

11213
12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Subdirección General Médica
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

TIEMPO ÓPTIMO PARA VALORAR LA ELEVACIÓN DE
TSH A 30 μ U/mL O MÁS EN PACIENTES CON
TIROIDECTOMÍA POR CARCINOMA DIFERENCIADO
DE TIROIDES

Tesis de posgrado
para obtener el diploma de especialista en
ENDOCRINOLOGÍA

Presenta:
Dra. Reyna Gabriela Sánchez Barrera

Tutores:
Dr. Moisés Mercado Atri
Dra. Irma Hernández García

México, D.F.

Marzo 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FEB. 23 2001

Dr. Niels Hansen Wachter Rodarte
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Moisés Mercado Atri
Jefe del Departamento de Endocrinología
Asesor de tesis
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Irma Hernández García
Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología
Asesor de Tesis
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

ANTECEDENTES

La glándula tiroides es un sitio poco común de cáncer, en Estados Unidos de Norteamérica se reportan cerca de 12 000 casos nuevos cada año, lo que representa 0.6% y 1.6% de todos los cánceres en hombres y mujeres respectivamente (1,2).

El carcinoma de tiroides es clasificado en cuatro grandes grupos: papilar, folicular, medular y anaplásico, los dos primeros son derivados de células foliculares y son considerados de lento crecimiento; el carcinoma medular es derivado de las células C de la tiroides, puede ser esporádico o familiar y el carcinoma anaplásico derivado de tumores tiroideos inicialmente bien diferenciados con progresión invariablemente fatal en corto tiempo. (3)

En países con adecuada ingesta de yodo como el nuestro, los carcinomas diferenciados (papilar y folicular) son los más comunes ocurriendo en alrededor de 80% de todos los carcinomas tiroideos, siendo el tipo histológico papilar el más frecuente en un 60 a 80% del total de casos (4). De acuerdo a los reportes en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social cada año son tratados entre 30 a 40 pacientes nuevos en el servicio de cirugía de cabeza y cuello por carcinoma diferenciado de tiroides, a los cuales se realiza tiroidectomía y seguimiento por el servicio de Endocrinología.

El carcinoma papilar y folicular de tiroides son raros en niños y adolescentes, y la incidencia se incrementa con la edad en los adultos. La edad promedio al diagnóstico es de 45 a 50 años; son de dos a cuatro veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Los carcinomas diferenciados se presentan como nódulos asintomáticos, el primer signo de enfermedad es generalmente ocasionado por metástasis a ganglios linfáticos o en raros casos a pulmón o hueso; otros datos que sugieren avance de la enfermedad son disfagia, disfonía, tos o disnea. (4)

Recientes avances en biología molecular han permitido entender la patogénesis de carcinomas tiroideos. (5) Modificaciones en los dominios de tirosin-cinasa de los genes de *RET* y *TRK* con la secuencia amino-terminal de un gen distinto son encontradas en algunos carcinomas papilares. Las modificaciones de *RET* han sido encontradas en 3 a 33% del carcinoma papilar no asociados a radiación y en 80% de los ocurridos postradiación; las modificaciones en *TKR* son mucho menores. (6,7) Mutaciones activadoras de los genes que codifican para el receptor de tirotropina y proteínas G estimuladoras (Gs) han sido reportadas en algunos carcinomas foliculares. (8)

El carcinoma papilar de tiroides es un tumor generalmente no encapsulado con estructuras foliculares y papilares, pero ocasionalmente tiene apariencia papilar o trabecular puro y menos frecuente un patrón folicular puro; existen características citológicas que permite hacer el diagnóstico por medio de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), las células son grandes con gránulos finos rosados, núcleos pálidos y grandes ("ojos de anita la huerfanita"), cuerpos de psammoma que son calcificaciones concéntricas que se encuentran alrededor del tumor y en los ganglios linfáticos en la mitad de los casos y son patognomónicas. (9) Existen variaciones histológicas: encapsulado, folicular, células altas, células columnares y esclerosis difusa. En cuanto al carcinoma folicular, no existe diferencia citológica entre adenoma y carcinoma, el diagnóstico de carcinoma folicular es basado en invasión vascular o de la cápsula, la cual solo puede apreciarse en cortes histológicos. (10)

La sobrevida del carcinoma diferenciado de tiroides en adultos a 10 años es cerca de 80% para el cáncer folicular y un 95% en el cáncer papilar. (11) Aproximadamente un 30% de los pacientes presenta recurrencia de tumor en las tres décadas siguientes, dependiendo de la terapia utilizada. (12,13) En la primera década se presentan la mayor recurrencia (66%); siendo de tipo local o regional más frecuente, reportando metástasis fuera de cuello en un 21% de los cuales 63% corresponde a pulmón, ocasionado la muerte en 15% de la enfermedad recurrente. (12) Existen factores pronósticos bien establecidos que influyen tanto en la recurrencia como en la mortalidad, considerándose como de alto riesgo: la edad al momento del diagnóstico (< 16 o > 45 años), ciertos tipos histológicos (carcinoma papilar de células altas, células columnares, esclerosis difusa; carcinoma foliculares pobremente diferenciados y carcinoma de células de Hürthle), tamaño mayor de 1.5 cm. (11, 14)

El tratamiento establecido en forma inicial para el cáncer diferenciado de tiroides es quirúrgico: existiendo controversia en la extensión de la cirugía. En pacientes de bajo riesgo, con tumor menor de 1 cm de diámetro, unifocal e intralobar, una lobectomía puede ser apropiada. (4,15,16) Múltiples estudios demuestran las ventajas de realizar tiroidectomía total:

1. Los pacientes con carcinoma papilar de tiroides con tumores intraglandulares tienen afección en ambos lóbulos en un 30 a 87.5%.
2. La recurrencia de carcinoma de tiroideo en lóbulo contralateral ocurre en 7 a 10% de los pacientes.
3. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes que desarrollan recurrencia del carcinoma es en la región central del cuello.
4. Menor recurrencia y mayor sobrevida en pacientes tratados en forma más agresiva.
5. La tiroidectomía total facilita la detección temprana de recurrencia o metástasis con I 131 y tiroglobulina.

6. Disminuye la posibilidad de transformación a cáncer anaplásico y la incidencia de complicaciones postquirúrgicas es menor de 3%. (17-21)

Se ha establecido la utilización de dosis ablativa con I 131 en el postoperatorio a todos los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides con la finalidad de destruir algún remanente de tejido tiroideo normal, con esto incrementar la sensibilidad de subsecuentes rastreos con I 131 y la especificidad de tiroglobulina y además destruir microcarcinomas ocultos, disminuyendo el riesgo de recurrencia de la enfermedad. (22,23)

Para la aplicación de la dosis ablativa de I 131 la concentración de tirotropina (TSH) debe encontrarse elevada; con finalidad que exista estimulación de TSH sobre el tejido tiroideo residual incluyendo la estimulación de captación por las lesiones metastásica y por lo tanto destrucción posterior a la aplicación; se ha establecido como rango satisfactorio el incremento mayor a 30 μ U/ml. (12,24-27). Cursando los pacientes con hipotiroidismo conforme eleva la cifra de TSH encontrando malestar general, astenia, adinamia, hipersomnias, bradislalia, bradispsiquia, bradicardia, intolerancia al frío, estreñimiento, piel seca, lo que disminuye o incluso incapacita la realización de actividades habituales (24-27).

De acuerdo protocolo establecido para el seguimiento de cáncer diferenciado de tiroides posterior a realizar tiroidectomía total o casi total se espera la elevación de TSH usualmente, el paciente es citado entre las cuatro a seis semanas después al evento quirúrgico; en esta fecha la mayoría de los pacientes se encuentra con TSH de 30 μ U/ml o mayor. Sin embargo esto significa un estado de hipotiroidismo prolongado con la gran variedad de síntomas ya mencionados; existe la posibilidad de encontrarse con elevación de TSH en un menor tiempo al establecido lo que disminuiría el tiempo en el que paciente se encuentra hipotiroideo. (25,26)

Con la elevación de TSH a nivel establecido se realiza rastreo con dosis baja de I 131 (3 a 5 mCi) y posteriormente dosis ablativa de radioyodo existiendo controversia entre la dosis, de acuerdo a factores de riesgo de recurrencia es entre 30-100 mCi; con rastreo corporal una semana después e inicio de sustitución con levotiroxina, considerando un tiempo aproximado de 8 a 9 semanas en los que los pacientes permanecen con hipotiroidismo. (4, 13, 20,25,26)

Existen otros métodos para estimulación de captación de radioyodo, por medio de tirotropina recombinante humana, que permite estimulación de tejido residual sin elevación de TSH endógena, reportando menor sensibilidad en el rastreo previo a la dosis de radioyodo, con la ventaja de no presentar datos de hipotiroidismo. (28-29)

Posterior a dosis ablativa de radioyodo se inicia tratamiento con levotiroxina incrementando la dosis en forma progresiva con la finalidad de suprimir TSH, ya que el crecimiento de las células neoplásicas es controlado por tirotropina, sin provocar datos de hipertiroidismo; manteniendo cifras normales de triyodotironina libre. Se realiza seguimiento con pruebas de función tiroidea a los 3 meses, considerando como meta niveles de TSH de 0.5 μ U/mL o menor. (4, 20,21)

Dentro del seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides se encuentra la realización de rastreos tiroideos con TSH elevada, por lo que se suspende terapia supresiva con levotiroxina entre los 6 y 12 meses a partir de tiroidectomía, hasta lograr elevación de TSH de 30 μ U/ml por lo que los pacientes vuelven a cursar con datos clínicos de hipotiroidismo. En caso de encontrarse tejido residual en lecho tiroideo, se aplica nueva dosis de radioyodo de 100 mCi, en metástasis a distancia la dosis se incrementa hasta 150 mCi. Realizando además rastreo corporal tardío (1 semana después de aplicación de I 131) con la finalidad de valorar la existencia de remanente tiroideo o metástasis poco diferenciadas que no se aprecien con dosis bajas de radioyodo aplicadas durante el rastreo inicial (4,21,23,30).

En caso de rastreo negativo, se determina la concentración sérica de tiroglobulina de acuerdo al resultado se clasifica en:

- a) < 1 ng/mL, seguimiento anual de tiroglobulina, sin suspender levotiroxina;
- b) 1-10 ng/mL, rastreo con 2-5 mCi de I 131 cada 2 a 5 años y continuar supresión de TSH con tiroglobulina;
- c) > 10 ng/mL, aplicación de 100 mCi de I 131. (4,11,21)

Muchos pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides pueden ser curados, sin embargo el tratamiento inicial y el seguimiento debe ser individualizado al los indicadores pronósticos iniciales y subsecuente evidencia de enfermedad. (4)

Al individualizar el tratamiento consideramos existe la posibilidad de lograr nivel de TSH de 30 μ U/ml o mayor en algunos pacientes en un tiempo menor al establecido en forma habitual, tal vez influido por edad, sexo, grado de supresión de TSH en pacientes que reciben levotiroxina, con lo que se disminuiría el tiempo en que un paciente permanece hipotiroideo influyendo directamente en la calidad de vida y además disminuyendo la posibilidad de recidiva por estimulación de TSH por mayor tiempo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. En pacientes tiroidectomizados por carcinoma diferenciado de tiroides que reciben sustitución exógena con levotiroxina ¿Cuál es el tiempo necesario para lograr la elevación de tirotropina (TSH) a un nivel de 30 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ó mayor después de suspender dicha sustitución?
2. ¿Cuál es el tiempo necesario para alcanzar la elevación del nivel de tirotropina sérica (TSH) hasta 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ó más después de la realización de tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides ?

HIPÓTESIS

1. El tiempo necesario para alcanzar una elevación de TSH a un nivel de 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ ó mayor después de interrumpir la sustitución exógena con levotiroxina en pacientes tiroidectomizados por carcinoma diferenciado de tiroides es de cuatro semanas como máximo.
2. La elevación de TSH a un nivel de 30 $\mu\text{U}/\text{ml}$ o mayor después de la realización de tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides se alcanza en un tiempo de cuatro semanas o menor.

OBJETIVOS

- 1. Determinar el tiempo necesario para alcanzar la elevación de tirotropina (TSH) a un nivel de 30 μ U/ml o mayor en pacientes tiroidectomizados a los que se suspende sustitución exógena en carcinoma diferenciado de tiroides.**
- 2. Determinar el tiempo necesario para alcanzar la elevación de tirotropina (TSH) a nivel un de 30 μ U/mL o mayor en pacientes con tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides.**

MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio longitudinal, descriptivo, prospectivo, observacional y comparativo.

2. UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides a los que se realice tiroidectomía en el servicio de Cirugía de cabeza y cuello del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (HE CMN SXXI del IMSS), con seguimiento y control por el servicio de Endocrinología del mismo hospital del 1 de marzo a diciembre de 2000.

3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- Variable independiente:
Tiempo
Edad
- Variable dependiente:
Nivel de tirotropina
- Variable de confusión:
Sexo
Grado de supresión

Definición de variables:

a) Definición conceptual de variables

Tiempo: Epoca durante la cual sucede un evento.

Edad: Tiempo en que una persona ha vivido desde que nació.

Nivel de tirotropina: Determinación de tirotropina sérica por medio de radioinmunoensayo (RIA).

Sexo: Género que clasifica como hombre ó mujer.

Grado de supresión de tirotrópina: Nivel de tirotrópina sérica medida por RIA durante la administración de levotiroxina.

b) Definición operacional:

Tiempo: Se mediará en semanas: se numeraran en forma progresiva del 1° al 6°.

Edad: Se medirá en años.

Nivel de tirotrópina: Se medirá en $\mu\text{U/ml}$.

Sexo: Se clasificará en masculino y femenino.

Grado de supresión: Se medirá en $\mu\text{U/ml}$ y se clasificará en grupos de acuerdo al nivel reportado:

- a) De $0.5 \mu\text{U/mL}$ ó menor.
- b) De $0.6 \mu\text{U/mL}$ ó mayor.

c) Escala de medición:

Quantitativa: Tiempo, edad, nivel de tirotrópina y grado de supresión de tirotrópina.

Cualitativa: Sexo.

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

A) Tamaño de la muestra:

Pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología que cumplan criterios de inclusión del 1° de marzo a 31 de diciembre del 2000.

B) Criterios de selección

I. Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier sexo, con edad comprendida entre 16 y 75 años con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides tratados mediante tiroidectomía y autoricen por escrito su participación en el estudio.

II. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tengan seguimiento regular por el servicio de Endocrinología del HE CMN SXXI.
- Pacientes que no acudan a sus citas en por lo menos dos ocasiones durante el estudio.

III. Criterios de eliminación:

- Falta de cooperación del paciente.

5. PROCEDIMIENTOS:

Grupo I. (Pacientes que suspenden terapia supresiva con levotiroxina como parte del seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides).

- Los rastreos tiroideos en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides se realizan a los 6 y 12 meses posteriores a la cirugía por lo que se suspende levotiroxina con la finalidad que incremente TSH.
- En caso de ser positivos los rastreos se da tratamiento con I 131 y se realizan rastreos tiroideos cada 6 meses hasta reporte negativo.
- En caso de ser negativo el seguimiento se realiza con medición de tiroglobulina sin suspender levotiroxina el cual debe ser menor de 10 ng/mL.
- Se captarán a los pacientes en la consulta externa de Endocrinología, a los que se suspenderá tratamiento con levotiroxina.
- Consentimiento por escrito de participación en el estudio (anexo 1)

- Se citarán en forma semanal a partir de suspensión de levotiroxina realizando determinación de hormonas tiroideas en sangre, que además de TSH incluye triyodotironina total (T3T), tiroxina total (T4T) y tiroxina libre (T4L) las cuales serán determinadas por RIA (RIA-gnost, CIS bio international) y reportadas en $\mu\text{U}/\text{mL}$; las semanas serán numeradas en forma progresiva hasta la 6° semana y se suspenderá al tener 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ o más.
- Se realizará rastreo tiroideo con administración de 2-5 mCi de I131 por vía oral y lectura del mismo a las 72 hrs por el servicio de Medicina nuclear; con las siguientes posibilidades:
- Rastreo negativo: reinicio de levotiroxina en forma progresiva hasta lograr supresión de TSH a 0.5 $\mu\text{U}/\text{m}$ o menor.
- Rastreo positivo: Aplicación de I 131 (100-200 mCi), con realización de rastreo tardío una semana después e inicio de levotiroxina.

GRUPO II. (Pacientes con tiroidectomía como tratamiento inicial del carcinoma diferenciado de tiroides).

- Evaluación en la consulta por los servicios de Endocrinología o Cirugía de cabeza y cuello por nódulo tiroideo.
- Realización de biopsia por aspirado de aguja fina (BAAF), con diagnóstico citológico de carcinoma diferenciado de tiroides.
- Realización de tiroidectomía por el servicio de Cirugía de cabeza y cuello, con reporte histopatológico definitivo de carcinoma diferenciado de tiroides (papilar o folicular).
- Consentimiento por escrito de participación en el estudio (anexo 1).
- Determinación en forma semanal de hormonas tiroideas (ya mencionadas en grupo previo); las semanas serán numeradas en forma progresiva hasta la 6° semana.
- El estudio puede ser suspendido en cualquier semana al alcanzar niveles de TSH de 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ o más.
- Se aplicará dosis de 100 mCi de I 131.
- Una semana después se realizará rastreo tardío.

Se inicia sustitución con levotiroxina en forma progresiva desde 25 mcg/día hasta lograr TSH de 0.5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ o menor, lo cual se logra en promedio con 100 mcg/día.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se solicitará a los pacientes carta de consentimiento informado (anexo 1), por existir en el estudio maniobras no rutinarias, pero con riesgo mínimo.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- **Recursos humanos:** Médicos adscritos a los servicios de Cirugía de cabeza y cuello y Endocrinología, médicos residentes, químicos de laboratorio de hormonas del servicio de Medicina nuclear.
- **Recursos Materiales:** Infraestructura: Se cuenta con el apoyo de los servicios de Endocrinología, Medicina nuclear y Cirugía de cabeza y cuello del HE CMN SXXI.
- **Recursos financieros:** El proyecto será sometido a concurso de financiamiento institucional, en la dirección de prestaciones médicas del IMSS, a través de la coordinación de investigación médica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- **Desarrollo de protocolo:** Enero a febrero de 2000.
- **Recolección de datos y procesamiento de muestras:** marzo a diciembre 2000.
- **Análisis de resultados:** Enero 2001.
- **Tesis y publicaciones:** Febrero a marzo 2001.

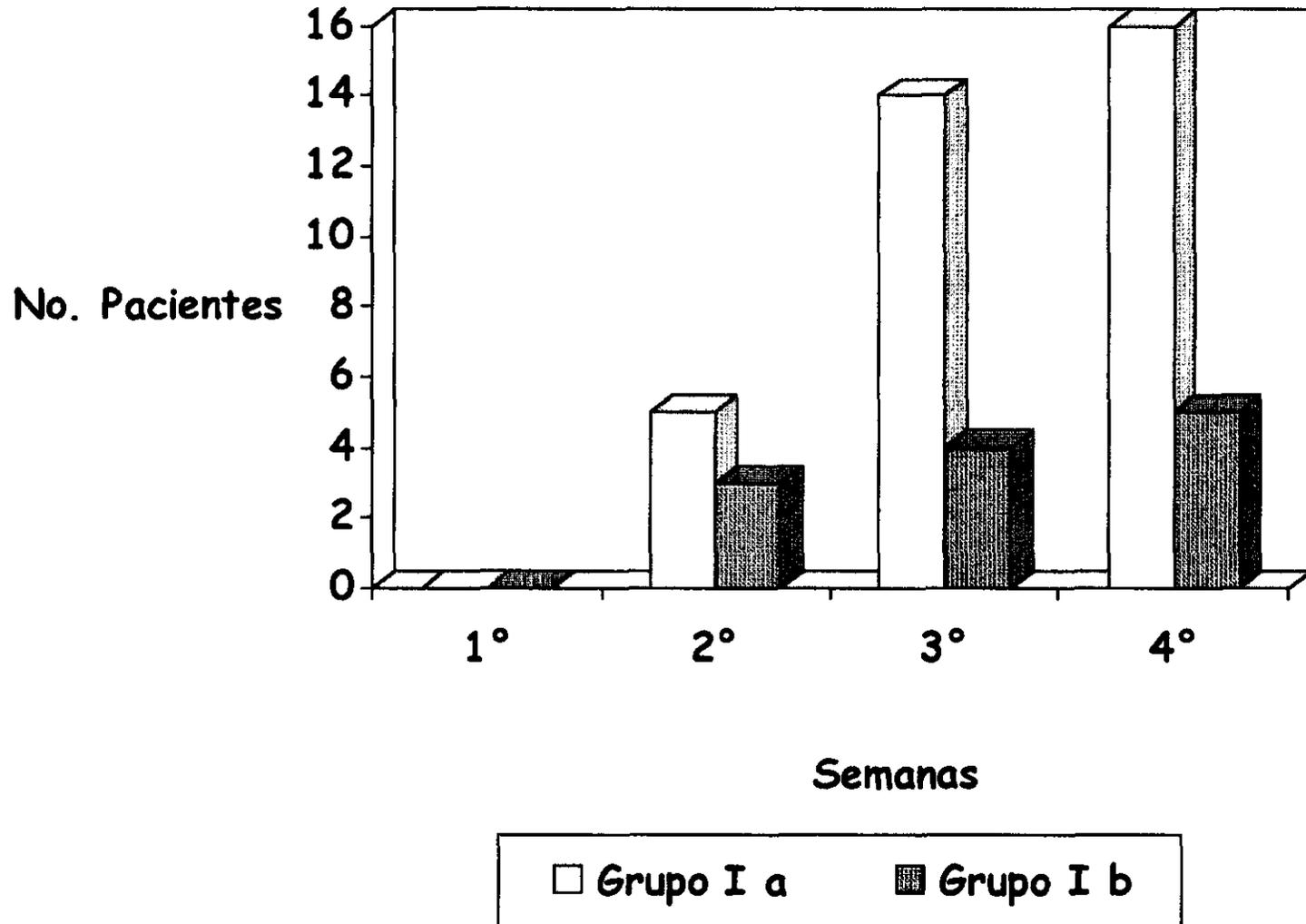
RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes (24 mujeres y 6 hombres), con edad promedio de 46.1 años, postoperados de tiroidectomía total por cáncer diferenciado de tiroides. Se dividieron en dos grupos, el grupo I formado por 21 sujetos que ya se encontraban bajo tratamiento con levotiroxina, 16 de estos, (grupo Ia), tenían TSH basal menor de 0.5 μ U/mL y 5 (grupo Ib) con TSH inicial entre 0.6 y 3.6 μ U/mL. El grupo II consistía en 9 sujetos postoperados de tiroidectomía total que nunca habían recibido levotiroxina. En todos los pacientes se midió TSH, T4 libre, T3 y T4 totales en forma semanal después de levotiroxina (grupo I) o después de la tiroidectomía (grupo II).

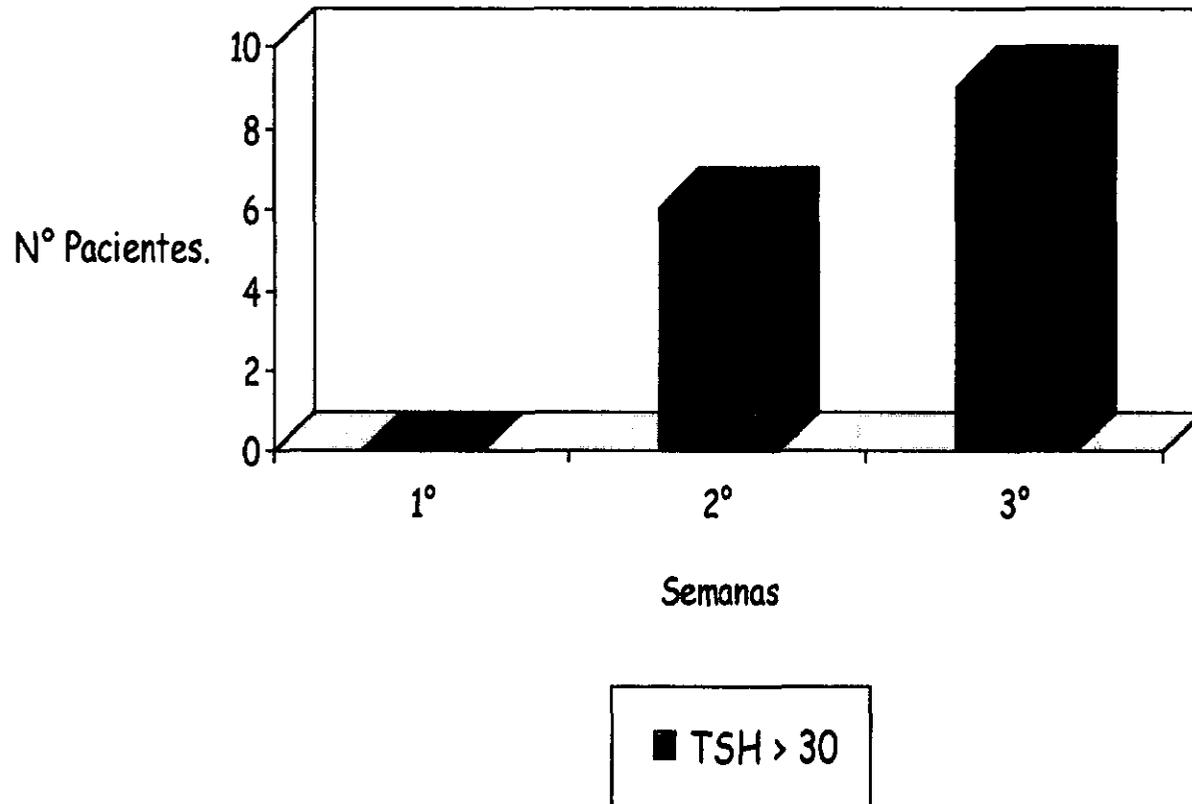
En la primera semana ninguno de los sujetos logró elevar la TSH a rangos esperados, en la segunda semana 5 sujetos de grupo Ia (31%), 3 del grupo Ib (60%) y 6 del grupo II (66%) tuvieron TSH de 30 μ U/mL o mayor (gráfica 1 y 2).

Todos los sujetos del grupo II elevaron TSH en las primeras tres semanas (gráfica 3) y sólo 2 pacientes del grupo Ia (12.5%) y 1 del grupo Ib (20%) necesitaron 4 semanas para lograr la elevación de TSH .

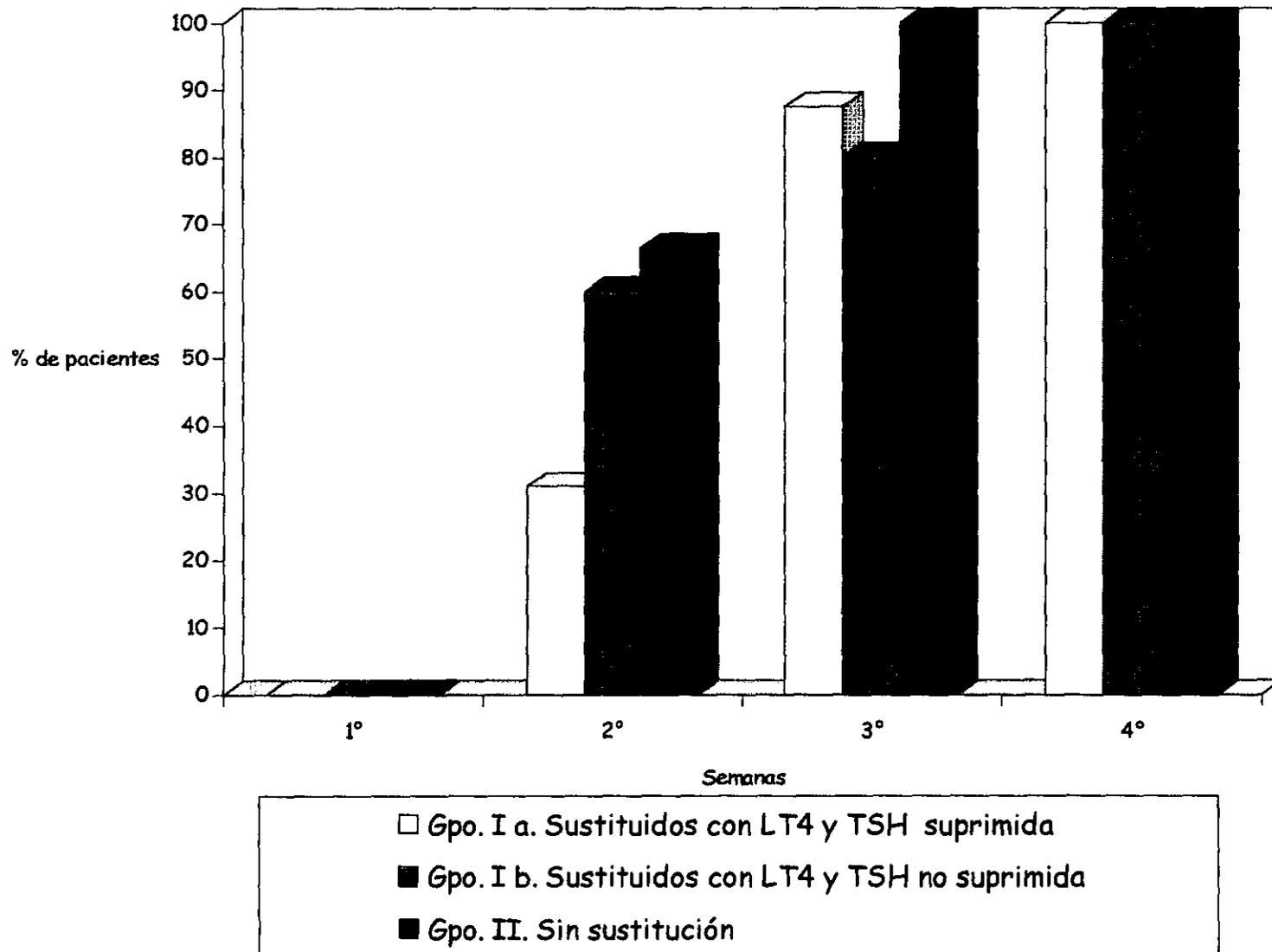
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



Gráfica 1. Pacientes tiroidectomizados que suspendieron levotiroxina.



Gráfica 2. Grupo II, pacientes tiroidectomizados sin tratamiento previo con levotiroxina.



CONCLUSIONES

- 1. La elevación de TSH en rango mínimo de 30 μ U/mL en pacientes con tiroidectomía que nunca habían tomado levotiroxina y suspendió.**
- 2. En ambos grupos el tiempo fue menor al tiempo reportado en la literatura, lo que favorece la ventaja de evitar el hipotiroidismo prolongado en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.**

BIBLIOGRAFIA

1. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993 *CA Cancer J Clin* 1993;43:7.
2. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules, 1992 *Am J Med* 93:359-61.
3. Robbins J, Merino MJ, Boice JD Jr, Ron E, AinKB, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med*. 1991;115:133-147.
4. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1996;338:297-306.
5. Fagin JA. Molecular pathogenesis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:909-16.
6. Fusco A, Grieco M, Santoro M, et al. A new oncogen in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature* 1987;328:170-72.
7. Bongarzone I, Fugazzola L, Vigneri P, et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2006-9.
8. Challeton C, Bounacer A, Du Villard JA, et al. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 1995;11:601-3.
9. Oertel YC. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;25:69-91.
10. Schneider AB, Ron E. Pathogenesis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:902-9.
11. Mazzaferri EL. Recombinant human thyrotropin symposium: An overview of the management of papilar and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.
12. Mazzaferri EL, Jhjang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papilar and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.

13. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
14. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factor in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
15. De Groot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1991;110:936-40.
16. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
17. Young Soh E, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:115-39.
18. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;511-18.
19. Clark OH. Total thyroidectomy: The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982;196:361-70.
20. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current Trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:333-9.
21. Taylor T, Specker B, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998;129:622-7.
22. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Stratus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
23. Sherman SL, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr. Clinical utility of posttreatment radiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-34.
24. Hershman JM, Edwards CL. Serum thyrotropin (TSH) level after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH; implications for I-131 treatment of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol* 1972;34:814.

25. Edmonds CJ, Hayes S, et al. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977;50:799.
26. Sweeney DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;25:803-39.
27. Beierwaltes WH, Rabbani R, et al. An analysis of "ablation of thyroid remnants" with I-131 in 511 patients from 1947-1984: Experience at University of Michigan. *J Nucl Med* 1984;25:1287-91.
28. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-95.
29. Ladenson PW. Recombinant human thyrotropin symposium: Strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:429-33.
30. Wartofsky L, et al. Therapeutic controversy. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4195-4203.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, DF a _____ de _____ de 2000

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Tiempo optimo para valorar elevación de TSH a 30 μ U/mL o más en pacientes con tiroidectomía por carcinoma diferenciado de tiroides"; registrado en el comité de investigación _____ No. _____. El objetivo de este estudio es determinar el tiempo necesario para elevar tirotropina lo necesario para la realización de rastreo tiroideo y/o recibir dosis ablativa de I 131, en el entendido que puede ser un tiempo menor a seis semanas, que es el tiempo establecido en promedio, con beneficio a mi persona ya que disminuiría el tiempo en el que permanezco con hipotiroidismo.

Se me ha explicado que mi participación en este proyecto consiste en acudir a la consulta de Endocrinología de HE CMN SXXI donde ya se me ha estudiado con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides, posteriormente valorado por el servicio de Cirugía de cabeza y cuello para realización de tiroidectomía. Posterior a esto acudiré en forma semanal para determinación de hormonas tiroideas por seis semanas como máximo o en el momento que logre niveles adecuados de TSH. Esto implica la determinación de tres muestras más de lo habitual, sin que haya efecto nocivo sobre mi persona.

He sido previamente informado de los detalles y forma de realizar el procedimiento, además estoy en la libertad de retirar mi participación del estudio en cualquier momento que crea conveniente sin que ello afecte sobre la atención médica que recibo del instituto.

El investigador se ha comprometido a darme información oportuna sobre mi padecimiento, así como de informarme de cualquier posible complicación que presente durante el estudio.

El investigador me ha dado seguridad de que no se identificará a mi persona en las publicaciones que deriven del estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma paciente

Nombre y firma investigador

Testigo

Testigo