



ORIGINAL

Sialoadenitis por radioyodo. Análisis de factores que influyen en la respuesta al tratamiento médico



Alejandra E. Geres^{a,*}, Paula Szafryk Mereshian^a, Silvia Fernández^a,
Daniel Gonzalo Rey Caro^b, Ricardo Castro^c, Ricardo Podio^c y Silvia Ojeda^d

^a Postgraduate Department of Endocrinology, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Department of Ear, Nose and Throat, Chutro Clinic

^c Department of Nuclear Medicine, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

^d Probability and Statistics Department, Faculty of Mathematics, Astronomy and Physics, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Recibido el 19 de noviembre de 2014; aceptado el 23 de julio de 2015

Disponible en Internet el 12 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Sialoadenitis;
Cáncer diferenciado
de tiroides;
Sialoadenitis inducida
por radioyodo;
Instilación intraductal

Resumen

Objetivos: Estudiar la incidencia de sialoadenitis (SD) por ¹³¹I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT), analizar los factores clínicos y otros vinculados a radioterapia metabólica que puedan predecir la falta de respuesta al tratamiento médico convencional (TMC) y determinar la eficacia de la instilación intraductal del Stenon (ITS) en pacientes con fracaso al TMC.

Material y métodos: Cincuenta y dos pacientes con CDT, 45 mujeres (86,5%) y 7 hombres (13,5%), con edad media 44,21 ± 13,3 años, que postiroidectomía total recibieron dosis ablativa de ¹³¹I. Excluimos individuos con enfermedades/medicación causantes de xerostomía. Realizamos gammagrafía de glándulas salivales con ⁹⁹Tc (10mCi).

Resultados: Presentaron SD 18 pacientes (34,62%) tratados con antibióticos, antiespasmódicos y corticoides vía oral durante 15 días. Se les dividió en 2 grupos: respuesta al tratamiento médico n = 12 (67%), edad 44,3 ± 14,4 años, 2 hombres (17%), 10 mujeres (83%), dosis acumulativa 225 ± 167 mCi; y sin respuesta al tratamiento médico, n = 6 (33%), a los que se instiló corticoides en conducto de Stenon; edad 50 ± 13,8 años, 2 hombres (33%), 4 mujeres (67%), dosis acumulativa 138,3 ± 61,7 mCi. Demostramos lesiones en la gammagrafía de glándulas parótidas y submaxilares.

Conclusión: La incidencia de sialoadenitis por ¹³¹I fue similar a la descrita por otros autores. La edad, la dosis media acumulada de ¹³¹I y la afectación de glándulas parótidas o submaxilares no condicionaron diferente respuesta al TMC, solo relacionada con el sexo masculino. La persistencia de síntomas durante más de 15 días hace recomendable la ITS de corticoides, método eficaz y seguro para preservar dichas glándulas ante otras opciones como la exéresis quirúrgica.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drageres@hotmail.com (A.E. Geres).

KEYWORDS

Sialadenitis;
Differentiated
thyroid cancer;
Radioiodine induced
sialadenitis;
Intraductal
instillation

Sialadenitis after radioiodine therapy. Analysis of factors that influence the response to medical treatment**Abstract**

Objectives: To assess the incidence of ¹³¹I-induced sialadenitis (SD) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC), to analyze clinical and other factors related to metabolic radiotherapy that may predict the lack of response to conventional medical therapy (CMT), and to determine the effectiveness of intraductal steroid instillation in patients failing CMT.

Material and methods: Fifty-two patients with DTC, 45 females (86.5%) and 7 males (13.5%) with a mean age of 44.21 ± 13.3 years ($r = 17-74$) who received ablation therapy with ¹³¹I after total thyroidectomy. Patients with diseases and/or medication causing xerostomia were excluded. Patients underwent salivary gland scintigraphy with ⁹⁹Tc (10mCi).

Results: Eighteen patients (34.62%) had SD and received antibiotics, antispasmodics, and oral steroids for 15 days. They were divided into two groups: responders to medical therapy ($n = 12$, age 44.3 ± 14.4 years, 2 men [17%], 10 women [83%], cumulative dose 225 ± 167.1 mCi) and non-responders to medical treatment, who underwent steroid instillation into the Stensen's duct ($n = 6$ [33%], 2 men [33%], 4 women [67%], age 50 ± 13.8 years, cumulative dose 138.3 ± 61.7 mCi). Scintigraphy showed damage to the parotid and submaxillary glands.

Conclusion: Incidence of ¹³¹I-induced sialadenitis was similar to that reported by other authors. Age, mean cumulative dose of ¹³¹I, and involvement of parotid and submaxillary glands did not condition response to CMT; however, male sex was a conditioning factor. Symptom persistence for more than 15 days makes instillation into the Stensen's duct advisable. This is an effective and safe method to avoid surgical excision of salivary glands.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento ablativo con radioyodo (¹³¹I) en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) produce un conocido efecto sobre las glándulas salivales denominado sialoadenitis¹. La presentación clínica cursa con dolor, hinchazón, disminución de la salivación y en algunos pacientes secreción purulenta (fig. 1). La xeroftalmía y la obstrucción nasolacrimonal también se han comunicado como complicaciones de la terapia ablativa². La persistencia de los síntomas de disfunción salival y lacrimal puede comprometer la calidad de vida y causar complicaciones en los pacientes afectados^{3,4}.

La inflamación de las glándulas salivales relacionada con la radiación parecería depender de la dosis administrada; las glándulas parótidas, por su estructura anatómica, son mucho más sensibles a la radiación que las submaxilares⁵. Las células del parénquima glandular salival y ductal contienen un transportador sodio/yodo que también les confiere una mayor capacidad para la concentración del radionúclido⁶. La sialoadenitis puede ocurrir en el período inmediato postratamiento, dentro de las primeras 48 h o, de manera tardía, hasta 3 a 6 meses después de haberse administrado la terapia.

En algunas revisiones se ha señalado una incidencia de sialoadenitis aguda tras la administración de ¹³¹I del 24% al 67%, y de sialoadenitis crónica del 11% al 43%⁷⁻⁹; el daño de las glándulas salivales se demuestra mediante gammagrafía en un 10% a 60% de los pacientes con sintomatología aguda o crónica^{5,10,11}.

Con el objetivo de acelerar la eliminación del radioyodo intraglandular y evitar esta complicación se han utilizado

medidas profilácticas tales como la ingesta de grandes volúmenes de líquido, zumo de limón o caramelos ácidos. Silberstein et al. utilizaron en un grupo de pacientes la pilocarpina como secretagogo de las glándulas salivales, pero en dicho estudio el fármaco no fue satisfactorio como preventivo de la sialoadenitis¹². Otra medida para disminuir el efecto del ¹³¹I en glándulas salivares es el uso de la tirotropina recombinante humana (rhTSH) previo a la administración de la dosis ablativa, que ha demostrado disminuir el daño actínico en los tejidos, aunque son necesarios más estudios comparativos entre la utilización de rhTSH y la retirada de la tiroxina^{13,14}.

Las alteraciones obstructivas crónicas en el epitelio ductal se observan en pacientes con parotiditis crónica recurrente juvenil¹⁵, y también en el tratamiento con yodo radioactivo, en la radioterapia en el cuello y en enfermedades autoinmunes con afectación de glándulas salivales como el síndrome de Sjögren⁴. Generalmente estas enfermedades no se diagnostican adecuadamente con ultrasonido, pues el parénquima glandular a menudo muestra cambios hipoeogénicos no específicos. La sialoendoscopia puede ayudar al diagnóstico de los cambios ductales. En presencia de sialoadenitis el epitelio ductal es de aspecto blanquecino, engrosado y rígido y no se observan las líneas circulares intraductales habitualmente observadas en conductos normales. También pueden existir exudados fibrinosos y en algunos casos propensión a la estenosis ductal¹⁶.

El tratamiento de las alteraciones obstructivas consiste en la instilación de corticoides, y si es necesario, la extirpación de tapones de mucus bajo visión endoscópica o mediante masaje o expresión de la glándula. Este



Figura 1 Sialoadenitis. Tras la expresión manual (masaje externo) de la glándula parótida izquierda se observa escaso drenaje de saliva y presencia de secreciones purulentas por el conducto de Stenon.

procedimiento puede prevenir, o al menos retrasar, la inflamación ductal persistente y los cambios glandulares que llevan a la estenosis; también puede utilizarse la dilatación de las estenosis vía endoscópica¹⁷⁻²¹.

Habitualmente se instila corticoides durante 6 semanas, pauta que nosotros adoptamos en nuestro estudio.

En este trabajo estudiamos la incidencia de sialoadenitis por ¹³¹I en una población de pacientes con CDT, analizamos qué factores clínicos y/o vinculados a la radioterapia metabólica pudieran ser predictivos de falta de respuesta al tratamiento médico convencional (TMC) de las sialoadenitis, y valoramos la eficacia de la instilación intraductal de corticoides en pacientes con fracaso del TMC.

Material y métodos

Estudiamos 52 pacientes, 45 mujeres (86,5%) y 7 hombres (13,5%), edad media $44,21 \pm 13,3$ años (rango de 17-74) con CDT, que después de la tiroidectomía total recibieron dosis ablativas de ¹³¹I. Definimos sialoadenitis como dolor e inflamación en la región de las glándulas salivales. Se excluyeron individuos con diagnóstico de diabetes mellitus, síndrome de Sjögren o tabaquismo, y aquellos con medicación causante de xerostomía.

A todos los pacientes se les realizó gammagrafía de glándulas salivales con inyección i.v. de tecnecio 99 (⁹⁹Tc), 10mCi (370MBq) para un peso de 70 kg, en ayunas y a los 30 min postestímulo ácido (zumo de limón), con valoración de la concentración y eliminación del radionúclido. En todos los pacientes se valoró el desarrollo o no de sialoadenitis, y los que la presentaron se dividieron en un grupo con respuesta al tratamiento médico (RTM), y otro sin respuesta al tratamiento médico (SRTM), tratados mediante instilación intraductal en el conducto de Stenon con corticoides.

Los pacientes que presentaron sialoadenitis se trataron inicialmente con antibióticos (amoxicilina-clavulánico, levofloxacina), antiespasmódicos y corticoides vía oral durante 15 días, considerándose este como TMC. La instilación de corticoides intraductales se puede combinar con antibióticos si se detecta saliva con contenido purulento e inflamación glandular. El procedimiento de instilación se realiza de forma ambulatoria con anestesia local. Se aplica a

la mucosa oral lidocaína en espray al 4%, y se dilata la papila del conducto excretor usando dilatador de punta cónica. A continuación se canaliza el conducto de Stenon con la vaina externa blanda de una aguja Butterfly N.º 22 (0,9 mm) adaptada a una jeringa y se instila el medicamento deseado.

El criterio de selección de pacientes con sintomatología en las glándulas salivales y sometidos a ¹³¹I que recibieron instilación intraductal fueron:

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

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

El diseño del estudio fue observacional. Se consideraron variables cuantitativas y cualitativas. En las variables cuantitativas se aplicó análisis test «t», y para las variables cuantitativas Chi cuadrado. Se consideró nivel de significación <0,05 y se utilizó el programa SPSS versión 17.

Resultados

Del total de 52 pacientes 18 presentaron sialoadenitis (34,62%), aparecida a los 5 ± 3 meses de la administración de ¹³¹I, considerada como el efecto tardío del radioyodo. Al realizar el interrogatorio respecto de haber cursado parotiditis, 40 sujetos (77%) reconocían haber padecido la enfermedad y 12 pacientes (23%) lo negaron. Al comparar los pacientes con y sin sialoadenitis la edad no presentó diferencias significativas entre grupos ($45 \pm 13,2$ vs $43,1 \pm 13$ años, $p = 0,53$); en cuanto al sexo el porcentaje de hombres fue significativamente mayor en el grupo con sialoadenitis (22,2%) respecto al grupo sin sialoadenitis (22,2% vs 8,8%, $p = 0,001$); no hubo diferencia entre ambos grupos respecto a la dosis acumulativa de radioyodo ($p = 0,19$). Respecto al número de dosis ablativas el porcentaje de pacientes que recibió una única dosis de ¹³¹I fue significativamente mayor en el grupo sin sialoadenitis (61%; $p = 0,001$), como se muestra en la [tabla 1](#).

Los pacientes fueron divididos de acuerdo a la evolución clínica de la sialoadenitis en un grupo con RTM $n = 12$ (66,67%), y en un grupo SRTM $n = 6$ (33,33%). No hubo diferencias significativas en la edad (RTM $44,3 \pm 14,4$ vs SRTM

Tabla 1 Características de los pacientes que presentaron o no sialoadenitis después del tratamiento con radioyodo

Sin sialoadenitis n = 34	Con sialoadenitis n = 18	Valor de p
Edad (años)		
43,1 ± 13	45,5 ± 13,2	0,53
Sexo (%)		
H 8,8	H 22,2	0,001
M 91,2	M 78,8	0,01
Dosis acumulativa ¹³¹I (mCi)		
150,8 ± 83	191,6 ± 143,7	0,19
Número de dosis ¹³¹I (%)		
1 dosis 73,5	1 dosis 61	0,001
2 dosis 20,6	2 dosis 27,8	0,20
3 dosis 5,9	3 dosis 5,6	0,90
	4 dosis 5,6	

H: hombre; M: mujer.

50 ± 13,8 años; p=0,49); el porcentaje de hombres fue mayor en el grupo SRTM vs RTM (p=0,002), mientras que el porcentaje de mujeres fue mayor en el grupo RTM vs SRTM (p=0,009). No hubo diferencia entre ambos grupos respecto a la dosis acumulativa de radioyodo (RTM 225 ± 167,1 vs SRTM 138,3 ± 61,7 mCi; p=0,24). Respecto al número de dosis ablativas el porcentaje de pacientes que recibió una única dosis de ¹³¹I fue significativamente mayor en el grupo SRTM respecto a RTM (p=0,0001), como se muestra en la [tabla 2](#).

Los 6 pacientes SRTM fueron sometidos a instilación intraductal en el conducto de Stenon con corticoides, con mejoría de los síntomas en todos los casos tras dicho procedimiento.

En la [tabla 3](#) se muestra la mayor frecuencia de daño gammagráfico de las glándulas parótidas en los grupos con RTM y SRTM respecto a las glándulas submaxilares.

Tabla 2 Características de los pacientes con RTM y SRTM

RTM n = 12 No instilados	SRTM n = 6 Instilados	Valor de p
Edad (años)		
44,3 ± 14,4	50 ± 13,8	0,49
Sexo (%)		
H 16,7	H 33,3	0,002
M 83	M 67	0,009
Dosis acumulativa ¹³¹I (mCi)		
225 ± 167,1	138,3 ± 61,7	0,24
Número de dosis ¹³¹I (%)		
1 dosis 50	1 dosis 83,3	0,000
2 dosis 33,3	2 dosis 26,7	0,09
3 dosis 8,3		
4 dosis 8,3		

H: hombre; M: mujer; RTM: pacientes que respondieron al tratamiento médico; SRTM: pacientes que no respondieron al tratamiento médico.

Tabla 3 Características de la gammagrafía con ⁹⁹Tc de las glándulas salivales de pacientes con y sin respuesta al tratamiento convencional

	RTM No instilados n = 12	SRTM Instilados n = 6	Valor de p
Daño glándulas parótidas	100%	100%	
Daño glándulas parótidas bilateral	84%	50%	0,14
Daño glándulas submaxilares	42%	16%	0,29
Daño glándulas submaxilares bilateral	42%	17%	0,29
Parotiditis previa	75%	75%	0,9

RTM: pacientes con respuesta a tratamiento médico convencional; SRTM: pacientes sin respuesta a tratamiento médico convencional.

En la [tabla 3](#) se muestra la mayor frecuencia de daño gammagráfico de las glándulas parótidas en los grupos con RTM y SRTM respecto a las glándulas submaxilares.

Discusión

Las dosis empíricas en la terapia de ablación con ¹³¹I oscilan desde 30 a 150 mCi por tratamiento; sin embargo, debido a la recurrencia o persistencia de la enfermedad algunos pacientes reciben repetidas dosis de radioyodo.

En nuestra población la presencia de sialoadenitis postablación se presentó en el 34,62% de los casos, siendo coincidente con los trabajos de Grewal et al.²².

Se estima que el 24% de la dosis administrada del radioyodo se elimina a través de la saliva, siendo superior su concentración entre 20 a 100 veces a la de los niveles plasmáticos. Como resultado de la exposición a esta radiación, las células del parénquima glandular, así como las de la mucosa ductal, experimentan cambios inflamatorios agudos y crónicos. En nuestra muestra, coincidente con la bibliografía, las glándulas parótidas fueron más susceptibles por su estructura serosa, que las glándulas submaxilares^{2,11,23}.

La inflamación de la mucosa ductal conduce a la formación de estenosis y a la presencia de saliva mucoide, que contribuyen a la obstrucción ductal y a estasis salival. Como resultado, los pacientes experimentan dolor, hinchazón y xerostomía, característicos de la sialoadenitis que el ¹³¹I induce¹⁶.

Nuestro estudio demostró daño evidenciable en la gammagrafía, tanto en los pacientes que recibieron una o más dosis ablativas, y tanto en el grupo con RTM como el SRTM.

De los sujetos que presentaron sialoadenitis el 61% recibió una única dosis de ¹³¹I, lo cual sugeriría una condición individual frente a la radiación. La falta de RTM y la decisión del tratamiento de instilación intraductal fueron independientes del número de dosis y de la/las dosis acumulativas.

La edad de los pacientes, el antecedente de parotiditis previa y la dosis acumulada de ¹³¹I no fueron factores

influyentes en la respuesta al tratamiento, y únicamente pertenecer al género masculino mostró diferencia entre ambos grupos, constituyendo un factor predictor de ausencia de respuesta al TMC.

Los procedimientos sialoendoscópicos demostraron ser útiles para mejorar los síntomas de la sialoadenitis en pacientes que fueron refractarios al TMC. Nahlieli et al. demostraron que la sialoendoscopia terapéutica proporciona una mejoría efectiva y sostenida de los síntomas en la mayoría de los pacientes^{10,15,17-22,24}. Tras el fracaso del TMC y la no disponibilidad de la sialoendoscopia en nuestro medio, utilizamos la instilación intraductal de corticoides. Nuestros resultados fueron favorables en todos los pacientes, y el procedimiento no presentó complicaciones salvo algunas molestias locales tolerables.

Los síntomas locales de sialoadenitis pueden persistir en el tiempo; el paciente puede adaptarse a la condición de hiposalivación, pero la función glandular no retorna a la normalidad. La expectativa de vida de los pacientes con CDT es larga, por lo cual no debemos subestimar las complicaciones generadas por el uso de la terapia ablativa, que van desde el deterioro de la calidad de vida, hasta la posibilidad de presentación de segundos tumores demostrado por algunos autores²⁵⁻²⁷. En estos años, la tendencia en el tratamiento de esta enfermedad es un enfoque personalizado, para evitar el uso de dosis empíricas²⁸. Los consensos actuales enfatizan la necesidad de estadificar correctamente a los pacientes y adecuar la dosis ablativa, sobre todo en sujetos de bajo riesgo; esto permitiría seleccionar correctamente qué tipo de pacientes se beneficiaría con esta terapia y en quiénes no se aconsejaría su uso. El objetivo debe ser administrar la menor dosis de radiación posible para evitar los riesgos mencionados.

Conclusiones

En la población estudiada la incidencia de sialoadenitis por radioyodo es similar a la descrita por otros autores. Ninguna característica estudiada (la edad, la dosis acumuladas de ¹³¹I, la afectación de las glándulas parótidas y submaxilares) condicionaron una respuesta diferente al TMC, a excepción del sexo masculino. Consideramos que la persistencia de síntomas por más de 15 días hace recomendable la instilación intraductal de corticoides en el conducto de Stenon, método eficaz y seguro que preserva las glándulas salivares, a diferencia de otras opciones como la exéresis quirúrgica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses relacionados con este documento.

Bibliografía

- Mandel S, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid*. 2003;13:265-71.
- Burns J, Morgenstern K, Calill K, Foster J, Jhiang S. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20:126-9.
- Dirix P, Nuyts V, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. *Cancer*. 2006;107:2525-34.
- Seror R, Bootsma H, Bowman S, Dorner T, Gottenberg J, Marieyette X, et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2012;39:97-102.
- Macioszek A, Baczyk M, Kopec T, Sominski J. Salivary gland damage after ¹³¹I Therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Endokrynol Pol*. 2008;59:403-10.
- Dohán O, de la Vieja A, Carrasco N. Molecular study of the Sodium-Iodide Symporter (NIS): A new field in thyroidology. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:99-105.
- Chow SM. Side effects of high-dose radioactive iodine for ablation or treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Hong Kong Coll Radiol*. 2005;8:127-35.
- Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1986;27:1519-27.
- Kita T, Yokoyama K, Higuchi T. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*. 2004;18:345-9.
- Bomeli S, Schaitkin B, Carrau R, Walvekar R. Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis. *Laryngoscope*. 2009;119:864-7.
- Kim J, Han G, Lee S, Lee D, Kim Y. Sialoendoscopic treatment for radioiodine induced sialadenitis. *Laryngoscope*. 2007;117:133-6.
- Silberstein E. Reducing the incidence of ¹³¹I-induced sialadenitis: The role of pilocarpine. *J Nucl Med*. 2008;49:546-9.
- Rosario P, Calsolari M. Salivary, lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2013;23:617-9.
- Frigo A, Dardano A, Danese E. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: A comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3472-6.
- Nahlieli O, Schacham R, Shlesinger M, Eliav E. Juvenile recurrent parotiditis: A new method of diagnosis and treatment. *Pediatrics*. 2004;114:9-12.
- Prendes B, Orloff L, Eisele D. Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:15-9.
- Qi S, Liu X, Wang S. Sialoendoscopic and irrigation findings in chronic obstructive parotiditis. *Laryngoscope*. 2005;115:541-5.
- Marchal F, Becker M, Dulguerov P, Lehmann W. Interventional sialendoscopy. *Laryngoscope*. 2000;11:318-20.
- Nahlieli O, Baruchin A. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of salivary gland inflammatory diseases. *Laryngoscope*. 2000;110:988-93.
- Jae W, Seung H. Sialoendoscopic treatment for radioiodine induced sialadenitis. *Laryngoscope*. 2007;117:133-6.
- Strychowsky J, Sommer D, Gupta M, Cohen N, Nahlieli O. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:541-7.
- Grewal R, Larson S, Pentlow C, Gonen M, Qualey R, Natbony L, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med*. 2009;50:1605-10.
- Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med*. 2002;27:767-71.
- Nahlieli O, Nazarian Y. Sialadenitis following radioiodine therapy—a new diagnostic and treatment modality. *Oral Dis*. 2006;12:476-9.

25. Sawka A, Thabare L, Parlea L, Ibrahim Z. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009;19:451–7.
26. Iver NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0)thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117:4439–46.
27. Kim C, Bi X, Pan D, Chen Y. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2013;23:575–82.
28. Pitoia F, Califano I, Vazquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides. *RAEM*. 2014;51: 85–118.