

**INCIDENCIA DE TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA E HIPOGONADISMO EN PACIENTES CON
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN CENTRO MÉDICO DE FLORIDABLANCA
– SANTANDER - COLOMBIA EN EL PERÍODO 2009-2019**

Reinaldo Ferney Arias Ariza
Médico residente
Candidato a Especialista en Medicina Interna

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de Salud
Escuela de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bucaramanga
2021

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

**INCIDENCIA DE TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA E HIPOGONADISMO EN PACIENTES CON
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN CENTRO MÉDICO DE FLORIDABLANCA
– SANTANDER - COLOMBIA EN EL PERÍODO 2009-2019**

Presentado por:

Reinaldo Ferney Arias Ariza MD

Estudiante de postgrado Medicina Interna UNAB

Trabajo de Investigación para optar a Título de Especialista en Medicina Interna

Directores de proyecto de grado:

Dr. Edwin Antonio Wandurraga Sánchez

Médico especialista en Medicina Interna, Endocrinología

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

Médico especialista en Medicina Interna, Hematología

Asesor Epidemiológico

Miguel Enrique Ochoa

Médico, Magíster en Epidemiología

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Bucaramanga

2021

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Dedicatoria

En primera instancia a Dios padre celestial y la virgen María...

Por bendecir mi vida y la de mi familia, por guiarme en el camino de la vida.

A mi padres...

Por su confianza y apoyo incondicional, por enseñarme el sentido de la vida. Con quienes comparto con orgullo y alegría este tan anhelado logro.

A Keily, mi compañera de vida...

Por su amor y apoyo incondicional.

Agradecimientos

A Dios por regalarme la vida, por darme la oportunidad de nacer en tan maravillosa familia y la dicha de compartir con cada de una de las personas con quienes me he encontrado en el camino de la vida.

A mis padres Nidia y Uriel, por traerme a este mundo y darme ejemplo de amor, fortaleza, perseverancia y resiliencia, por darme su apoyo incondicional en cada circunstancia, mis triunfos son tan míos como de ellos.

A mi compañera de vida Keily, por su amor y motivación, su apoyo incondicional ha sido esencial para lograr esta meta.

A mis hermanos Kevinton, Uriel, Anderson y a toda mi familia, por confiar siempre en mí y brindarme su apoyo en tiempos de necesidad.

A mi profesor y director de tesis Dr. Edwin Wandurraga, su ejemplo como persona y profesional ha sido invaluable en mi formación profesional, sin su apoyo habría sido imposible llevar a cabo esta tarea, el triunfo es compartido.

A mi profesora y codirectora de tesis Dra. Claudia Sossa, por creer en mis capacidades y haberme motivado a realizar este proyecto, por depositar su confianza en mí a lo largo del postgrado.

Al cuerpo docente del postgrado, en especial los doctores Gustavo Parra, Germán Tovar, Diego Saabi, Francisco Naranjo, Juan Carlos Villar y Juan G. Sarmiento, porque sus enseñanzas tanto académicas como humanas reflejan el internista que aspiro ser.

A mis amigos y compañeros de residencia, quienes dieron a este proceso un entorno de camaradería y con quienes viví experiencias memorables.

A los doctores Juan Camilo y Brian por darme su apoyo en el avance de este trabajo.

A Dorita, Ximena y Yamile, pues su ayuda, humildad y sentido de colaboración hacen que la UNAB se sienta como una familia.

A la UNAB y la FOSCAL, porque en sus escenarios he vivido experiencias académicas y formativas invaluable.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Tabla de contenido

Listado de tablas.....	8
Listado de figuras.....	9
Resumen y palabras clave.....	10
1. Justificación y planteamiento del problema.....	14
2. Marco teórico.....	16
2.1 Trasplante de precursores hematopoyéticos.....	16
2.2 Disfunción tiroidea e hipogonadismo asociados al TPH y el tratamiento para el cáncer.....	17
3. Estado del arte.....	19
4. Objetivos.....	21
4.1 Objetivo general.....	21
4.2 Objetivos específicos.....	21
5. Hipótesis.....	22
6. Metodología.....	23
6.1 Diseño.....	23
6.2 Universo.....	23
6.3 Población y muestra.....	23
6.4 Criterios de elegibilidad.....	24
6.4.1 Criterios de inclusión.....	24
6.4.2 Criterios de exclusión.....	24
6.5 Variables.....	24
6.6 Recolección de datos.....	33
6.7 Plan de análisis de datos.....	34
7. Consideraciones éticas.....	35
8. Resultados.....	36
9. Discusión.....	50
10. Fortalezas y limitaciones.....	57
11. Conclusiones.....	58

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

12. Anexos.....	59
13. Referencias bibliográficas.....	62

Listado de tablas

Tabla 1. Características de la población base llevada a TPH.....	36
Tabla 2. Características relacionadas con la enfermedad hematológica y del TPH.....	38
Tabla 3. Niveles de TSH, T4L y anticuerpos anti peroxidasa tiroidea pre TPH, 1 y 3 años post TPH.....	40
Tabla 4. Niveles de testosterona en hombres pre TPH, 1 y 3 años post TPH.....	40
Tabla 5. Análisis bivariado con incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 y 3 años pos TPH como variables desenlace.....	43
Tabla 6. Análisis bivariado con incidencia acumulada de hipertiroidismo a 1 y 3 años pos TPH como variables desenlace.....	45
Tabla 7. Análisis bivariado con incidencia acumulada de hipogonadismo masculino a 1 año pos TPH como variable desenlace.....	47
Tabla 8. Análisis bivariado con incidencia acumulada de insuficiencia ovárica temprana a 1 año pos TPH como variable desenlace.....	48

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Listado de ilustraciones

Ilustración 1. Prevalencia de hipotiroidismo pre TPH.....	37
Ilustración 2. Regímenes de acondicionamiento empleados en el TPH.....	39
Ilustración 3. Diagnóstico de enfermedad primaria que indica el TPH.....	39
Ilustración 4. Incidencia acumulada de hipotiroidismo e hipertiroidismo a 1 año y 3 años post TPH.....	41
Ilustración 5. Incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 año pos TPH.....	41
Ilustración 6. Incidencia acumulada de hipotiroidismo a 3 años pos TPH.....	42

Resumen

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la mejor estrategia de consolidación en el manejo de pacientes con neoplasias hematolinfoides y algunas enfermedades autoinmunes. Aunque estudios previos reportan que el TPH se asocia a alteraciones endocrinas, definir la incidencia de trastornos tiroideos e hipogonadismo en nuestro entorno permitirá plantear ajustes al régimen de acondicionamiento y seguimiento post TPH.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis secundario de una base de datos de pacientes mayores de 18 años sometidos a TPH (2009-2019), sin enfermedad tiroidea o hipogonadismo. Además de la extracción de variables clínicas, se hizo un análisis pre y post trasplante (1y 3 años) de los niveles de FSH, testosterona, TSH y T4L. Se estimó la incidencia general y entre subgrupos según la intensidad del régimen de acondicionamiento y otras variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas al TPH.

Resultados: Encontramos una incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 y 3 años posterior al trasplante del 18 % y 40.3 % respectivamente; mientras que la incidencia de hipertiroidismo a 1 y 3 años pos TPH fue del 6.6 % y 12.8 % correspondientemente. Con respecto a la función gonadal se documentó una incidencia de hipogonadismo masculino a 1 año del 28.6 % usando punto de corte de testosterona menor a 300 ng/dl y una incidencia de insuficiencia ovárica temprana en este mismo período de seguimiento del 62.5 %. El 70.9 % de los TPH fueron autólogos y no se encontró asociación entre el empleo de regímenes de acondicionamiento mieloablativos y la incidencia de trastornos de la función tiroidea o hipogonadismo. Se documentó el nivel normal-alto de TSH (2.5-4.2 mU/L) pre trasplante como un factor asociado con mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo en el período pos TPH.

Conclusiones:

La alta incidencia de los trastornos de la función tiroidea y gonadal en pacientes llevados a TPH, hace necesario la búsqueda sistemática de dichos trastornos mediante un seguimiento clínico y bioquímico adecuado. La fisiopatología compleja de los trastornos endocrinos asociados al TPH plantea la necesidad de estudios subsiguientes que contribuyan a dilucidar mejor este proceso y con ello mejorar las estrategias de prevención y diagnóstico temprano.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Palabras clave: trasplante de progenitores hematopoyéticos, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, insuficiencia ovárica temprana.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell (HP) transplantation is the best consolidation strategy in the management of patients with hematolymphoid neoplasms and some autoimmune diseases. Although previous studies report that HSCT is associated with endocrine alterations, defining the incidence of thyroid disorders and hypogonadism in our setting will allow adjustments to be made to the post HSCT conditioning and follow-up regimen.

Materials and methods: A secondary analysis of a database of patients older than 18 years undergoing HSCT (2009-2019), without thyroid disease or hypogonadism, was performed. In addition to the extraction of clinical variables, a pre and post-transplant analysis (1 and 3 years) of FSH, testosterone, TSH and FT4 levels was performed. The general incidence and between subgroups were estimated according to the intensity of the conditioning regimen and other sociodemographic, clinical and HSCT-related variables.

Results: We found a cumulative incidence of hypothyroidism 1 and 3 years after transplantation of 18% and 40.3% respectively; while the incidence of hyperthyroidism at 1 and 3 years after HSCT was 6.6% and 12.8% correspondingly. Regarding gonadal function, an incidence of male hypogonadism at one year of 28.6% was documented using a testosterone cut-off point of less than 300 ng / dl and an incidence of early ovarian failure in this same follow-up period of 62,5%. 70.9% of HSCTs were autologous and no association was found between the use of myeloablative conditioning regimens and the incidence of thyroid function disorders or hypogonadism. The high-normal level of TSH (2.5-4.2 mU / L) before transplantation was documented as a factor associated with an increased risk of developing hypothyroidism in the post-HSCT period.

Conclusions:

The high incidence of thyroid and gonadal function disorders in patients undergoing HSCT makes it necessary to systematically search for these disorders through adequate clinical and biochemical monitoring. The complex pathophysiology of endocrine disorders associated with HSCT raises the need for further studies that help to better elucidate this process and thus improve prevention and early diagnosis strategies.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypogonadism, early ovarian failure.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

1. Justificación y planteamiento del problema

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), constituye una opción terapéutica potencialmente curativa para un listado cada vez mayor de enfermedades hematológicas, así como entidades de origen autoinmune. Sin embargo, el TPH se asocia con complicaciones a corto y largo plazo, en relación a múltiples factores que incluyen la naturaleza y la intensidad del régimen de acondicionamiento previo al trasplante, el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y su tratamiento; y por su puesto la enfermedad primaria y su tratamiento (1).

Las alteraciones endocrinas en pacientes con TPH incluyen principalmente la disfunción tiroidea, diabetes, insuficiencia adrenal y disfunción gonadal. El hipotiroidismo puede ocurrir en hasta el 30 % de los pacientes luego de 25 años post trasplante y las guías internacionales recomiendan el seguimiento con TSH y T4L de forma anual en este tipo de pacientes (2, 3). La disfunción gonadal representa otro de los trastornos endocrinológicos de importancia, con tasas de azoospermia en hombres post TPH de hasta 70 %, con una recuperación variable de acuerdo al régimen de acondicionamiento utilizado; y falla ovárica en más del 90 % de las mujeres sometidas a TPH, con un porcentaje de recuperación que al igual que el hipogonadismo masculino depende del régimen de acondicionamiento utilizado (4, 5).

En Colombia, el uso del TPH como una importante herramienta terapéutica viene en aumento, para el año 2017 se reportaron 12.612 personas adultas con diagnóstico de neoplasias hematológicas, con uso de TPH entre 0,3%-4%. De acuerdo al informe anual de la Red de Donación y Trasplantes del Instituto Nacional de Salud, mientras que en el período 2010-2014 se realizaron 1.814 TPH en todo el país, únicamente en el año 2017 se realizaron 816 TPH, de los cuales 46 se llevaron a cabo en la Clínica FOSCAL – Santander, en donde se realizan TPH desde el año 2009 (6, 7).

Por lo anterior, obtener datos estadísticos de los trastornos endocrinos que se presentan en los pacientes llevados a TPH en la clínica FOSCAL, permitirá una adecuada gestión del riesgo en términos Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de las enfermedades endocrinas asociada a TPH en un centro médico que contribuye de forma importante con la casuística de trasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestro país. Adicionalmente, si bien se conocen datos de grupos internacionales de prevalencia de enfermedad tiroidea en TPH, ésta varía según la suficiencia de yodo de cada región, indicando la necesidad de conocer la epidemiología de nuestra población, teniendo en cuenta el exceso de yodo en la dieta colombiana (8).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

2. Marco teórico

2.1 Trasplante de precursores hematopoyéticos

En 1957 Donnall Thomas reportó por primera vez 6 pacientes que recibieron trasplante de médula ósea para restaurar la hematopoyesis después de la ablación por radiación o toxicidad por fármacos. Hoy, en el año 2019, cientos de miles de trasplantes de células hematopoyéticas se han realizado utilizando una variedad de fuentes de células progenitoras y una amplia gama de regímenes de acondicionamiento para facilitar el injerto del trasplante en los receptores(9).

Aunque inicialmente las células fueron obtenidas directamente de la médula ósea mediante procedimientos dispendiosos, posteriormente se reportaron células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica seguido de la estimulación medular con quimioterapia y/o factores de crecimiento; incluso en mayores concentraciones que cuando se obtenían de la médula ósea. Adicionalmente se demostró que la reconstitución hematológica del paciente sometido a TPH fuente de sangre periférica es más rápida, por lo que la sangre periférica como fuente de células progenitoras ha remplazado a la obtención de células medulares (10).

El TPH persigue dos objetivos principales, el primero es sustituir la producción de células hematopoyéticas en un paciente con hematopoyesis parcial o totalmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por medio del trasplante de células provenientes de un donante sano (alo TPH); el segundo objetivo busca permitir la administración de quimioterapia en dosis elevadas, evitando la mielosupresión prolongada mediante la administración de células progenitores hematopoyéticas del propio paciente (auto TPH). Sin embargo el TPH también se ha convertido en una importante herramienta terapéutica en enfermedades autoinmunes, mediante la reinicialización del sistema inmune como un mecanismo para corregir la autoreactividad; y en el manejo de discrasias plasmáticas al frenar el depósito de inmunoglobulinas en entidades como la amiloidosis y el síndrome de POEMS (11).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Los pacientes libres de enfermedad a los dos años posterior al TPH, tienen una supervivencia mayor al 80 % a 10 años (12, 13). Sin embargo, muchos de los sobrevivientes experimentan patologías a mediano y largo plazo, con impacto en morbi-mortalidad y calidad de vida; dentro los cuales se listan neoplasias secundarias, recurrencia de enfermedad, infecciones, enfermedad injerto contra huésped, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y trastornos endocrinos (2, 14).

2.2 Disfunción tiroidea e hipogonadismo asociados al TPH y el tratamiento para el cáncer

Los medicamentos que se usan para el tratamiento del cáncer y en el régimen de acondicionamiento en pacientes que serán sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, pueden alterar la función de la glándula tiroidea; y dentro de los mecanismos se incluyen la inducción de tiroiditis, regresión capilar de la glándula tiroidea, producción de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea y disminución en la capacidad para absorber yodo en los folículos tiroideos. El interferón alfa empleado en el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas se ha asociado con tiroiditis autoinmune, conllevando a un hipotiroidismo persistente (2-10%) después de una breve fase de tirotoxicosis (15).

El empleo de inmunoterapia para el manejo del cáncer con fármacos dirigidos contra el CTLA-4 y PD-1 o su ligando, se han asociado a múltiples trastornos endocrinos, entre los cuáles se encuentra la hipofisitis, con el subsecuente hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotrófico e insuficiencia adrenal central. Sin embargo también se pueden presentar procesos inflamatorios en las glándulas efectoras (tiroidea, suprarrenal, gónadas, páncreas, etc) conllevando a los trastornos endocrinos primarios respectivos (15, 16).

Dentro de los diferentes quimio terapéuticos, la ciclofosfamida y demás alquilantes, son los que más se han asociado con falla ovárica, presumiblemente dado que actúan independientemente del ciclo celular; pues se ha encontrado que aquellas terapias que dependen del ciclo celular, se asocian con amenorrea transitoria debido a una alteración de la maduración folicular probablemente por la muerte

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

de las células del estroma que son mitóticamente activas, mientras hay una relativa resistencia de los ovocitos a éste tipo de agentes (17).

El efecto de la radiación no depende del ciclo celular, por lo tanto a diferencia de algunas terapias citotóxicas, el efecto de la radiación sobre los ovarios es más importante. En estudios previos se calculó la dosis de radiación que provocaría insuficiencia ovárica en la mayoría de los pacientes de acuerdo a la edad, siendo 20.3 Gy al nacer, 18.4 Gy a los 10 años, 16.5 Gy a los 20 años y 14.3 Gy a los 30 años; mostrando una vez más que los ovocitos y el estroma ovárico son extremadamente sensibles a la radioterapia y por ende todos los regímenes de radiación terapéutica que involucren el área pélvica causaran daño ovárico irreversible (17).

Por otra parte, algunos pacientes que son llevados a TPH pueden recibir medicamentos no oncológicos que aumentan el riesgo de hipotiroidismo post TPH. El litio empleado para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas inhibe la secreción de hormona tiroidea y puede conducir a hipotiroidismo subclínico o manifiesto en 34 % y 15 % de los casos. Del mismo modo el empleo de amiodarona en pacientes con arritmias cardíacas, se ha asociado a hipo e hipertiroidismo debido a una serie de efectos sobre la yodación en la síntesis de hormonas tiroideas y cuadros de tiroiditis (15).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

3. Estado del arte

Posterior a un TPH se pueden esperar múltiples complicaciones que incluyen enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, renales, óseas, infecciosas, tumorales, neuropsicológicas y por supuesto las enfermedades endocrinas. Dentro de las alteraciones endocrinas se presentan con mayor frecuencia la disfunción gonadal, disfunción tiroidea, diabetes e insuficiencia adrenal (2).

En un estudio de pacientes con trasplante de médula ósea, la azoospermia ocurrió en el 70 % de los hombres y la recuperación de la espermatogénesis dependía del esquema de acondicionamiento utilizado, siendo del 90 % cuando se utilizó un régimen a base de ciclofosfamida únicamente, del 50 % cuando se usó ciclofosfamida + agente alquilante (thiotepa) y tan solo del 17 % cuando se utilizó un régimen de acondicionamiento que incluía irradiación corporal total (4). Por otra parte, en uno de los principales estudios en donde se realizó seguimiento de la función ovárica en mujeres post trasplante de médula ósea, la insuficiencia ovárica se presentó en el 90 % de las pacientes, y se recuperó en el 92 % de los casos cuando implementó un régimen de acondicionamiento con ciclofosfamida, sin embargo, cuando el acondicionamiento incluyó ciclofosfamida + irradiación corporal total la recuperación de la función ovárica solo se presentó en el 24 % de los casos (5).

Tauchmanova y cols. en su estudio que buscó evaluar la prevalencia de trastornos endocrinos después de un trasplante de médula ósea por enfermedades hematológicas, con un seguimiento de 12 a 62 meses; encontraron tasas importantes de disfunción endocrina siendo la insuficiencia ovárica la entidad más frecuente, con una incidencia acumulada del 95 %, mientras que el 47 % de los hombres presentaron compromiso de la espermatogénesis, éstos desenlaces tuvieron una asociación importante con la administración de agentes alquilantes; y los datos son concordantes con los estudios presentados anteriormente. En este mismo estudio los trastornos tiroideos se presentaron en el 47.5 % de los pacientes. Llama la atención que quienes desarrollaron un cuadro de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónico, presentaron mayores tasas de enfermedad tiroidea, insuficiencia adrenal y disminución de los niveles de IGF-1 (18).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Steffens y cols. en su estudio en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma no Hodgkin nos aportan una información importante, pues en su estudio la incidencia de hipotiroidismo varió de acuerdo al tratamiento antitumoral recibido. De este modo aquellos pacientes que recibieron manejo con TPH + quimioterapia + irradiación corporal total presentaron más casos de hipotiroidismo (56%) en comparación con quienes recibieron tratamiento con quimioterapia + irradiación corporal (6%) o únicamente quimioterapia (14%) (19). Adicionalmente los receptores de alo TPH no emparentados tienen alrededor de 8 veces más riesgo de desarrollar hipotiroidismo que aquellos receptores de alo TPH emparentado; y parece que cuando las células progenitoras se extraen de cordón umbilical existe más riesgo de alteraciones tiroideas en el paciente trasplantado (20).

No encontramos estudios nacionales, que hagan referencia a la incidencia de trastornos tiroideos e hipogonadismo en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Determinar la incidencia acumulada de los trastornos tiroideos e hipogonadismo en pacientes llevados a TPH en la clínica FOSCAL en el período 2009 – 2019

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población trasplantada de progenitores hematopoyéticos en la clínica FOSCAL
- Establecer la incidencia acumulada de hipotiroidismo en pacientes sometidos a TPH en la clínica FOSCAL, en un período de seguimiento de 3 años.
- Establecer la incidencia acumulada de hipertiroidismo en pacientes sometidos a TPH en la clínica FOSCAL en un período de seguimiento de 3 años.
- Conocer el comportamiento de los niveles de TSH en la línea del tiempo, posterior al trasplante en pacientes sometidos a TPH en la clínica FOSCAL en un período de seguimiento de 3 años.
- Establecer la incidencia acumulada de hipogonadismo en pacientes sometidos a TPH en la clínica FOSCAL en un período de seguimiento de 3 años.
- Conocer el comportamiento de los niveles de testosterona en hombres y FSH en mujeres, en la línea del tiempo, posterior al trasplante en pacientes sometidos a TPH en la clínica FOSCAL en un período de seguimiento de 3 años.
- Conocer los factores demográficos, clínicos y relacionados con el TPH, que se asocian a trastornos de la función tiroidea en pacientes post TPH de la clínica FOSCAL.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

5. Hipótesis

H₁: Los pacientes sometidos a un acondicionamiento pre TPH con regímenes más mieloablativos tienen una incidencia mayor de trastornos tiroideos que los pacientes que reciben un esquema de acondicionamiento no mieloablativo.

H₀: Los pacientes sometidos a un acondicionamiento pre TPH con regímenes más mieloablativos tienen una incidencia menor o igual de trastornos tiroideos que los pacientes que reciben un esquema de acondicionamiento no mieloablativo.

H₁: Los pacientes sometidos a un acondicionamiento pre TPH con regímenes más mieloablativos tienen una incidencia mayor de hipogonadismo que los pacientes que reciben un esquema de acondicionamiento no mieloablativo.

H₀: Los pacientes sometidos a un acondicionamiento pre TPH con regímenes más mieloablativos tienen una incidencia menor o igual de hipogonadismo tiroideos que los pacientes que reciben un esquema de acondicionamiento no mieloablativo.

6. Metodología

6.1 Diseño

Estudio de análisis de datos secundarios de una base de datos anonimizada

6.2 Universo

Pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

6.3 Población y muestra

Población

Pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la unidad de trasplante de la Clínica FOSCAL, durante el período comprendido entre el 01 de Noviembre de 2009 y el 30 de Noviembre de 2019.

Centro de enrolamiento: FOSCAL – Fundación Oftalmológica de Santander – Carlos Ardila Lulle.

Ciudad: Bucaramanga, Santander, Colombia.

Muestra

Se realizó un abordaje censal de pacientes mayores de 18 años sometidos a TPH en la unidad de trasplante de la Clínica FOSCAL, en el período establecido entre 01 de Noviembre de 2009 y 30 de Noviembre de 2019. Se incluyeron aquellos participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Como parte del análisis se realizó un cálculo del poder estadístico, de manera retrospectiva para validar si los hallazgos son o no significativos.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

6.4 Criterios de elegibilidad

6.4.1 Inclusión

Pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la unidad de trasplante de la Clínica FOSCAL

6.4.2 Exclusión

- Paciente sin autorización para el uso y envío de información a bases de datos locales e internacionales en el consentimiento informado al momento de ingreso a la unidad de TPH de la Clínica FOSCAL
- Paciente con antecedente de trastorno tiroideo previo a TPH
- Paciente con antecedente de hipogonadismo previo a TPH

6.5 Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	POSIBLES VALORES
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad	Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	18 años en adelante
Sexo	Conjunto de rasgos fisiológicos y anatómicos que caracterizan los individuos de una especie en masculinos o femeninos	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo, masculino o femenino.	Cualitativa nominal	1.Masculino 2.Femenino

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Área de procedencia	Clasificación del espacio geográfico del que procede una persona	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	1.Rural 2.Urbana
Escolaridad	Nivel educativo que esté completo al momento del estudio	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa ordinal	1.No estudio 2.Primaria 3.Secundaria 4.Tecnología 5.Universitario 6. Posgrado
VARIABLES CLÍNICAS				
Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Peso en kilogramos	Cuantitativa continua	Peso en Kilogramos
Talla	Medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza de un individuo	Distancia en centímetros desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza de un individuo	Cuantitativa continua	Talla en centímetros
Índice de masa corporal	Medida antropométrica que se calcula con base al peso y la estatura en kilogramo/metros ² . Es un indicador confiable de bajo peso, sobrepeso y obesidad.	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos y la historia clínica	Cualitativa ordinal	IMC en kg/m ² 1.< 18.5: Bajo peso 2.18.5 - 24.9: Normal 3.25 - 29.9: Sobrepeso 4.≥ 30 - 34.9: Obesidad
Índice de comorbilidad de Charlson	Sistema que permite evaluar la esperanza de vida de un individuo, en	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cuantitativa discreta	1 a 37 puntos

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

	función de la edad y sus comorbilidades			
Hipertensión arterial sistémica	Valores de presión arterial sistólica por encima de 140mmHg o de presión arterial diastólica por encima de 90mmHg, documentados en 2 o más lecturas, en 2 o más visitas médicas.	Diagnóstico actual o previo de hipertensión arterial por parte de un médico	Cualitativa Nominal	Si No
Diabetes mellitus	Grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas.	Diagnóstico previo de diabetes mellitus, glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg / dL, hemoglobina A1C (HbA1C) $\geq 6.5\%$, glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg / dL, consumo o aplicación de antidiabéticos.	Cualitativa nominal	Si No
Síndrome de Down	Conjunto de características clínicas debidas a una alteración congénita ligada a una triplicación parcial o total del cromosoma 21.	Diagnóstico actual o previo de síndrome de Down por parte de un médico	Cualitativa nominal	Si No

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Síndrome de Turner	Conjunto de características clínicas debidas a una alteración congénita ligada a la ausencia total o parcial de un cromosoma X en las mujeres	Diagnóstico actual o previo de síndrome de Turner por parte de un médico	Cualitativa nominal	Si No
Dislipidemia	Valores de colesterol total (CT), LDL, TG, apolipoproteína -B (apo-B) o lipoproteína (a) (Lp(a)) por encima del percentil 90, o niveles de HDL o apolipoproteína A-I (apo A-I) inferiores al percentil 10 para la población general	Diagnóstico actual o previo de Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia o Dislipidemia según datos obtenidos del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa nominal	Si No
Tratamiento con litio	Medicamento utilizado para el manejo de los síntomas maníacos del trastorno afectivo bipolar	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Si No
Tratamiento con amiodarona	Agente antiarrítmico usado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares como	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Si No

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

	supraventriculares			
Uso de inmunoterapia	Terapia dirigida a bloquear el punto de control inmunitario y de éste modo aumentar la inmunidad antitumoral.	Uso de medicamentos contra el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), receptor de muerte celular programada (PD-1) o su ligando (PD-1L), extraído del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa nominal	Si No
Antecedente de enfermedad tiroidea	Historia personal enfermedad tiroidea	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Si No
Indicación de TPH	Enfermedad hematológica o no hematológica para la cuál se ofrece el trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte de su tratamiento	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	1. Leucemia mieloide aguda, 2. Leucemia. promielocítica aguda. 3. Leucemia linfoblástica aguda. 4. leucemia mieloide crónica. 5. Síndrome mielodisplásico. 6. Mielofibrosis 7. Desordenes de células plasmáticas. 8. Linfoma de Hodgkin.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

				<p>9. Linfoma difuso de células B grande</p> <p>10. Linfoma follicular.</p> <p>11. Linfoma de células del manto.</p> <p>12. Linfoma de células T.</p> <p>13. Linfoma linfoplasmocítico.</p> <p>14. Linfoma de Burkitt.</p> <p>15. Linfoma de células T cutáneos.</p> <p>16. Linfoma plasmoblástico.</p> <p>17. Leucemia linfocítica crónica.</p> <p>18. Tumores sólidos.</p> <p>19. Enfermedades no malignas: a. Anemia aplásica severa b. Anemia de Fanconi c. Anemia de células falciformes e. Talasemia f. Síndrome hemofagocíticos refractarios g. Enfermedades autoinmunes</p>
Fecha de diagnóstico de la enfermedad que indica el TPH	Indicación del tiempo determinado por día, mes y año; en que se realizó el diagnóstico de la	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Fecha en día/mes/año

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

	enfermedad que indica el TPH			
Fecha de TPH	Indicación del tiempo determinado por día, mes y año; en que se realiza la inoculación de los progenitores hematopoyéticos en el receptor	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Fecha en día/mes/año
Fecha de inicio de acondicionamiento	Indicación del tiempo determinado por día, mes y año; en que se inicia el régimen de quimioterapia y/o radioterapia previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Fecha en día/mes/año
Tipo de TPH	Tipo de TPH de acuerdo al individuo fuente de células progenitoras hematopoyéticas	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	1.Autólogo 2.Alogénico emparentado 3.Alogénico no emparentado
Fuente de células progenitoras	Sitio anatómico de donde se extraen las células progenitoras hematopoyéticas del donante	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	1.Sangre periférica 2.Medula ósea 3.Cordón umbilical
Tipo de régimen de acondicionamiento	Tipo de régimen de	Datos obtenidos del instrumento	Cualitativa nominal	1.Mieloablatoivo 2.No mieloablatoivo

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

	acondicionamiento de acuerdo a su intensidad y efecto supresor sobre la médula ósea	de recolección de datos		3.De intensidad reducida
Protocolo de quimioterapia empleado en el acondicionamiento pre TPH	Fármacos quimioterápicos empleados en la fase de acondicionamiento previo al TPH	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	1.Beam 2.Mel 3.BEAC 4.CY+ATG 5.BUCY 6.BUMEL 7.Mel/Etposido 8.BEA 9.Carbo-PEC 10.TT-BCNU 11.BUFLU 12.BUCY 13.FLUMEL 14.CY+ATG 15.FLU-CY-ATG 16.BUFLU
Uso de fármacos quimioterápicos antes del TPH	Uso de fármacos quimioterápicos para el manejo de su enfermedad hematológica u otra entidad neoplásica antes del TPH	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Si No
Antecedente de exposición a radioterapia	Historia de exposición a radioterapia como parte del manejo antineoplásico	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Si No
Región anatómica sometida a radioterapia	Zona del cuerpo hacia la cual fue dirigida la radioterapia	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	1.Cabeza 2.Cuello 3.Tórax 4.Abdomen

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

				5.Extremidades inferiores
Desarrollo de enfermedad injerto contra huésped post TPH	Documentación de enfermedad injerto contra huésped posterior al TPH	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal	Si No
VARIABLES DE LABORATORIO				
Niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH)	Hormona producida por la hipófisis que estimula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides	Concentración en suero de hormona estimulante de tiroides, en una muestra de sangre tomada en la mañana	Cuantitativa continua	Concentración en mU/L
Niveles de T4 libre (tetrayodotironina)	Principal tipo de hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides	Concentración en suero de T4 libre, en una muestra de sangre tomada en la mañana	Cuantitativa continua	Concentración en ng/dL
Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea	Anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, una enzima clave en el funcionamiento de la glándula tiroides	Concentración en suero de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea.	Cuantitativa continua	Concentración en ng/mL
Niveles de hormona folículo estimulante (FSH)	Hormona sintetizada en la hipófisis anterior y que actúa en las gónadas, en la mujer produce la maduración de los ovocitos y en los hombres	Concentración en suero de hormona folículo estimulante, en una muestra de sangre tomada en la mañana	Cuantitativa continua	Concentración en mU/mL

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

	la producción de espermatozoides			
Niveles de testosterona total	Hormona esteroidea sexual, producida en las gónadas y en las glándulas suprarrenales, con función clave en el desarrollo de caracteres sexuales primarios y secundarios.	Concentración en suero testosterona total, en una muestra de sangre tomada en la mañana	Cuantitativa continua	Concentración en ng/dL

6.6 Recolección de datos

La recolección de datos incluyó variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, obtenidas a través de un formato de recolección de información, el cual a su vez fué alimentado con la información incluida en la base de datos de trasplante del servicio de hematología FOSCAL, de la historia clínica electrónica de la clínica (SERVINTE y SAP), de los documentos en físico disponibles en la unidad de trasplante y los documentos sistematizados de los estudios de cada paciente (laboratorio clínico, imágenes diagnósticas y estudios de patología).

Se recolectó información disponible en medio físico y digital de los participantes incluidos en la base de datos desde el 01 de Noviembre de 2009 hasta el 30 de Noviembre de 2019, de modo de todos los participantes tenían un mínimo de 1 año de seguimiento.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

La información recolectada en el instrumento fue recopilada en una base de datos de Microsoft Excel, con doble digitación y cruce para depurar errores en el ingreso electrónico, hasta generar una base de datos auditada.

6.7 Plan de análisis

Se realizó un análisis univariado descriptivo; para las variables cuantitativas, las cuales se reportan medidas de tendencia central y dispersión, promedio y desviación estándar para las variables con distribución normal, y mediana y rango intercuartil para las variables con distribución no normal. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencia absoluta y frecuencia relativa, incluyendo porcentaje y el cálculo de incidencia acumulada de los trastornos tiroideos e hipogonadismo.

Se realizó un análisis bivariado y se estratificó a cada una de las variables de la base de datos, por el estado de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo post-trasplante, mediante el análisis estadístico correspondiente (t Test para variables continuas normales, Mann Whitney para las variables continuas no normales, y Ji -cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas). Se presentan también incidencias acumuladas y riesgos relativos crudos. El análisis se llevó a cabo mediante el software estadístico STATA V15 (Stata Corporation®).

7. Consideraciones éticas

Desde el punto de vista ético, la presente investigación se fundamenta en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que la Asociación Médica Mundial ha promulgado. Dicha Declaración es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificable. En el contexto establecido anteriormente, en el presente estudio se tuvo en cuenta, además de los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, lo contemplado en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Teniendo en cuenta los principios éticos y dando cumplimiento al Artículo 6 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que el presente estudio no afecta el principio de no maleficencia, ya que en este estudio no se produjo daño hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagó personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. Así mismo no se afectó el principio de autonomía, ya que en este estudio de cohorte de tipo retrospectivo los eventos a evaluados, posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados

Con respecto al principio de Justicia no se vio afectado, ya que no se expone a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se saca ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

Este estudio no afecta el principio de Beneficencia, no causa daños o lesiones a los usuarios. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permite la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorece la mejora de la calidad del cuidado, y la toma de decisiones en relación al tratamiento en este tipo de población.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

8. Resultados

8.1 Análisis descriptivo

Características sociodemográficas y comorbilidades

Con respecto a las características sociodemográficas la mayoría de los pacientes fueron hombres (54.7 %), con una media de edad de 45.8 años, además el 33.9 % presentaban sobrepeso u obesidad. En relación a las comorbilidades se encontró una prevalencia de hipotiroidismo del 24.5 %, principalmente en forma de hipotiroidismo primario (Ilustración 1). Las demás variables sociodemográficas y de comorbilidades se presentan en la Tabla 1.

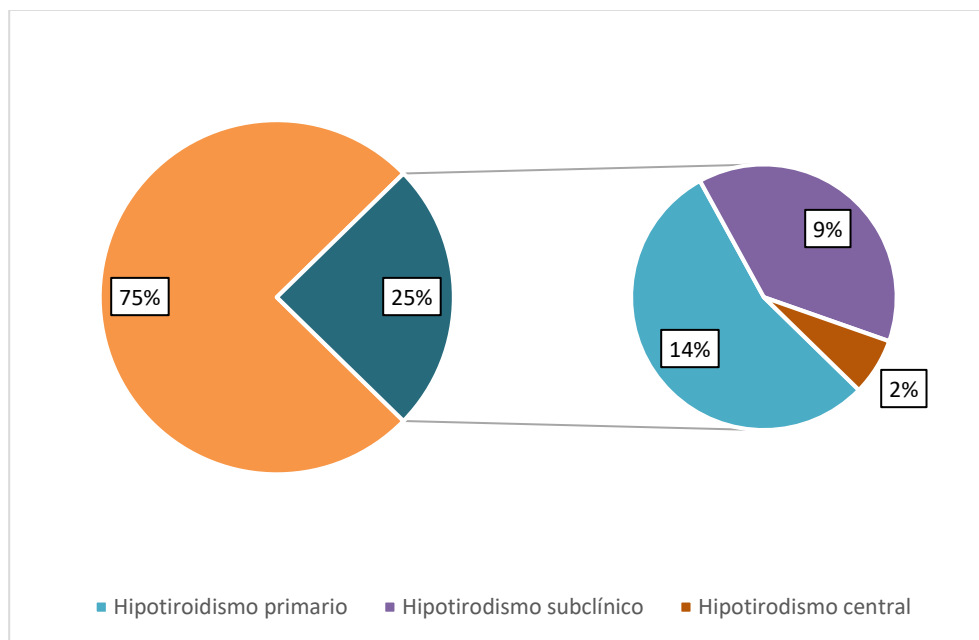
Tabla 1. Características de la población base llevada a TPH

Característica N= 278*	n (%)
Sexo femenino	126 (45.3)
Edad*	45.8 (15.8)
IMC	
< 18.5	14 (5.1)
18.5 - 24.9	168 (61.1)
25-29.9	73 (26.6)
≥ 30	20 (7.3)
Procedencia urbana	266 (95.7)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	55 (19.8)
Diabetes mellitus	34 (12.2)
Dislipidemia	26 (9.4)
Hipotiroidismo	68 (24.5)
Índice de comorbilidad de Charlson*	2.64 (1.1)
Escala de Karnofsky*	92.66 (9.3)

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

* Promedio (Desviación estándar)

Ilustración 1. Prevalencia de hipotiroidismo pre TPH



Características relacionadas con la enfermedad hematológica y del TPH

En relación a las características de la enfermedad hematológica y del TPH, el 70.9 % de los trasplantes fueron autólogos, en su mayoría con sangre periférica del donante como fuente de células madre (98.2 %); el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico hasta el TPH fue de 1.7 años. El radioterapia no hace parte del régimen de acondicionamiento y el 11.2 % de los pacientes recibieron radioterapia externa terapéutica previo al TPH. El 20.5 % de los pacientes recibieron ciclofosfamida cerca al TPH. Lo anterior y las demás características del trasplante se muestran en la Tabla 2 y la

Ilustración 2.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Tabla 2. Características relacionadas con la enfermedad hematológica y del TPH

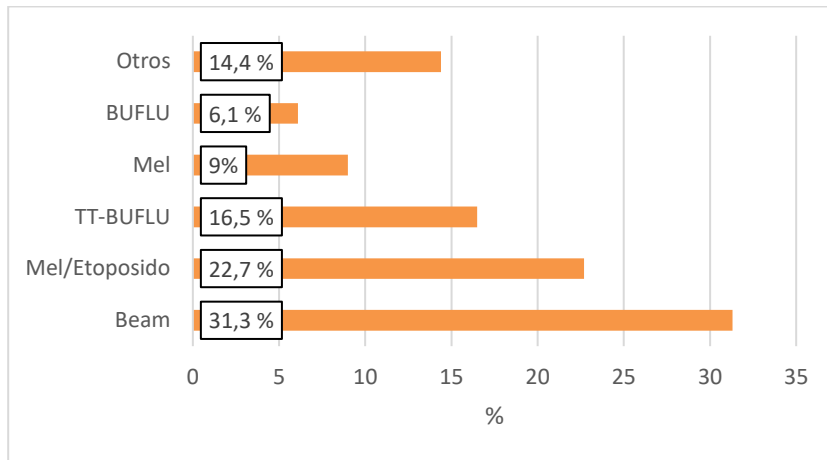
Característica (N= 278)	n (%)
Trasplante autólogo	197 (70.9)
Trasplante alogénico	81 (29.1)
Fuente células madre	
Sangre periférica	273 (98.2)
Médula ósea	5 (1.8)
Régimen mieloablativo	55 (19.8)
El acondicionamiento incluyó ciclofosfamida	56 (20.5)
Años diagnóstico - trasplante*	1.7 (2.2)
Uso de Ciclosporina pos TPH	63 (22.8)
Quimioterapia previa al TPH	267 (96.7)
Radioterapia previo al TPH	31 (11.2)
Sitio anatómico sometido radioterapia	
Abdomen y pelvis	13 (41.9)
Tórax	12 (38.7)
Otro	6 (19.4)
EICH a los 90 días post TPH (n = 73)	44 (60.3)
EICH al año post TPH (n = 70)	25 (35.7)
Recibió globulina anti timocítica	16 (5.8)
Ablación de tiroides con yodo radiactivo previo al TPH	2 (0.7)

EICH: enfermedad injerto contra huésped

* Promedio (Desviación estándar)

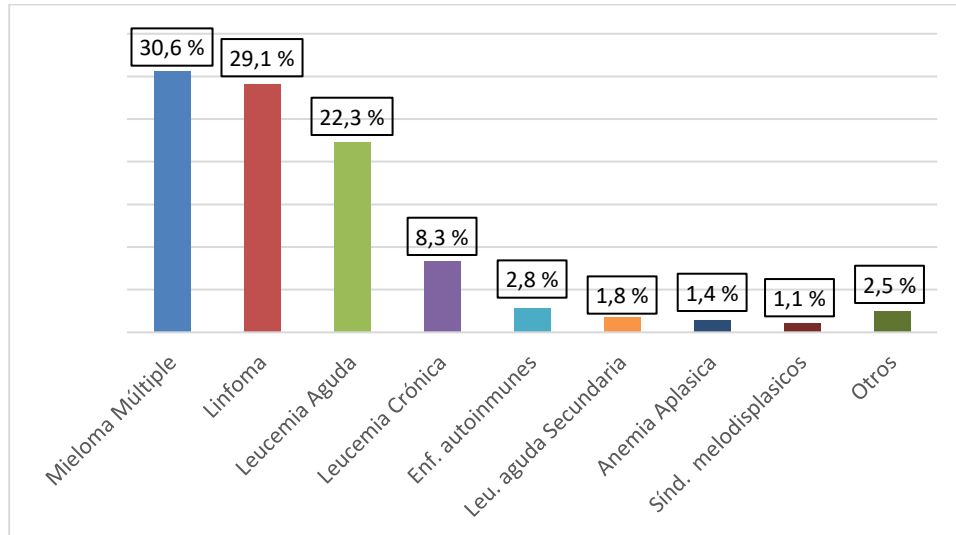
Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Ilustración 2. Regímenes de acondicionamiento empleados en el TPH



El mieloma múltiple y el linfoma fueron las entidades más frecuentes en los pacientes llevados a TPH. La distribución de las enfermedades primarias que indicaron el TPH se presenta en la Ilustración 3

Ilustración 3. Diagnóstico de enfermedad primaria que indica el TPH



Comportamiento bioquímico de la función tiroidea y gonadal posterior al trasplante

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Con respecto a la función tiroidea, el promedio de nivel de TSH aumentó al tercer año pos TPH en relación a los niveles basales y al año del trasplante (de 3.2 mU/L a 4.7 mU/L); los niveles de T4L permanecieron estables a lo largo del tiempo, mientras que se obtuvieron muy pocos registros para valorar la tendencia en los niveles de anticuerpos anti TPO durante el seguimiento. El promedio de nivel de testosterona en hombres permaneció estable a lo largo del tiempo. Los datos se muestran en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 3. Niveles de TSH, T4L y anticuerpos anti peroxidasa tiroidea pre TPH, 1 y 3 años post TPH

	TSH (mU/L)		T4L (ng/dL)		Acs anti TPO (ng/mL)	
	n	\bar{x} (DE)	n	\bar{x} (DE)	n	\bar{x} (DE)
Pre TPH	215	3.2 (4.7)	199	1.2 (0.2)	114	12.1 (16.5)
1 año pos TPH	141	3.2 (3.3)	127	1.2 (0.4)	5	26.9 (38.3)
3 años pos TPH	84	4.7 (14.3)	66	1.3 (0.7)	1	7.6

Tabla 4. Niveles de testosterona en hombres pre TPH, 1 y 3 años post TPH

	Testosterona total (ng/dL)	
	n	\bar{x} (DE)
Pre TPH	82	520 (270)
1 año pos TPH	36	560 (350)
3 años pos TPH	17	530 (250)

Incidencia acumulada de trastornos tiroideos a 1 y 3 años pos TPH

La incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 y 3 años posterior al trasplante fue 18 % y 40.3 % respectivamente. Por otra parte la incidencia acumulada de hipertiroidismo a 1 y 3 años pos TPH fue

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

6.6 % y 12.8 % respectivamente (Ilustración 4). La sub clasificación de hipotiroidismo a 1 y 3 años pos TPH se presenta en la Ilustración 5 y la Ilustración 6.

Ilustración 4. Incidencia acumulada de hipotiroidismo e hipertiroidismo a 1 año y 3 años post TPH

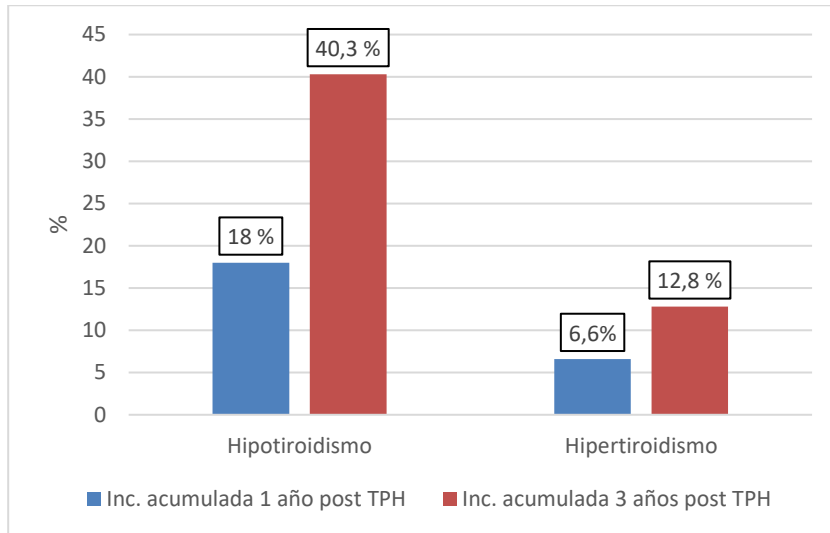
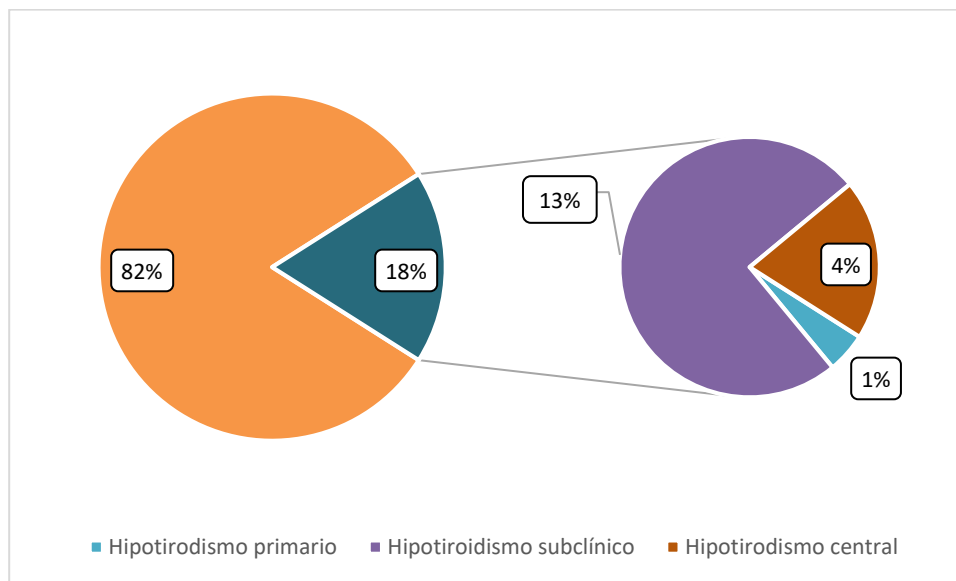
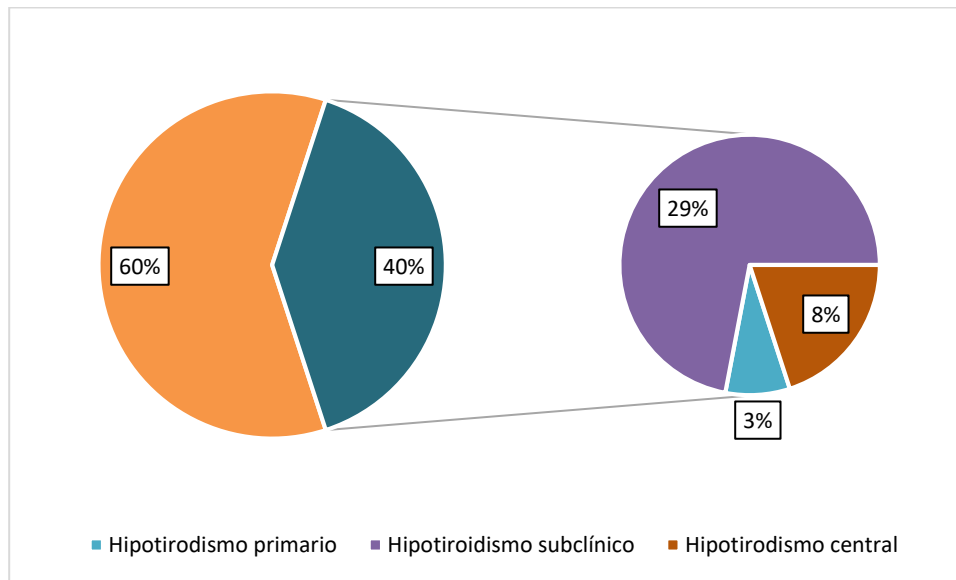


Ilustración 5. Incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 año pos TPH



Incidenia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Ilustración 6. Incidencia acumulada de hipotiroidismo a 3 años pos TPH



Incidencia acumulada de hipogonadismo masculino e insuficiencia ovárica temprana a 1 y 3 años pos TPH

Se registró una incidencia de hipogonadismo masculino al año del TPH por niveles de testosterona total <200, 250 y 300 ng/dL, de 8.6 %, 14.3 % y 28.6 % respectivamente; mientras que la incidencia acumulada de insuficiencia ovárica temprana a 1 año pos TPH se documentó en 15 de 24 (62.5%) mujeres menores de 40 años que contaban con registro de niveles de FSH para este momento. No se obtuvieron datos suficientes para establecer la incidencia acumulada de hipogonadismo masculino ni insuficiencia ovárica temprana a los 3 años pos TPH.

8.2 Análisis bivariado

Factores demográficos, clínicos y relacionados con el TPH, que se asocian a trastornos de la función tiroidea en pacientes pos TPH

Se realizó un análisis bivariado utilizando la variable desenlace incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 y 3 años pos TPH, encontrando mayor incidencia de hipotiroidismo al tercer año en pacientes que recibieron globulina anti timocítica en el período post TPH (24 % vs 100 %; p: 0.031). Además se encontró un aumento en el riesgo de desarrollar hipotiroidismo al tercer año pos TPH en el pos trasplante cuando el nivel de TSH pre trasplante estaba entre 2.5 y 4.2 mU/L en comparación con niveles menores de 2.5 mU/L (68.7 % vs 29.4 %; p: 0.009).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

No se encontraron diferencias en la incidencia de hipotiroidismo por tipo de trasplante, edad, sexo, terapia de acondicionamiento u otra característica demográfica, clínica o relacionada con el trasplante. Ver

Tabla 5.

Tabla 5. Análisis bivariado con incidencia acumulada de hipotiroidismo a 1 y 3 años pos TPH como variables desenlace

Variable	Hipotiroidismo a 1 año post TPH, n (%)		Valor de p	Hipotiroidismo a 3 años post TPH		Valor de p
	No	Sí		No	Sí	
Tipo TPH			0.14			0.34
Autólogo	39 (76.5)	12 (23.5)		22 (55.0)	18 (45.0)	
Alogénico	43 (87.8)	6 (12.2)		18 (66.7)	9 (33.3)	
IMC*	25.1 (11.1)	23.8 (2.9)	0.63	26.9 (15.3)	24.2 (3.5)	0.37
Sexo			0.32			0.58
Femenino	35 (77.8)	10 (22.2)		18 (56.3)	14 (43.7)	
Masculino	47 (85.5)	8 (14.5)		22 (62.9)	13 (37.1)	
Edad*	40.1(16.5)	43.7 (14.2)	0.39	44.8 (14.9)	44.8 (14.0)	0.99
Niveles de anti TPO pre TPH*	13.87 (18.37)	11.97 (2.85)	0.78	8.51 (3.36)	11.41 (3.50)	0.15
Recibió ciclofosfamida			0.16			0.75
No	54 (78.2)	15 (21.7)		29 (58.0)	21 (42.0)	
Sí	27 (90.0)	3 (10.0)		10 (62.5)	6 (37.5)	
Ciclosporina post TPH			0.49			0.28
No	47 (79.7)	12 (20.3)		23 (54.8)	19 (45.2)	
Sí	34 (85.0)	6 (15.0)		17 (68.0)	8 (32.0)	

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Uso de globulina anti timocítica			0.73			0.031
No	75 (82.4)	16 (17.6)		40 (62.5)	24 (37.5)	†
Sí	7 (77.8)	2 (22.2)		0 (0.0)	3 (100.0)	
Régimen mieloablativo			0.18			0.18
No	8 (72.7)	3 (27.7)		2 (33.3)	4 (66.7)	
Sí	32 (91.4)	3 (8.6)		14 (73.6)	5 (26.3)	
Radioterapia pre TPH			0.79			0.21
No	76 (81.7)	17 (18.2)		35 (57.4)	26 (42.6)	
Sí	6 (85.7)	1 (14.3)		5 (83.3)	1 (16.7)	
TSH pre TPH			0.05			0.009
0.4 - 2.5	45 (88.2)	6 (11.8)		24 (70.6)	10 (29.4)	†
2.5- 4.2	19 (70.3)	8 (29.6)		5 (32.2)	11 (68.7)	
Anti TPO positivos pre TPH			0.62	Sin dato	Sin dato	
No	29 (80.6)	7 (19.4)				
Sí	1.(100.0)	0 (0.0)				

* Promedio (Desviación estándar)

† p menor a 0.05

IMC: índice de masa corporal

Se realizó un análisis bivariado utilizando la variable desenlace incidencia acumulada de hipertiroidismo a 1 y 3 años pos TPH, encontrando mayor riesgo de hipertiroidismo a 1 año pos TPH en pacientes llevados a trasplante autólogo en comparación con los pacientes llevados a trasplante alogénico (10.8 % vs 1.6 %; p:0.03). El uso de ciclofosfamida durante el trasplante disminuyó la probabilidad de desarrollar hipertiroidismo a 1 año del TPH (0 % vs 9.4 %; p 0.048); además el uso de ciclosporina se asoció con menor incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

asoció un una menor incidencia de hipertiroidismo a 1 y 3 años del TPH tal y como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** No se encontraron diferencias en la incidencia de hipotiroidismo asociado a otra característica demográfica, clínica o relacionada con el trasplante.

Tabla 6. Análisis bivariado con incidencia acumulada de hipertiroidismo a 1 y 3 años pos TPH como variables desenlace

Variable	Hipertiroidismo a 1 año post TPH		Valor de p	Hipertiroidismo a 3 años post TPH		Valor de p
	No	Sí		No	Sí	
Tipo TPH			0.032			0.12
Autólogo	66 (89.2)	8 (10.8)	†	43 (82.7)	9 (17.3)	
Alogénico	61 (94.4)	1 (1.6)		32 (94.1)	2 (2.9)	
Sexo			0.94			0.87
Femenino	58 (93.5)	4 (6.5)		36 (87.8)	5 (12.2)	
Masculino	69 (93.2)	5 (6.8)		39 (86.7)	6 (13.3)	
IMC*	24.8 (9.24)	22.9 (1.32)	0.53	25.6 (11.6)	25.0 (5.1)	0.87
Edad*	41.8 (16.0)	48.7 (16.3)	0.21	44.7 (14.6)	49.3 (15.1)	0.33
Ciclofosfamida en acondicionamiento			0.048			0.15
No	87 (90.6)	9 (9.4)	†	52 (83.8)	10 (16.1)	
Sí	39 (100.0)	0 (0.0)		22 (95.7)	1 (4.3)	
Ciclosporina post TPH			0.016			0.039
No	75 (89.3)	9 (10.7)	†	44 (81.5)	10 (18.5)	†
Sí	51 (100.0)	0 (0.0)		31 (96.9)	1 (3.1)	

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Uso de globulina anti timocítica			0.35			0.50
No	116 (92.8)	9 (7.2)		7 (82.8)	11 (13.2)	
Sí	11 (100.0)	0 (0.0)		3 (100.0)	0 (0.0)	
Régimen mieloablativo			0.12			0.33
No						
Sí	13 (100)	0 (0)		5 (100)	0 (0)	
	45 (97.8)	1 (2.17)		25 (92.6)	2 (7.4)	
Radioterapia pre TPH			0.22			0.37
No	115.0 (94.3)	7.0 (5.7)		68.0 (88.3)	9.0 (11.7)	
Sí	12.0 (85.7)	2.0 (14.3)		7.0 (77.8)	2.0 (22.2)	

* Promedio (Desviación estándar)

† p menor a 0.05

Cuando se realizó el análisis con la incidencia de hipogonadismo masculino e incidencia de insuficiencia ovárica temprana a 1 pos TPH como variables desenlace no se encontraron diferencias por tipo de trasplante, edad, terapia de acondicionamiento u otra característica demográfica, clínica o relacionada con el trasplante. No fue posible realizar un análisis bivariado con éstos dos desenlaces a 3 años pos TPH por falta de datos. Los resultados mencionados se presentan en la Tabla 7 y la Tabla 8.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Tabla 7. Análisis bivariado con incidencia acumulada de hipogonadismo masculino a 1 año pos TPH como variable desenlace

Variable	Hipogonadismo masculino a 1 año post TPH		Valor de p
	No	Sí	
Edad*	41.2 (14.6)	37.1 (1.0)	0.43
IMC*	28.7 (18.9)	28.5 (7.6)	0.96
Tipo TPH			0.22
Autólogo	5 (55.6)	4 (44.4)	
Alogénico	20 (76.9)	6.0 (23.1)	
Ciclofosfamida en acondicionamiento			0.28
No	15 (79.0)	4 (21.0)	
Sí	10 (62.5)	6 (37.5)	
Ciclosporina post TPH			0.31
No	8 (61.5)	5 (38.5)	
Sí	17 (77.3)	5 (22.7)	
Uso de globulina anti timocítica			0.17
No	21 (67.7)	10 (32.3)	
Sí	4.0 (100.0)	0.0 (0.0)	
Régimen mieloablatoivo			0.17
No	6 (100)	0 (0)	
Sí	14 (90)	6 (10)	
Radioterapia pre TPH			0.35

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

No	23 (69.7)	10 (30.3)	
Sí	2 (100.0)	0.0 (0.0)	

* Promedio (Desviación estándar)

IMC: índice de masa corporal

Tabla 8. Análisis bivariado con incidencia acumulada de insuficiencia ovárica temprana a 1 año pos TPH como variable desenlace

Variable	Insuficiencia ovárica temprana a 1 año post TPH		Valor de p
	No	Sí	
IMC*	22.9 (2.5)	22.9 (3.7)	0.96
Tipo TPH			0.80
Autólogo	2.0 (33.3)	4.0 (66.7)	
Alogénico	7.0 (38.9)	11 (61.1)	
Ciclofosfamida en acondicionamiento			0.91
No	5.0 (38.5)	8.0 (61.5)	
Sí	4.0 (36.4)	7.0 (63.6)	
Ciclosporina post TPH			0.74
No	3 (33.3)	6.0 (66.7)	
Sí	6.0 (40.0)	9.0 (60.0)	
Uso de globulina anti timocítica			0.57
No	7.0 (35.0)	13.0 (65.0)	
Sí	2.0 (50.0)	2.0 (50.0)	

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Régimen mieloablatoivo			0.23
No	3.0 (75.0)	1.0 (25.0)	
Sí	4.0 (2806)	10.0 (71.4)	
Radioterapia pre TPH			--
No	9.0 (37.5)	15.0 (62.5)	
Sí	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	

* Promedio (Desviación estándar)

IMC: índice de masa corporal

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

9. Discusión

Prevalencia de patología tiroidea en pacientes que van a ser llevados a TPH

Como hallazgo llamativo se encontró que 1 de cada 4 sujetos (24.5%) que van a ser llevados a TPH tenía hipotiroidismo. Al revisar la epidemiología del hipotiroidismo en nuestro país, un estudio de 5,962 pacientes en una institución de tercer nivel en Medellín encontró una prevalencia del 19%. Otra publicación que incluyó 437 personas mayores de 35 años en Armenia, documentó una prevalencia del 18.5% (21, 22). Al revisar la literatura colombiana en poblaciones con condiciones médicas específicas, se ha reportado una prevalencia del 15.5% en pacientes con VIH (636 pacientes de Bogotá con TSH >4.6), del 4,8% en personas con dislipidemia (206 sujetos en Manizales) y del 10.5% en trastornos psiquiátricos mayores en 105 pacientes de una clínica de Bogotá (23-25).

No existe alguna publicación que describa las alteraciones tiroideas en pacientes pre TPH. Sin embargo hay estudios en pacientes con malignidades hematológicas luego del tratamiento específico. Un trabajo realizado en Hungría que incluyó 151 pacientes con linfoma Hodgkin en remisión completa durante al menos un año, reportó una prevalencia de hipotiroidismo del 25.1%, siendo más frecuente en pacientes con antecedente de radioterapia en cuello. Datos de población europea en 757 supervivientes de linfoma no Hodgkin con al menos 2 años de sobrevida desde el inicio de la terapia antineoplásica, reportan una prevalencia de hipotiroidismo del 19 %. Otra serie de 305 pacientes entre los 15 y 24 años con linfoma Hodgkin (74%) y No-Hodgkin encontró una prevalencia de hipotiroidismo del 24% y 35.1% a 5 y 10 años de seguimiento respectivamente. No se encontraron estudios de prevalencia de hipotiroidismo en leucemias ni mielomas luego del tratamiento (26-28).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Como posibles explicaciones de la alta prevalencia de hipotiroidismo en nuestra serie, además de los factores geográficos mencionados, se encuentran aquellos relacionados con el tratamiento del cáncer. La quimioterapia tradicional sin radioterapia para el tratamiento de leucemias y linfomas rara vez resulta en enfermedades tiroideas; sin embargo, en una serie en pacientes pediátricos se encontró una supresión de la TRH (hormona estimulante de tirotrópica) después del tratamiento con quimioterapia para leucemia linfocítica aguda, con 33% de los pacientes presentando disminución en los niveles de T4 libre. Es importante mencionar que en nuestra serie de pacientes llevados a TPH la neoplasia maligna más frecuente de base fue el mieloma múltiple; respecto a ésta, se han descrito casos de hipotiroidismo relacionados con el uso de talidomida y lenalidomida, con un aumento de hasta 3 veces el riesgo de hipotiroidismo en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben esta última. Adicionalmente los agentes antineoplásicos como los inhibidores tirosinasa (sunitinib, imatinib, cediranib, dasatinib y nilotinib), otros como betaroxina, interleucina 2 y bexaroteno se han asociado a hipofunción tiroidea. En el presente estudio no se tuvieron en cuenta las terapias específicas de cada enfermedad de base antes del TPH (29-32).

Por último, la radioterapia tiene una asociación clara con alteración tiroidea. Varios estudios han demostrado que el riesgo es proporcional a la dosis y al campo de radiación como son el cuello, la columna C2-T2, el tallo cerebral, el anillo de Waldeyer, la región supraclavicular y nasofaríngea. Además algunos protocolos de acondicionamiento incluyen irradiación corporal total. En nuestra institución no se emplea radioterapia como parte del régimen de acondicionamiento; además la proporción de pacientes sometidos a radioterapia previo al TPH fue baja (29).

Perfil de hipotiroidismo central e hipertiroidismo subclínico

Se encontró en nuestra serie un perfil hormonal compatible con hipotiroidismo central en el 3.9 % (donde la TSH es normal o baja con niveles de T4L baja) de los pacientes que van a ser llevados a TPH. Antes de pensar en alguna patología hipofisiaria es importante recordar el uso de medicamentos que

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

pueden causar este hallazgo de laboratorio en ausencia de alteración pituitaria. Entre los más frecuentes están los glucocorticoides y los agonistas dopaminérgicos, los cuales suprimen la TSH; adicionalmente, la heparina, los AINES y la furosemida son capaces de reducir los niveles de T4L mediante el desplazamiento de la tiroxina de su proteína transportadora. También se han reportado casos de tiroiditis por medicamentos como por ej: interferón, IL-2, amiodarona y sunitinib (33).

Otro escenario a tener en cuenta como diagnóstico diferencial en un paciente con un perfil bioquímico sugestivo de hipotiroidismo central, es el síndrome de T3 bajo (antes llamado síndrome de eutiroido enfermo), donde una enfermedad intercurrente o aguda en un paciente con malignidad hematológica de base puede generar alteraciones a nivel de las pruebas bioquímicas en un paciente eutiroido (33-35).

No se contó con información relacionada con la realización de imágenes cerebrales, específicamente de silla turca que permitieran descartar lesión estructural a este nivel, al momento de realizar el análisis estadístico para descartar o confirmar algún caso de hipotiroidismo central.

En aquellos casos en los que se documentó TSH suprimida con T4L normal, se puede considerar alteración de las pruebas por uso de medicamentos, síndrome de T3 bajo o hipertiroidismo subclínico. No se contó con la información adicional en nuestra cohorte para saber si existía un trastorno tiroideo primario subyacente. Un estudio realizado en una unidad de oncología en Messina- Italia, que evaluó 82 pacientes con neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin y policitemia vera) encontró que el 5.6% tenía un perfil de hipertiroidismo subclínico, cifra similar a la nuestra. De manera llamativa ningún paciente tenía hipotiroidismo y se encontró menor autoinmunidad tiroidea respecto al grupo control (36).

Nivel de TSH durante el seguimiento 1 y 3 años pos trasplante

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Se observó una elevación significativa de 1.5 mU/L en el promedio de TSH al tercer año de seguimiento (de 3.2 al inicio a 4.7 mU/L). Este hallazgo es clínicamente significativo dado que este valor cae en categoría de hipotiroidismo, ratificando la necesidad de tamizaje periódico con TSH durante los 3 años siguientes al trasplante. Consideramos que el incremento presenciado en el valor de TSH no se explica por la edad de los pacientes ni por el paso del tiempo durante la cohorte. Un estudio poblacional realizado en Estados Unidos (NHANES III), mostró una media en el valor de TSH alrededor de 1.47 mU/L, aumentando hasta 1.71 mU/L en aquellos con factores de riesgo para enfermedad tiroidea. Esto contrasta con el promedio de TSH basal de nuestra serie apoyando así el estatus de riesgo alto para enfermedad tiroidea en los pacientes que son llevados a TPH (37).

Incidencia de hipotiroidismo a 1 y 3 años pos TPH

Este es uno de los primeros trabajos en evaluar la incidencia de hipofunción e hiperfunción tiroidea luego de TPH en población adulta en nuestra región. Encontramos que 2 y 4 pacientes de cada 10 que son llevados a TPH desarrollaron hipotiroidismo a 1 y 3 años de seguimiento respectivamente. Un estudio realizado en Japón que incluyó 57 pacientes con TPH (promedio de edad de 33 años) encontró una incidencia de hipotiroidismo del 15% a 12 meses de seguimiento, siendo similar a la nuestra. No encontramos diferencias en la incidencia de trastornos tiroideos por tipo de trasplante, terapia de acondicionamiento u otra característica demográfica o relacionada con el procedimiento. Si bien la literatura intenta explicar el mayor riesgo de hipotiroidismo por radioterapia, también se aprecia una mayor incidencia sin este antecedente como el observado en nuestra serie. Estos mecanismos subyacentes aún están por ser dilucidados. Algunos autores sugieren que una edad temprana se asocia a mayor riesgo de hipotiroidismo pos TPH (38-40).

En nuestra investigación, aquellos sujetos que previo al TPH tenían una TSH normal-alta (entre 2.5 y 4.2 mU/L) tuvieron mayor riesgo de progresar a hipotiroidismo a los 3 años del trasplante. Si bien la literatura ha encontrado una TSH elevada como predictor de progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo primario, su papel en el rango normal-alto está poco estudiado y menos en TPH. Es así

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

como a partir de esta investigación recomendamos la pesquisa periódica para hipotiroidismo (puede ser cada 6 meses) principalmente en el subgrupo de pacientes con TSH normal-alta, sobre todo, después del primer año del trasplante. No se encontró asociación entre tener anticuerpos antiperoxidasa y mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo durante el seguimiento (40).

Incidencia de hipertiroidismo a 1 y 3 años pos TPH

Se encontró una incidencia acumulada de tirotoxicosis al año del 6.6%. Esta cifra es inferior a la registrada por Kami y cols en Japón (14%) donde la mayoría fue transitoria logrando el estado eutiroideo, mientras otros evolucionaban a hipotiroidismo, sugiriendo así un fenómeno inflamatorio o tiroiditis como principal mecanismo fisiopatológico. En nuestro estudio el uso de ciclosporina y ciclofosfamida se encontraron como factores protectores para el desarrollo de hipertiroidismo pos TPH; de igual manera el TPH alogénico asociado a terapias inmunosupresoras más intensas presentó menos riesgo de hipertiroidismo respecto al TPH autólogo; todo lo anterior apoyaría la teoría previamente mencionada. Dada la naturaleza de cohorte retrospectiva de nuestra investigación no se tuvo en cuenta la evolución del episodio de tirotoxicosis, la presencia de orbitopatía, bocio, ni los niveles de T3 (38, 41).

Es interesante apreciar como la incidencia acumulada de hipertiroidismo a los 3 años se duplica desde el primer año llegando a ser del 12.8%. Este valor contrasta con la prevalencia de hipertiroidismo de 1.3% en los Estados Unidos y de 0.8% en Europa. A nivel local la literatura es escasa. Un estudio realizado en un hospital de referencia en Bogotá encontró una prevalencia de hipertiroidismo del 2.1% en pacientes mayores de 60 años(42, 43).

En conclusión sobre la incidencia de los trastornos tiroideos, dada su alta incidencia acumulada documentada en nuestro estudio, recomendamos su búsqueda sistemática durante el seguimiento de pacientes pos TPH.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Incidencia de hipogonadismo masculino a 1 año pos TPH

El diagnóstico de hipogonadismo masculino se basa en la presencia de síntomas y signos de deficiencia de testosterona acompañado de disminución en los niveles séricos de testosterona. Para la Sociedad americana de endocrinología se establece el criterio bioquímico con niveles de testosterona total menor a 300 ng/dl. En nuestra serie el 28.6% de los hombres (n=36 evaluados), estaban por debajo de este nivel a 1 año de seguimiento después del TPH. Si bien la testosterona tiende a disminuir con la edad, es llamativo ver como sólo 3 hombres se encontraban por encima de los 60 años. También se documentó que 1 de cada 10 tenía niveles menores de 200 ng/dl, nivel sobre el que hay consenso de inicio de reemplazo con testosterona. Nuestro hallazgo es de alta relevancia teniendo en cuenta la alteración que genera el hipogonadismo sobre la calidad de vida del hombre (fatiga, obesidad abdominal, disfunción sexual, depresión, queja de memoria) y osteoporosis con el riesgo de fracturas que esto conlleva. Como debilidad del presente trabajo, no se buscó si había confirmación mediante un segundo valor bajo de testosterona, lo cual se recomienda por las diferentes asociaciones científicas, ni se recolectaron variables relacionadas con el síndrome de deprivación hormonal (44-46).

Un estudio realizado en Estados Unidos, que incluyó 270 sujetos con un promedio de edad de 25 años y que fueron llevados a trasplante con un seguimiento de 1 a 13 años, encontró un 92% de disfunción gonadal (definido por elevación de FSH y LH), siendo más alto el riesgo en aquellos con mayor edad y con historia de irradiación. También se reportó recuperación en los niveles de FSH en el 10% y de LH en el 23% de los casos. La diferencia observada al comparar con nuestro resultado radica en el diseño del estudio, dado que mostramos la incidencia sólo a 1 año después del TPH y al criterio para diagnóstico de hipogonadismo. Otro estudio realizado en Reino Unido con 117 hombres (mediana de 34 años) llevados a TPH encontró una prevalencia del 12.8% de niveles bajos de testosterona a un seguimiento entre 3 y 18 meses. Adicionalmente, los autores sugieren una prueba terapéutica en los pacientes que se encuentran sintomáticos. En nuestra cohorte no se encontraron factores asociados a mayor incidencia de hipogonadismo durante el seguimiento (47, 48).

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Como posibles mecanismos de hipogonadismo (usualmente primario), se describe la quimioterapia relacionada con el TPH y aquellos protocolos que incluyen radioterapia. Por supuesto, en muchos casos es difícil esclarecer si hay efecto tóxico residual del tratamiento de la enfermedad de base previo al TPH. También se debe mencionar causas de hipogonadismo hipogonadotrópico (secundario), como aquellos hombres con ganancia significativa de peso, síndrome metabólico asociado, o que están críticamente enfermos. Se requiere cohortes prospectivas que evalúen todas estas variables para estudiar a fondo la fisiopatología (47, 48).

Hipogonadismo en la mujer e insuficiencia ovárica temprana

Dado que se trata de una cohorte retrospectiva, no se contó con la información suficiente para determinar la incidencia de hipogonadismo en la mujer premenopáusica. Teniendo en cuenta la naturaleza de los datos se buscó la incidencia de insuficiencia ovárica temprana (mujer menor de 40 años con FSH mayor de 25 mU/mL), encontrándose una incidencia a 1 año del TPH del 62.5 %. Estos datos se aproximan a la incidencia reportada en otros estudios en poblaciones similares en donde Sanders y cols encontraron una incidencia de insuficiencia ovárica del 100 % en mujeres llevadas a trasplante de medula ósea en un período de seguimiento de 1 año; por otra parte Tauchmanova y cols encontraron una incidencia de insuficiencia ovárica del 95 % en mujeres llevadas a TPH en un periodo de seguimiento de 12 a 62 meses. Si bien en el estudio de Sanders se documentó la característica transitoria de este trastorno, con una probabilidad de recuperar la función ovárica a los 7 años pos TPH del 92 % y 24 % cuando el régimen de acondicionamiento incluyó o no irradiación corporal total respectivamente; el diseño retrospectivo de nuestro estudio y la ausencia de registros más allá de 1 año pos TPH no permite valorar la recuperación de la función ovárica en el tiempo (5, 18, 49).

10. Fortalezas y limitaciones

Como fortaleza, se resalta que nuestro estudio es uno de los primeros en describir los trastornos de la función tiroidea y gonadal en pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestra región y los resultados en su mayoría fueron consistentes con lo reportado en la literatura. Además los datos obtenidos a partir del mismo permitirán ajustar los protocolos de seguimiento clínico y bioquímico para los trastornos endocrinos en los pacientes llevados a TPH.

Teniendo en cuenta la naturaleza del instrumento de recolección de datos y el diseño retrospectivo de nuestro estudio, no se puede descartar el sesgo de información, sin embargo, se realizó una revisión de los documentos disponibles en la unidad de trasplante para confirmar la información provista. Además el diseño retrospectivo de nuestro estudio y la ausencia de registros sistemáticos de la función gonadal en hombres y mujeres más allá de 1 año pos TPH no permitió valorar el carácter transitorio de las alteraciones endocrinas a este nivel. Por otra parte se reconoce que no se confirmó la presencia de hipogonadismo en hombres mediante un segundo valor bajo de testosterona ni se recolectaron variables relacionadas con el síndrome de deprivación hormonal como se recomienda por las diferentes asociaciones científicas; además ante la ausencia del perfil bioquímico completo para la valoración de la función ovárica sólo se pudo valorar la incidencia de insuficiencia ovárica temprana pero no el hipogonadismo en mujeres.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

11. Conclusiones

- Los pacientes llevados a TPH en nuestra institución tienen una prevalencia de hipotiroidismo mayor a la documentada en la población general, pero similar a la documentada en otros estudios de pacientes con neoplasias hematolinfoides, lo cual podría estar relacionado con la injuria de órganos endocrinos derivada de la propia enfermedad primaria y de las estrategias terapéuticas empleadas en el manejo de este tipo de neoplasias.
- Dada la alta incidencia de trastornos tiroideos en pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos documentada en nuestro estudio, recomendamos su búsqueda sistemática durante el seguimiento de los pacientes llevados a TPH.
- Teniendo en cuenta la asociación encontrada entre un nivel de TSH normal-alto (2.5-4.2 mU/L) previo al TPH y el riesgo de desarrollar hipotiroidismo, recomendamos una pesquisa especial (cada 6 meses) para este grupo de pacientes en el seguimiento posterior al TPH.
- Documentamos una incidencia elevada de hipogonadismo masculino posterior al TPH, lo que obliga a un seguimiento bioquímico mediante medición de niveles de testosterona total, además de un seguimiento clínico en busca de signos y síntomas del síndrome de deprivación hormonal en los hombres llevados a TPH.
- La alta incidencia de insuficiencia ovárica temprana documentada en nuestra investigación y en estudios similares, obliga a un seguimiento de bioquímico completo que incluya niveles de estradiol y FSH, además de un adecuado seguimiento clínico en mujeres llevadas a TPH.
- Se requieren estudios prospectivos adicionales para confirmar el curso transitorio del hipogonadismo y la insuficiencia ovárica temprana en pacientes llevados a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- La fisiopatología compleja de los trastornos endocrinos asociados al trasplante de progenitores hematopoyéticos plantea la necesidad de llevar a cabo estudios subsiguientes

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

que contribuyan a dilucidar mejor este proceso y con ello plantear estrategias dirigidas a la prevención y diagnóstico temprano de dichas entidades.

12. Anexos

Anexo 1. Índice de comorbilidad de Charlson

Variable	Puntaje	
Edad	< 50 años	0
	50 – 59 años	+1
	60 – 69 años	+2
	70 – 79 años	+3
	>79 años	+4
Historia de IAM	Sí	0
	No	+1
Falla cardiaca crónica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad vascular periférica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	Sí	0
	No	+1
Demencia	Sí	0
	No	+1

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad del tejido conectivo	Sí	0
	No	+1
Enfermedad ulcero péptica	Sí	0
	No	+1
Enfermedad hepática: - Severa: cirrosis con hipertensión portal + historia de hemorragia variceal - Moderada: cirrosis con hipertensión portal sin historia de hemorragia variceal - Leve: cirrosis sin hipertensión portal	Ausente	0
	Leve	+1
	Moderada/severa	+3
Diabetes mellitus	Ausente o controlada con dieta	0
	No complicada	+1
	Daño de órgano	+2
Hemiplejía	Sí	0
	No	+2
ERC moderada a severa: en diálisis, estado post trasplante renal, creatinina > 3	Sí	0
	No	+2
Tumor sólido	Ausente	0
	Localizado	+2
	Metástasis	+6
Leucemia	Sí	0
	No	+2

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

Linfoma	Sí	0
	No	+2
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Sí	0
	No	+6

Interpretación:

0 – 1 punto: ausencia de comorbilidad

2 puntos: comorbilidad baja

>2 puntos: comorbilidad alta

13. Referencias bibliográficas

1. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, Yaniv I, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2018;89(2):108-21.
2. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017;102(4):614-25.
3. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(3):348-71.
4. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone marrow transplantation*. 2002;30(7):447-51.
5. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6(5):813-8.
6. Informe anual Red de Donación y Trasplantes Colombia 2017; Instituto nacional de Salud. Edición en Línea ISSN 2256-408X 7.
7. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2017. Cuenta de Alto Costo, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo.
8. Iván Darío Escobar RGdY. La situación actual del yodo en Colombia. 2019.
9. Simpson E, Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1246.
10. Duarte M. Trasplante autólogo de médula ósea. *Acta Médica Colombiana*. 2012;37.
11. Carreras E. Manual de Trasplante Hematopoyético, Quinta edición. 2016.
12. Gerard Socié JVS. Long-Term Survival and Late Deaths after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 1999.
13. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2230-9.
14. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1011-6.
15. Hartmann K. Thyroid Disorders in the Oncology Patient. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2015;6(2):99-106.
16. Michael A. Postow RS, Matthew D. Hellmann. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:158-68.
17. Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2019;55:37-48.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

18. Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2002;95(5):1076-84.
19. Maiter MSVBBBBAROACVD. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clinical Endocrinology*. 2008;69(5):819-27.
20. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(3):405-9.
21. Carmona C BP, Acevedo J, Cardona J. Prevalence of Thyroid Disorders in an Institution Providing Health Services in Medellin-Colombia. *Translational Biomedicine*. 2018;9.
22. Londoño A GM, Bayona A, Landázuri P Hypothyroidism prevalence and its relationship to high levels of thyroid peroxidase antibodies and urinary iodine in a population aged 35 and over from Armenia, 2009-2010. *Rev salud pública*. 2011;13:998-1009.
23. Vargas P IE, Galeano A, Noguera A, Pantoja S, Suárez A. Prevalencia de hipotiroidismo en trastorno psiquiátrico mayor de pacientes hospitalizados en la Clínica Montserrat en el periodo de marzo a octubre de 2010. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2017;46:140-6.
24. Osorio J AC. Hypothyroidism prevalence and its relationship to high levels of thyroid peroxidase antibodies and urinary iodine in a population aged 35 and over from Armenia, 2009-2010. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2016;64:637-43.
25. Gómez C VJ, Lowenstein E, Suárez J, Gil F, Valderrama S, Tamara J, Castro N, Álvarez C. Detección de hipotiroidismo en un programa de atención de VIH/SIDA en un hospital de Bogotá, Colombia. *Revista chilena de infectología*. 2010;28:59-63.
26. Illes A, Biro E, Miltenyi Z, Keresztes K, Varoczy L, Andras C, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta haematologica*. 2003;109(1):11-7.
27. Moser EC, Noordijk EM, Carde P, Tirelli U, Baars JW, Thomas J, et al. Late non-neoplastic events in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma in four randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer trials. *Clinical lymphoma & myeloma*. 2005;6(2):122-30.
28. Lo AC, Chen B, Samuel V, Savage KJ, Freeman C, Goddard K. Late effects in survivors treated for lymphoma as adolescents and young adults: a population-based analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2021.
29. Carter Y, Sippel RS, Chen H. Hypothyroidism after a cancer diagnosis: etiology, diagnosis, complications, and management. *The oncologist*. 2014;19(1):34-43.
30. Santos ES, Goodman M, Byrnes JJ, Fernandez HF. Thalidomide effects in the post-transplantation setting in patients with multiple myeloma. *Hematology*. 2004;9(1):35-9.
31. de Savary N, Lee R, Vaidya B. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2004;97(9):443.
32. Figaro MK, Clayton W, Jr., Usoh C, Brown K, Kassim A, Lakhani VT, et al. Thyroid abnormalities in patients treated with lenalidomide for hematological malignancies: results of a retrospective case review. *American journal of hematology*. 2011;86(6):467-70.
33. Sciacchitano S, De Vitis C, D'Ascanio M, Giovagnoli S, De Dominicis C, Laghi A, et al. Gene signature and immune cell profiling by high-dimensional, single-cell analysis in COVID-19 patients, presenting Low T3 syndrome and coexistent hematological malignancies. *Journal of translational medicine*. 2021;19(1):139.
34. Gao R, Chen RZ, Xia Y, Liang JH, Wang L, Zhu HY, et al. Low T3 syndrome as a predictor of poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *International journal of cancer*. 2018;143(3):466-77.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03

35. Gao R, Liang JH, Wang L, Zhu HY, Wu W, Wu JZ, et al. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2017;177(1):95-105.
36. Mondello P SA, Pitini V, Scisca C, Altavilla G. Thyroid function, autoimmunity and nodules in hematological malignancies. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2015;59:236-44.
37. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.
38. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, Matsumura T, Machida U, Kanda Y, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation*. 2001;71(3):406-11.
39. Lee YJ, Lee HY, Ahn MB, Kim SK, Cho WK, Lee JW, et al. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2018;31(11):1241-7.
40. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Jama*. 2019;322(2):153-60.
41. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-18.
42. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):923-31.
43. W C. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de la consulta externa del hospital de San José. *Acta Médica Colombiana*. 2018;43.
44. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU international*. 2019;124(5):722-9.
45. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian journal of andrology*. 2015;17(2):177-86.
46. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(5):1715-44.
47. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(4):345-50.
48. Chatterjee R, Kottaridis PD, McGarrigle HH, Eliahoo J, McKeag N, Mackinnon S, et al. Patterns of Leydig cell insufficiency in adult males following bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(5):497-502.
49. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human reproduction*. 2016;31(5):926-37.

Incidencia de trastornos de la función tiroidea e hipogonadismo en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro médico de Floridablanca – Santander - Colombia en el período 2009-2019. Fecha: 06/06/2021 Versión: 03