ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1996. Pp. 772-774
8. Ralph W. **Bioquímica dental básica y aplicada**.2ª ed. Mexico: Manual Moderno, 1990.
9. Guyton A, Hall J. **Fisiología medica**. 11a ed. Madrid: Harcourt Brance, 2006. Pp. 793-795.
10. Edgar M. Dawes C, O'Mullane D. **Saliva and Oral Health**. British Dental Association. 2004. Pp. 2-65.
11. Levy M, Koeppen B. **Berne y Levy Fisiolgia**.4a ed. Madrid: Elsevier, 2006. Pp.373-375
12. Dorantes A. Martínez Y. Sibaja C. Blanno A. **Endocrinología Clínica**. 2ª ed. México: Manual Moderno, 2005. Pp. 105-112.
13. Flores F. Cabeza de Flores A, Calarco E. **Endocrinología**. 5ª ed. México: Méndez Editores, 2005. PP. 551-594.

14. Ziessman H, O'Malley A, Thrall J. **Medicina Nuclear: Los requisitos en radiología**. 3ª ed. España: Elsevier, 2007. Pp.
15. Drucker R. **Fisiología Médica**. México: Manual moderno, 2005. Pp. 549
16. Harrison T.R. **Principios de Medicina Interna**. 16ª ed. Mc Graw Hill. 2006. Pp. 2314-2339
17. Spitzweg C, Morris J. The immune response to the iodide transporter. *Endocrinol. Metabo. Clin N Am*: 2000; 29(2)
18. Cotran R, Kumar V, Robbins S. **Robbins Patología Estructural y Funcional**. 5ª ed. Madrid: McGraw-Hill interamericana, 1995. Pp. 271-289.
19. Lawrence H. **Diagnóstico Clínico y Tratamiento**. 40ª ed. México: Manual Moderno, 2004. Pp. 1579-1580.
20. **Diccionario Mosby pocket de medicina**. Mosby Staff. España 2004.
21. Novelli J.L. **Seguimiento en el Cáncer de Tiroides**. 1ª ed. Argentina: UNR Editora, 2005. Pp. 25-37.
22. <http://tiroides-salud.blogspot.com/2008/06/el-cncer-de-tiroides.html>
23. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun. **MJ 2006 Cancer Statistics**. *CA Cancer J Clin* : 2006; 56: 106-130.
24. Rizo P, Sierra M, Vázquez G, Cano M, Meneses A, Mohar A. **Registro Hospitalario de Cáncer: compendio de cáncer 2000-2004**. *Rev. Del Instituto Nacional de Cancerología* 2007; 2:203-287.
25. Tirado L, Granados M. **Epidemiología y Etiología del Cáncer de la Cabeza y el Cuello**. *Rev. del Instituto Nacional de Cancerología* 2007; 2: 9-71
26. Halabe J, Mercado M, Nellen H. **Tiroides Guía Práctica para el clínico**. México: Manual Moderno, 2001. Pp. 125-153.
27. Wyngararden J, Lloyd S. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 19ª ed. México: McGraw-Hill interamericana: 1994. Pp. 1454-1466.

28. García R. **Medicina Nuclear en la clínica oncológica**. 1ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana, 1999. Pp. 51-59.
29. Devita V, Hellman S. **Cáncer. Principios y Práctica de Oncología**. 5ª ed. Madrid: editorial médica panamericana, 2000. Pp. 219-227.
30. [http://www.conganat.org/9congreso/trabajo.asp?id\\_trabajo=847&tip\\_o=2](http://www.conganat.org/9congreso/trabajo.asp?id_trabajo=847&tip_o=2)
31. Sabiston D. Sabiston Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. España: Elsevier, 2005. Pp. 977.
32. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, Mazzaferri E, McIver B, Sherman S, Tuttle S. **Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer**. American Thyroid Association 2006; 16: 109-141
33. Carrió I, Carrió E, Abarzúa M, Gonzalez C. **Medicina Nuclear. Aplicaciones Clínicas**. Barcelona: Elsevier, 2003. Pp. 169-200, 229-233.
34. Masud S, Ralph V, McCready, Cilve H. **Treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma with high activity radioiodine therapy**. Nuclear Medicine Communications. 2004; 25: 789-805.
35. Suhai D, Woodhouse J, Lukman T, Adedayo O. **Side Effects of High-dose Radioactive Iodine for Ablation or Treatment of differentiated thyroid carcinoma**. Journal of nuclear medicine technology. 2002; 30: 165-171
36. Piqueras J, Labana J, Secades I, Matinez J, Sanchez A. **Medicina Nuclear Clínica**. 1ª. Ed. Madrid: Marbàn, 1994. Pp. 65
37. Klain M, Marcel R, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M. **Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma**. European journal of Nuclear Medicine. 2002; 29: 479-485.
38. Wartofsky L. **Thyroid cancer. A comprehensive guide to clinical management**. EUA: Humana press, 2000. Pp. 147-181.
39. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez F, Smit J, Wiersinga W. **Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup> I) in patients**

- with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report.** European Journal of Endocrinology. 2005; 153: 651-659.
40. Parthasarathy L, Elpida S, Crawford M. **Treatment of Thyroid Carcinoma: Emphasis on High-Dose <sup>131</sup>I Outpatient Therapy.** Journal of Nuclear Medicine Technologies. 2002; 30: 165-171.
  41. Mandel S, Mandel L. **Radioactive Iodine and the Salivary Glands.** Thyroid. 2003; 13: 265-271.
  42. Mandel L, Liu F. **Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine.** Journal of American Dental Association. 2007; 138: 1582-1587.
  43. Jentzen W, Schneider E, Freudenberg L, Eising E, Görges R, Müller S, Brandau W, Bockisch A. **Relationship between cumulative radiation dose and salivary gland uptake associated with radioiodine therapy of thyroid cancer.** Nuclear Medicine Communications. 2006; 27:669-676-
  44. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Noguchi Y, Noguchi S. **Does Lemon Candy Decrease Salivary Gland Damage After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer?** Journal of Nuclear Medicine. 2005; 46:261-266.
  45. Kenneth A, Newkirk A, Matthew D, Ringel, Wartofsky L, Burman K. **The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction.** Ear, Nose & Throat Journal. 2000
  46. Carvalho D, Ferreira A. The **importance of Sodium/Iodine Symporter (NIS) for Thyroid Cancer Management.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51:672-682.
  47. Jhiang S, Cho J, Ryu K, De Young B, Smank A, McGaughy V, Fishcher A, Mazzaferri E. **An Immunohistochemical Study of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter in Human Thyroid Tissues and Salivary Gland Tissues.** Endocrinology. 1998; 139:4416-4418.
  48. Mandel S, Mandel L. **False-positive xerostomia following radioactive iodine treatment: case report.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103:e43-e47.

49. O'Connell. ***Natural History and Prevention of Radiation Injury***. Adv Dent Res. 2000;14:57-61.
50. Raza H, Khan A, Hameed A, Khan A. ***Quantitative evaluation of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy using salivary gland scintigraphy***. Nuclear Medicine Communications. 2006; 27:495-499.
51. Kim J, Han G, Lee S, Lee D, Kim Y. ***Sialoendoscopic Treatment for Radioiodine Induced Sialadenitis***. Laryngoscope. 2007; 117:133-136.
52. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. ***Salivary Gland Toxicity after Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer***. Clinical Oncology. 2007; 19:83-86.
53. Guchelaar H, Vermes A, Meerwarldt J. ***Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment***. Support Care Cancer. 1997; 5: 281-288.
54. Berk L, Shivnani T, Small W. ***Pathophysiology and management of Radiation-induced Xerostomia***. The Journal of Supportive Oncology. 2005; 3:191-200.
55. Nahlieli O, Nazarian Y. ***Sialadenitis following radioiodine therapy- a new diagnostic and treatment modality***. Oral Diseases. 2005; 12: 476-479
56. Loutfi I, Madhusoodanan K, Ebrahim K. ***Salivary Gland Scintigraphy: The Use of Semiquantitative Analysis for Uptake and Clearance***. Journal of Nuclear Medicine Technologies. 2003; 31:81-85.
57. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. ***Scintigraphy Evaluation of Salivary Gland Dysfunction in Patients with Thyroid Cancer After Radioiodine***. Clinical Nuclear Medicine. 2002; 27: 767-771.
58. Whithe S, Pharoah, M. ***Radiología Oral Principios e Interpretación***. 4ª ed. Madrid: Harcourt, 2002. Pp.608-609.
59. Chimenos, E. ***Radiología en Medicina Bucal***. Barcelona: Masson, 2005. Pp. 191-195

60. Mosqueda A, Luna K, Irigoyen M, Díaz M, Coll A. ***Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.*** Med Oral. 2004; 9: 204-11.
61. Shiboski, C, Hodgson T, Ship J, Schiodt M. ***Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy.*** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103: s66.e1-s66.e19.
62. Aframian D, Helcer M, Livini D, Markitziu A. ***Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer.*** Oral Diseases. 2006; 12: 297-300.
63. Baptista P, Gimeno C, Rey J, Casale M. ***Sialoendoscopy: a New Alternative for the Treatment of Salivary Pathology.*** Our Experience. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59: 120-3
64. Nahlieli O, Hecht L, Nazarian Y, Turner M. ***Sialoendoscopy: A new Approach to salivary gland obstructive pathology.*** J Am Dent Assoc. 2006; 137:1394-1400.
65. Nahlieli O, Baruchin A. ***Endoscopic Technique for the Diagnosis and Treatment of Obstructive Salivary Gland Diseases.*** J Oral Maxillofac surg. 1999; 1294-1401.
66. Kutta H, Kampen U, Sagowoski C, Brenner W, Bohuslavizki K, Paulsen F. ***Amisfostine is a Potent Radioprotector of Salivary Glands in Radioiodine Therapy.*** Strahlenther Onkol. 2005; 181: 237-45.
67. Sagowski C, Wenzel S, Uwe F, Kehrl W. ***Studies on the radioprotective potency of amisfostine on salivary glands of rats during fractionated irradiation: acute and late effects.*** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2003; 260: 42-47.
68. Kouvaris J, Kouloulis V, Vlahos L. Amifostine: ***The First Selective-Target and Broad-Spectrum Radioprotector.*** The Oncologist. 2007; 12: 738-747.
69. Kim S, Young H, Kim Y, Jun S, Yul H, Sung J. ***Limited cytoprotective Effects of Amifostine in High-Dose Radiactive Iodine 131-Treated***

***Well-Differentiated Thyroid Cancer Patients: Analysis of Quantitative Salivary Scan.*** Thyroid. 2008; 18: 325-331.