



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“TIEMPO NECESARIO DE SUSPENSIÓN DE
LEVOTIROXINA (LT4) PARA ESTIMULAR LA TSH Y
LA PRODUCCIÓN DE TIROGLOBULINA EN
PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE
TIROIDES”**

T E S I S

**QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL
TÍTULO DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A

DR. JAVIER ALEJANDRO MAZA CRUZ

TUTOR PRINCIPAL

DR. MOISES MERCADO ATRI



MÉXICO, D. F. OCTUBRE DE 2006.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

**"TIEMPO NECESARIO DE SUSPENSIÓN DE LEVOTIROXINA (LT4)
PARA ESTIMULAR LA TSH Y LA PRODUCCIÓN DE TIROGLOBULINA
EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES"**

AUTOR

Dr. Javier Alejandro Maza Cruz¹
Residente de 4º año de Endocrinología

TUTOR

Dr. Moisés Mercado Atri¹
Jefe del Servicio de Endocrinología

ASESORES DE TESIS


Dra. Sonia Gabriela Cheng Oviedo¹
Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez¹
Dr. Baldomero González Virla¹

¹ Servicio de Endocrinología UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI

"TIEMPO NECESARIO DE SUSPENSIÓN DE LEVOTIROXINA (LT4)
PARA ESTIMULAR LA TSH Y LA PRODUCCIÓN DE TIROGLOBULINA
EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES"


Número de Registro: 114/2006

TUTOR

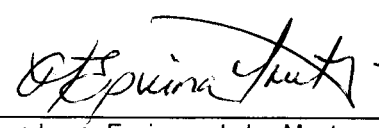


Dr. Moisés Mercado Atri
Jefe del Servicio de Endocrinología
UMAE HE CMN SXXI

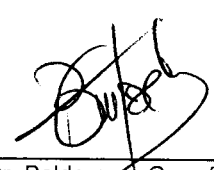
ASESORES



Dra. Sonia Gabriela Cheng Oviedo
Maestra en Ciencias, Estudiante de Doctorado. Servicio de Endocrinología
UMAE HE CMN SXXI



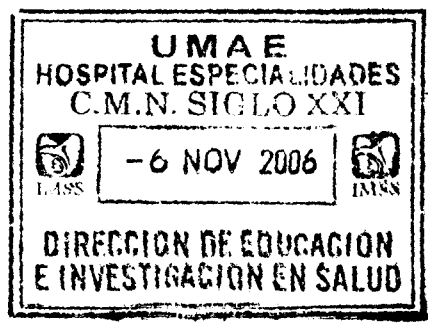
Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez
Endocrinóloga. Servicio de Endocrinología
UMAE HE CMN SXXI



Dr. Baldomero González Virla
Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología
UMAE HE CMN SXXI

Dr. Moisés Mercado Atri
Jefe del Servicio de Endocrinología
UMAE HE CMN SXXI

Dra. Leonor Adriana Barile Fabris
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE HE CMN SXXI



DEDICATORIA

A MIS PADRES: POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL.

A MIS AMADAS MUJERCITAS, ANA LAURA Y VALERIA: POR HABERLAS PRIVADO DE MI PRESENCIA, GRACIAS POR SU APOYO Y COMPRENSIÓN. TODO ESTO ES POR Y PARA USTEDES.

A GLORIA, MARIO Y MARTIN POR SUS ENSEÑANZAS Y SU AMISTAD.

AL MAESTRO RODOLFO: PORQUE CON SU INCONDICIONAL AYUDA HE LLEGADO HASTA AQUÍ.

GRACIAS A TODOS MIS MAESTROS POR SU EJEMPLO DE EXCELENCIA EN LA ACADEMIA Y LA ATENCIÓN A NUESTROS PACIENTES.

INDICE

1. Resumen.....	7
2. Antecedentes	
- Epidemiología.....	8
- Diagnóstico.....	10
- Tratamiento.....	10
- Seguimiento.....	12
- Pronóstico.....	14
- Tiroglobulina.....	15
3. Planteamiento del problema.....	18
4. Justificación.....	19
5. Objetivos.....	20
6. Material y métodos.....	21
7. Consideraciones éticas.....	25
8. Cronograma de actividades.....	26
9. Resultados.....	27
10. Discusión.....	29
11. Conclusiones.....	31
12. Anexos.....	32
13. Bibliografía.....	39

RESUMEN

“TIEMPO NECESARIO DE SUSPENSIÓN DE LEVOTIROXINA PARA ESTIMULAR LA HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES Y LA PRODUCCIÓN DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES”

ANTECEDENTES

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente, su incidencia se ha elevado hasta en un 50% desde la década de los setenta.

La medición de tiroglobulina es usada en forma primaria como un marcador tumoral de actividad en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides.

Esta medición se debe realizar bajo condiciones de hipotiroidismo para permitir la estimulación de su secreción por la TSH. De manera habitual se tiene que suspender durante un mes la administración de levotiroxina para condicionar la elevación de TSH por arriba de 30 μ UI/ml.

Esto condiciona en el paciente alteraciones importantes en el bienestar y la salud de los pacientes que incluso pueden llegar al coma mixedematoso.

OBJETIVO

Conocer el tiempo necesario de suspensión de LT4 para llevar a un nivel de TSH > 30 μ UI/mL, y el nivel mínimo que se requiere de esta hormona para estimular la producción de tiroglobulina de igual manera a como lo hacen niveles de TSH >30 μ UI/mL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a pacientes de la consulta externa del servicio de endocrinología pertenecientes a la clínica de cáncer de tiroides a los que debía suspenderse la administración de levotiroxina para estimular la elevación de la TSH y observar la producción de tiroglobulina. Se tomaron muestras de sangre periférica cada semana para determinación de TSH y tiroglobulina medidas por IRMA hasta cumplir las cuatro semanas de suspensión que forman parte del seguimiento habitual de estos pacientes. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo de la distribución de las variables.

Se utilizaron curvas ROC de valores de TSH para establecer el tiempo preciso en el cual alcanzó un nivel superior a 30 μ UI/mL.

RESULTADOS

Se estudiaron a 32 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides a los cuales se les suspendió el tratamiento supresivo con levotiroxina para estimular la producción de TSH y tiroglobulina. Fueron 30 mujeres y 2 hombres. Veinticinco 25 pacientes completaron el estudio. Al finalizar la primera semana de suspensión de LT4, sólo un 8% alcanzó una TSH mayor a 30 μ UI/mL, en la segunda semana el 52% alcanzó este nivel, 84% a las tres semanas y el 100% a las 4 semanas de suspensión de LT4. Mediante curvas ROC se estableció el tiempo óptimo de suspensión de LT4 para obtener la TSH por arriba de 30 μ UI/mL, ésta se alcanzó a los 17.5 días con una especificidad de 84% y a los 24.5 días con especificidad del 100%. El nivel de TSH basal fue mayor en el grupo de pacientes que elevó TSH por arriba de 30 μ UI/mL comparado con el del grupo que no alcanzó este nivel, cuando fueron evaluados a las 3 semanas de suspensión de levotiroxina (0.81 ± 1.28 μ UI/mL en los que elevaron TSH v.s $0.044 \pm .07$ μ UI/mL en los que no elevaron TSH, $p= 0.029$). Se encontró tiroglobulina de más de 2 ng/mL en tres pacientes. En cada uno de ellos el comportamiento de la tiroglobulina en respuesta a los niveles de TSH fue diferente. El promedio del nivel mínimo de TSH con el que la tiroglobulina alcanzó rangos positivos fue de 67.6 μ UI/mL.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes alcanzaron niveles superiores a 30 μ UI/ml de TSH a las tres semanas de suspensión de levotiroxina, siendo mas frecuente en los pacientes que tuvieron menor supresión del nivel basal de TSH. La elevación de tiroglobulina mostró una relación lineal con los niveles de TSH.

1. Antecedentes

Epidemiología.

Según el informe mundial de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia del cáncer podría aumentar en un 50% en el año 2020¹; actualmente afecta a más de 20 millones de personas y cada año cobra más de siete millones de vidas. En el 2005, los tumores malignos fueron la segunda causa de muerte del total de las casi 56 millones registradas ese año en el mundo². El informe también demuestra que las actuaciones de los gobiernos y de los profesionales en el campo de la salud pueden frenar esa tendencia.

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente, con un estimado mundial de 330,000 casos en los Estados Unidos de Norteamérica, 200 000 mil casos en Europa y 8,570 fallecimientos en 2001. La incidencia para el 2004 es de 7.2 a 8 por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 0.5 por 100,000 habitantes³. La incidencia anual se ha incrementado casi en un 50% desde la década de los 70⁴. En Estados Unidos de América se detectan alrededor de 22 000 casos nuevos anualmente⁵.

En México, de acuerdo a las estadísticas disponibles, se reportaron 1,362 casos en mujeres, ocupando el séptimo lugar de neoplasias malignas y 390 casos en hombres en 1998⁶. Ocurrieron en ese año 348 defunciones por cáncer de tiroides, con una tasa de 0.4 por 100,000. Sólo en la Ciudad de México, el IMSS atiende entre 120 y 200 casos nuevos al año. El cáncer bien diferenciado de tiroides es responsable del 75% de todas las muertes debidas a cáncer tiroideo⁷ y cerca de la mitad de las muertes resulta de carcinomas papilares, muchos de los cuales son clasificados como de bajo riesgo. Por otra parte, el carcinoma papilar de tiroides es el más indolente y potencialmente tratable de los cánceres de tiroides bien diferenciados⁸.

Los cánceres derivados del epitelio tiroideo son los tumores malignos más frecuentes en endocrinología⁹, se pueden clasificar de acuerdo a su origen

histológico en cuatro variantes: carcinoma papilar (75 a 85% de los casos), carcinoma folicular (10 a 20%), carcinoma medular (5%) y carcinoma anaplásico (<5%)¹⁰. Los dos primeros tipos, corresponden al cáncer diferenciado de tiroides y constituyen aproximadamente el 90% de los casos¹¹.

Este predominio de lesiones diferenciadas permite una buena respuesta al tratamiento, con porcentajes de supervivencia a 20 años hasta de 92.6%, por lo que se considera uno de los cánceres más curables. Sin embargo, las tasas de recurrencia son elevadas, hasta del 35%, especialmente en la primera década posterior al diagnóstico. La presencia de recurrencia incrementa casi al doble la tasa de mortalidad, por lo que se han implementado múltiples escalas clínicas que pretenden estratificar el riesgo de cada paciente y determinar la agresividad de las estrategias terapéuticas⁴.

Clinica

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el carcinoma bien diferenciado de tiroides se presenta como un nódulo tiroideo solitario, el cual es palpable en el 5% de la población¹². Estos son hipocaptantes por gammagrafía tiroidea y la mayor parte de los pacientes son eutiroideos bioquímicamente. El estudio diagnóstico posterior a la medición de TSH ante la presencia de un nódulo tiroideo es la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). Si bien este procedimiento depende de la experiencia del operador y del citopatólogo que interpreta, conserva el mejor índice de costo-beneficio en este escenario, con un 90% de sensibilidad y especificidad.

La posibilidad de que un nódulo tiroideo hipocaptante y eutiroideo sea maligno es estadísticamente baja, aproximadamente del 10%. Existen características que elevan la posibilidad de malignidad, tales como el sexo masculino, los extremos de edad (menores de 14 años y mayores de 50), la presencia de disfonía, el rápido crecimiento del nódulo y la presencia de adenopatías cervicales. El análisis citopatológico de la muestra obtenida por BAAF puede revelar cualquiera de las siguientes cuatro categorías diagnósticas¹³:

- I.- Células insuficientes para el diagnóstico, en cuyo caso habrá que repetir el procedimiento.
- II.- Nódulo coloide, presencia de células foliculares sin atípia hemosiderófagos y cantidades variables coloide.
- III.- Carcinoma papilar de tiroides, con estructuras papilares, hendiduras nucleares, pseudoinclusiones y "núcleos vacíos"
- IV.- Neoplasia folicular, con células foliculares dispuestas en láminas o en forma aislada, sin coloide ni hemosiderófagos. No distingue entre adenoma y carcinoma, lo cual requiere forzosamente de la arquitectura histológica.

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, el tratamiento inicial de elección es la tiroidectomía total con disección del compartimiento anterior para todas las lesiones mayores de un centímetro. Cuatro a seis semanas después

de la cirugía y con una elevación de hormona estimulante de tiroides (TSH) mayor a 30 μ UI/mL, el paciente debe recibir una dosis ablativa de yodo radiactivo que generalmente es de 100 mCi, aunque algunos autores recomiendan el uso de dosis menores (50 y hasta 30 mCi) para casos de bajo riesgo. Cuando se trata de tumores menores de un centímetro (microcarcinoma papilar o carcinoma *in situ*), la cirugía es más conservadora, generalmente, tiroidectomía subtotal (hemitiroidectomía más istmusectomía) sin terapia adyuvante con radioyodo. El cáncer bien diferenciado de tiroides es una neoplasia de crecimiento lento y de relativa benignidad, tanto que hasta la fecha persiste la legítima controversia sobre la extensión de la cirugía y la utilidad del tratamiento adyuvante con radioyodo. En apoyo a la tiroidectomía total está el hecho de que en más del 50% de los casos, tanto de cáncer papilar como folicular de tiroides, la enfermedad es multicéntrica, con varios focos tumorales en el lóbulo contralateral¹⁴. Por otra parte es conocido el hecho de que hasta un 20% de autopsias no seleccionadas poseen focos microscópicos de cáncer papilar de tiroides que no tienen expresión clínica. Los pocos estudios a largo plazo que a la fecha se han reportado parecen indicar que la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo reducen la recidiva tumoral a largo plazo y aparentemente la mortalidad a 20 años, aunque esto último no es definitivo. Al realizarse tiroidectomía subtotal o hemitiroidectomía, el tejido residual continúa sintetizando y secretando tiroglobulina, así permaneciendo sus niveles elevados, entorpeciendo el seguimiento del paciente que esta basado en la determinación de los niveles séricos de tiroglobulina. De esta forma la tiroidectomía total tiene un punto importante a su favor, haciendo mucho más preciso y fácil el seguimiento a mediano y largo plazo de la actividad tumoral en el paciente, ya que podemos inferir que los niveles de tiroglobulina en caso de no haber actividad tumoral, indetectables.

El tratamiento con levotiroxina a dosis que supriman la secreción de TSH a través de una retroalimentación negativa, con objeto de bloquear toda estimulación hormonal dependiente de esta hormona sobre las células foliculares residuales que escaparon a la cirugía y aplicación de radioyodo, es el último elemento importante en el manejo del paciente.

Seguimiento

La medición de tiroglobulina es usada en forma primaria como un marcador tumoral de actividad en el seguimiento del carcinoma de tiroides diferenciado¹⁵. Su primera medición se realiza 6 meses posterior a la dosis ablativa de radioyodo, estando el paciente eutiroideo y por ende tomando de forma regular levotiroxina (conocida como medición de Tiroglobulina suprimida). En esta primera medición los niveles de tiroglobulina deben ser indetectables, recordando que previamente se realizó tiroidectomía total y la producción de esta glucoproteína esta a cargo de manera exclusiva por el tejido tiroideo que ahora es inexistente. Cuando el paciente está clasificado como de bajo riesgo, la elevación por arriba de 0.5 ng/mL representa la existencia de tejido tiroideo y obliga a la búsqueda del origen de su producción (lo cual se presenta en menos del 5%⁸), sin embargo esta medición es poco fiable¹⁶. El consenso actual de seguimiento señala que debe realizarse una segunda medición de tiroglobulina a los 12 meses de la aplicación del radioyodo, pero bajo la estimulación que ejerce la TSH sobre las células foliculares remanentes para aumentar su secreción y facilitar la detección de tiroglobulina. Convencionalmente se suspende el tratamiento con levotiroxina durante un mes para llevar la elevación de la TSH por arriba de 30 μ UI/mL¹⁷ estimulando la secreción de tiroglobulina (llamada tiroglobulina estimulada). Un método más reciente se realiza administrando TSH recombinante humana (rhTSH) al paciente eutiroideo y realizando la medición de tiroglobulina a las 72 hrs⁴. En caso de ser mayor de 2 ng/mL la tiroglobulina, esta indicado realizar estudios de imagen de cuello (Ultrasonografía de alta resolución) y tórax (Tele de tórax). El hallazgo de tejido tiroideo residual o adenomegalias en el primer estudio, obliga a su resección quirúrgica. Cuando la radiografía de tórax

muestra la presencia de metástasis pulmonares, particularmente micronodulares bilaterales, lo indicado es la administración de una segunda dosis de yodo radiactivo, generalmente de 200 mCi. Aunque en el pasado se acostumbraba realizar rastreos de cuerpo completo con ^{131}I en presencia de niveles elevados de TSH, en la actualidad sabemos que esta práctica no agrega mayor información a la determinación de tiroglobulina estimulada, y puede dar lugar a “aturdimiento” tiroideo, que impida la administración posterior de radioyodo terapéuticamente. Si la tiroglobulina estimulada se encuentra elevada y ni el ultrasonido de cuello ni la radiografía de tórax muestran enfermedad residual, la disyuntiva de dar o no radioyodo es difícil de resolver. En este último escenario, la realización de tomografía axial computada (TAC) o de resonancia magnética de cuello demuestra en ocasiones la presencia de tumor residual. No hay que olvidar que la realización de TAC, para ser útil, requiere de la administración de contraste yodado, lo cual nos inhabilita para dar yodo radiactivo en aproximadamente los seis meses siguientes. Los pacientes libres de enfermedad tiene un nivel de tiroglobulina menor de 2 ng/mL, sin embargo no pueden considerarse como curados y su vigilancia continua con monitoreo de tiroglobulina estimulada cada 12 meses¹⁸.

En un estudio clínico, los niveles de tiroglobulina fueron igual o mayor a 2.5 ng/mL en 69% (40/58) de los pacientes después de 2 dosis de rhTSH en contra de un 45% que no lo recibieron y en 35 pacientes con enfermedad metastásica confirmada, la tiroglobulina estimulada por rhTSH fue igual o mayor a 2.5 ng/mL en el 100% de pacientes en comparación con los que no lo recibieron.¹⁹

Se aplica en un primer día 0.9 mg de rhTSH intramuscular, repitiendo la dosis el siguiente día, cuantificando al tercero los niveles de tiroglobulina. Definitivamente

esto eleva el costo en el seguimiento del paciente, oscilando este entre los 1800 a 2000 dólares, en nuestro país el costo-beneficio es simplemente inaceptable.

Pronóstico

A la fecha no existen escalas pronósticas que nos ayuden a discernir con precisión a los pacientes con cáncer de tiroides con altas probabilidades de recurrencia y mortalidad, de aquellos con variedades neoplásicas relativamente benignas. Ciertamente, existen características clínicas, variantes histológicas dentro del cáncer papilar de tiroides como la esclerosante difusa y de células altas que confieren al paciente un pronóstico relativamente más sombrío. Sin embargo, ni siquiera estas variedades histológicas tienen un valor predictivo absoluto en términos de supervivencia a largo plazo. Mazzaferri propone clasificar a los pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides con base en la presencia de tres tipos de características. El primero deriva del sujeto y tiene que ver con su edad, su género y la presencia de historia familiar de cáncer de tiroides. El segundo resulta del tumor mismo e incluye el tamaño, la extensión a ganglios linfáticos, a sitios distantes y el tipo histológico. Finalmente, la tercera deriva del tipo de terapia que se aplica inicialmente ya que, al menos en términos de recurrencia, mientras más agresivo sea el abordaje inicial (tiroidectomía total y ablación con radioyodo) menor es la posibilidad de recidiva tumoral (Tabla 1)⁴.

Tabla 1. Estratificación del riesgo de recurrencia del cáncer y mortalidad (Modificado de Mazzaferri⁴).

Factores predictores de alto riesgo	Factores predictores de riesgo moderado a bajo
Variables del paciente	
Edad < 15 o mayor de 45	Edad de 15 a 45
Sexo masculino	Sexo femenino
Historia familiar de cáncer de tiroides	Sin historia familiar
Variables del tumor	
Tumor > de 4 cm	Tumor < de 4 cm
Enfermedad bilateral	Enfermedad unilateral
Extensión extratiroidea	Sin extensión extratiroidea
Invasión vascular	Sin invasión vascular
Metástasis ganglios cervicales o mediastinales	Sin metástasis linfáticas
Histotipos tumorales: células de Hürthle, células altas, esclerosante difuso, variantes insulares.	Carcinoma papilar encapsulado, microcarcinoma, carcinoma papilar quístico
Atipia nuclear marcada, necrosis tumoral, invasión vascular (grado histológico)	Ausencia de atipia nuclear, de necrosis tumoral y de invasión vascular
Tumor o metástasis capta poco / nada el radioyodo	Tumor o metástasis que captan bien el radioyodo
Metástasis a distancia.	Sin metástasis a distancia

Contar con una herramienta capaz de detectar tumor residual de manera acertada, tiene una repercusión importante en su pronóstico, ya que es difícil discernir entre

los pacientes que estarán libres de enfermedad, de los que tendrán recaída y que puedan morir por el cáncer⁸. Como se señaló el monitoreo del paciente se realiza con por medio de los niveles séricos de tiroglobulina.

Tiroglobulina

La tiroglobulina humana es una glucoproteína de 670 KDa, que es sintetizada por células foliculares tiroideas, consiste de dos subunidades idénticas modificadas extensamente por múltiples eventos postraduccionales, incluyendo glucosilación, fosforilación, sulfación así como yodinación. Sirve como una prohormona para la producción de tiroxina y triyodotiroxina. La capacidad de yodinación de sus residuos de tirosina es característica del metabolismo de la célula folicular tiroidea y depende del suficiente transporte de yodo a la célula. Esto provee una gran rango de variaciones potenciales en la composición de molécula de tiroglobulina y su metabolismo. Así la tiroglobulina producida por tejido tiroideo maligno es pobremente yodinada en comparación con la producida por tejido benigno⁵.

Después de su secreción, la tiroglobulina presenta una vida media de 65 horas, su catabolismo tiene lugar principalmente en el hígado y toma cerca de un mes antes de que sea completamente removida posterior a una tiroidectomía total.

El gen de la tiroglobulina tiene aproximadamente 300 kb y esta mapeado en el cromosoma 8q24.2-8q24.3. La región codificadora del gen de 8.5 kb esta dividida en 48 exones, esta región es estimulada por el factor de transcripción-1 y el Pax 8. La activación hormonal ocurre por medio del receptor de tirotrópina posterior a la unión de su ligando (TSH). La ausencia de transcripción del gen para la tiroglobulina en tejidos no tiroideos hace que sea un indicador rentable en la detección de tejido tiroideo (sea benigno o maligno).

La tiroglobulina no se encuentra exclusivamente dentro del folículo tiroideo y pequeñas fracciones escapan a la circulación sistémica, Van Herle y colaboradores establecieron el primer uso clínico de su medición en 1973 por medio del radioinmunoensayo (RIA) con anticuerpos policlonales. La tecnología con uso de anticuerpos monoclonales condujo al desarrollo de ensayos inmunométricos de doble sitio "sándwich" en 1980, los cuales son más sensibles⁷.

Los métodos actuales para la detección de pequeñas cantidades de tiroglobulina en pacientes eutiroideos tienen una sensibilidad sub óptima. Para aumentar esta sensibilidad, la respuesta a la tirotrópina (TSH) durante la suspensión del tratamiento

con levotiroxina o a la tirotrópina humana recombinante ha sido usada. Sin embargo su medición no está libre de problemas y el más serio problema técnico es la interferencia causada por anticuerpos contra tiroglobulina endógenos (TgAb), estos se detectan en aproximadamente un 20% de pacientes con cáncer de tiroides y en un 10% en sujetos normales. El tipo de interferencia causado por los anticuerpos depende del método específico usado para medir tiroglobulina, la infraestimación de los niveles de tiroglobulina total es característica de los ensayos inmunométricos no competitivos⁵, lo cual elimina la utilidad de la tiroglobulina como marcador tumoral por lo que la medición de los anticuerpos contra tiroglobulina es rutinario en todo paciente con cáncer bien diferenciado de tiroides.

Es importante que las pruebas para esta detección tengan un elevado valor predictivo negativo (VPN) para asegurar que el tumor ha sido erradicado, lo cual reduce costos, complejidad para el paciente y permite que la dosis de levotiroxina pueda ser reducida para evitar complicaciones de la tirotoxicosis subclínica¹⁸. Schlumberger y colegas hallaron un elevado VPN (99%) en los niveles indetectables de la tiroglobulina estimulada por retiro de la terapia con levotiroxina y en un 15% fue positiva para cáncer diferenciado de tiroides en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad²⁰.

Como ya se ha mencionado, para realizar la medición de tiroglobulina o para la administración de I131, debe tenerse una elevación de TSH que permita una estimulación tanto de la captación de I131 como de la producción de tiroglobulina. La elevación de TSH puede lograrse mediante 2 métodos:

- 1) Aplicación de TSH recombinante humana, la cual no se tiene disponible en todas las partes del mundo y además de que su elevado costo limita su uso.
- 2) Suspensión de hormona tiroidea mediante 2 procedimientos:
 - a. Suspender levotiroxona (LT4) e iniciar triyodotironina (LT3) por 2-4 semanas, seguida de la suspensión de LT3 por 2 semanas
 - b. Suspender LT4 por 3-4 semanas, sin agregar LT3.

Ambos procedimientos logran elevar la TSH a $>30 \mu\text{UI/mL}$ en más del 90% de los pacientes, aunque no existen estudios comparativos entre ellos.²¹

Desde hace varias décadas se sabe que la suspensión de hormona tiroidea estimula la captación de I131 por las células tiroideas en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. En un estudio en 27 pacientes, se observó que la captación en un rastreo con I131 era similar después de 2 y 4 semanas de suspensión de la triyodotironina.²²

Aunque se ha visto que la aplicación de TSH recombinante humana no produce el cuadro clínico ocasionado por el hipotiroidismo debido a la suspensión de hormona tiroidea, también se ha visto que la captación de I131 post rhTSH es menor que posterior a la suspensión de hormona tiroidea.²³

Un estudio retrospectivo realizado en 284 pacientes, 176 postoperados de tiroidectomía total y 108 en vigilancia con diagnóstico previo de cáncer diferenciado de tiroides, mostró que el 90% de los pacientes alcanzaron niveles de TSH >30 μ UI/mL después de 1-3 semanas de postoperados o de suspensión de la hormona tiroidea.²⁴ Algo similar ha sido también observado en niños.²⁵

Sin embargo, la suspensión de la hormona tiroidea no está exenta de riesgos; dentro de los que más se han estudiado están los efectos cardiovasculares. Algunos estudios no pudieron demostrar la presencia de isquemia miocárdica²⁶, pero otros han encontrado disfunción diastólica, disminución de la frecuencia y el gasto cardíaco, efectos que se encuentran acentuados en la fase final de la suspensión de hormona tiroidea, cuando el paciente se encuentra más hipotiroideo, sin que se sepa aún el impacto clínico a largo plazo de estos hallazgos.²⁷

Así mismo, otros estudios han evaluado el efecto que dicha suspensión de hormona tiroidea tiene sobre otros puntos como calidad de vida, ansiedad y depresión; observándose asociación con una disminución de la calidad de vida en los pacientes a los que se les suspende la hormona tiroidea, aunque cabe señalar que estas mediciones sólo se realizaron en un momento dado (al final) de la suspensión de la hormona tiroidea y existe la posibilidad de que esto no sea igual en puntos previos.²⁸

Aunque convencionalmente se ha sugerido que un nivel de TSH >30 μ UI/mL se requiere para poder evaluar la estimulación sobre tiroglobulina y para lograr una efectiva captación de I-131 por el tejido tiroideo o metastático residual, no existen

estudios controlados que muestren cuál es el valor real de TSH que se requiere en pacientes con actividad de cáncer de tiroides, para estimular la elevación de tiroglobulina, ni cual es el tiempo que se requiere para esto.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el tiempo mínimo y máximo necesario de suspensión de levotiroxina para producir una elevación de TSH $>30 \mu\text{UI/mL}$?

¿Cuál es el nivel de TSH mínimo necesario para obtener una estimulación de tiroglobulina a $>2 \text{ ng/mL}$ ó igual a la producida cuando se tiene una TSH $>30 \mu\text{UI/mL}$?

Esto nos permitirá conocer los valores predictivos negativos y positivos de diferentes tiempos de suspensión de T4 para estimular una TSH $>30 \mu\text{UI/mL}$ y de diferentes niveles de TSH para producir una estimulación adecuada de tiroglobulina ($>2 \text{ ng/mL}$, ó igual a la producida por una TSH $>30 \mu\text{UI/mL}$)

4. JUSTIFICACIÓN

Muchos pacientes con cáncer diferenciado de tiroides aparecen como curados por la terapia inicial, que incluye tiroidectomía total y ablación del tejido remanente con I^{131} , descubriendo meses o años después la presencia de recurrencias que puede resultar en la muerte del paciente^{4,29}. La capacidad de detectar la persistencia de tejido tumoral es vital en la vigilancia del paciente con cáncer bien diferenciado de tiroides.

En nuestro Hospital no contamos con TSH recombinante humana (rhTSH), por lo que la estimulación se obtiene al retirar la dosis diaria de levotiroxina (LT4) por un mes mínimo, lo cual acarrea molestias importantes al paciente y en ocasiones el hipotiroidismo puede ser tan grave que condicione un estado mixedematoso. Si la medición de tiroglobulina a un nivel de TSH menor a 30 μ UI/mL es útil y tiene el mismo valor predictivo negativo, su obtención se simplificaría, se reducirían los molestos síntomas del hipotiroidismo, se prevendrían estados tan graves como el coma mixedematoso y al no requerir estimulación con rhTSH el costo se abatiría de manera importante y requeriríamos menos tiempo de suspensión del medicamento para estimular de igual manera la TSH y por consecuente la tiroglobulina.

De esta manera la búsqueda de un punto de corte en el nivel de TSH que pueda estimular de la misma manera la secreción de Tiroglobulina comparada con la tradicional y arbitraria cifra de TSH igual o mayor a 30 μ UI/mL, sería un gran avance en el seguimiento clínico, impactaría de gran manera el pronóstico del paciente, y reduciría costos, implicando una simplificación posttecnológica extraordinaria.

5. OBJETIVOS

GENERAL: Conocer el tiempo necesario de suspensión de LT4 para lograr producir una TSH $>30 \mu\text{UI/mL}$, así como el nivel mínimo que se requiere de esta hormona para estimular la producción de tiroglobulina de igual manera a como lo hacen niveles de TSH $>30 \mu\text{UI/mL}$.

ESPECÍFICOS:

1. Correlacionar los niveles tiroglobulina con los de TSH durante el retiro del tratamiento con levotiroxina (LT4).
2. Conocer el tiempo mínimo y máximo necesario de suspensión de LT4 para estimular la TSH a $>30 \mu\text{UI/mL}$.
3. Con este protocolo de suspensión de LT4, obtener un punto de corte en los niveles séricos de TSH, menor a $30 \mu\text{UI/mL}$, pero que sea capaz de estimular en la misma manera la secreción de Tiroglobulina.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Observacional analítico

Universo de trabajo. Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco. Pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides (papilar y folicular)

Población de estudio. Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y que vayan a requerir de la suspensión de LT4 para estimular la producción de TSH y la producción de tiroglobulina.

Criterios de selección

- *Criterios de inclusión:*
 - o Pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en seguimiento en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, a los cuales se les vaya estimular la TSH ya sea para medición de tiroglobulina o para recibir I131.
 - o Que cuenten con determinación de tiroglobulina suprimida.
 - o Que firmen carta de consentimiento informado.

- *Criterios de no inclusión*
 - o Paciente que cuenten con una determinación de anticuerpos anti-Tiroglobulina positivos

- *Criterios de exclusión*
 - o Pacientes que por cualquier causa no completen el estudio

VARIABLES

Independientes

- *Tirotropina (TSH):*
 - o Escala de medición: Cuantitativa continua.
 - o Unidad de medición: $\mu\text{UI/mL}$.
 - o Definición conceptual: glicoproteína secretada por los tirotrópos de la porción anteromedial de la adenohipófisis, compuesta por una subunidad alfa de 14 kd y 92 aminoácidos y una unidad beta específica de 112 aminoácidos.
 - o Definición operacional: nivel de TSH en $\mu\text{UI/mL}$, medido en suero por ensayo radio inmunométrico (IRMA).

- *Tiempo de suspensión de LT4:*
 - o Nivel de medición: Cuantitativa discreta.
 - o Unidad de medición: Días.
 - o Definición conceptual: Tiempo que el paciente no toma la LT4.
 - o Definición operacional: Tiempo transcurrido entre el último día en que el paciente toma LT4 y el día de la medición de TSH y tiroglobulina.

Dependientes

- Tiroglobulina sérica
 - o Escala de medición: cuantitativa continua.
 - o Unidad de medición: ng/mL.
 - o Definición conceptual: proteína sintetizada por los tirocitos normales que sirve como marcador de actividad tumoral en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides después de la cirugía.

- Definición operacional: nivel de tiroglobulina medido en ng/mL por IRMA.

Variables de confusión

- Tiroglobulina suprimida.
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición ng/mL.
 - Definición conceptual: tiroglobulina sérica medida bajo efecto de hormona tiroidea, con supresión de TSH.
 - Definición operacional: nivel de tiroglobulina con TSH < 1 μ UI/mL.

Demográficas

- Sexo.
 - Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: hombre / mujer.
 - Definición conceptual y operacional: sexo de asignación del sujeto.
- Edad
 - Escala de medición: cuantitativa de razón.
 - Unidad de medición: años.
 - Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento.
- Tiempo de evolución
 - Escala de medición: cuantitativa de razón.
 - Unidad de medición: años.
 - Definición conceptual y operacional: Tiempo en años desde el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides.
- Factores de riesgo al diagnóstico.
 - Escala de medición Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Alto riesgo / bajo riesgo.

- Definición conceptual: clasificación de los pacientes de acuerdo a características clínicas (edad, sexo, historia familiar de cáncer de tiroides) e histopatológicas en dos grupos de riesgo.
- Definición operacional: de acuerdo a la clasificación de riesgo propuesta por Mazzaferri (Anexo 1).

Descripción del estudio

Se incluirán todos los pacientes que reúnan los criterios. De acuerdo al protocolo establecido en el Servicio de Endocrinología con base en lineamientos internacionales, y como parte del seguimiento habitual de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en nuestro servicio (Anexo 2), se les realizará la determinación de tiroglobulina suprimida tomando levotiroxina. Se procederá a suspender la administración de ésta durante 4 semanas.

Se tomarán muestras de 7 ml de sangre periférica cada semana para determinación de TSH y tiroglobulina por IRMA hasta cumplir las cuatro semanas del protocolo.

Análisis estadístico.

Tamaño de la muestra. Contamos actualmente con 200 pacientes registrados en la clínica de cáncer de tiroides, de los cuales más del 50% cumple con las características requeridas para entrar en este estudio. Se realizará un muestreo por conveniencia.

Se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo de la distribución de las variables.

Se utilizarán curvas ROC de valores de TSH para establecer el mejor punto de corte que permita identificar la positividad de tiroglobulina, es decir el momento en que la tiroglobulina alcanza un nivel mayor a 2 ng/mL. Una vez establecido el punto de corte, se determinará sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del mismo. Se realizará un análisis de regresión logística para identificar otros

factores modificantes, así como análisis de correlación bivariante con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, de acuerdo a la distribución de las variables. De igual manera se construirán curvas ROC con sensibilidad, especificidad, y valores predictivos, para diferentes tiempos de suspensión de T4 que permitan estimular la TSH a $>30 \mu\text{UI/mL}$ y Tiroglobulina $>2 \text{ ng/ml}$.

Factibilidad

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta desde marzo de 2005, con una Clínica de Cáncer de Tiroides en la que se han registrado hasta el momento 200 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Se registran además, 2 ó 3 nuevos casos por mes. Contamos con los recursos humanos y la infraestructura necesarios para realizar el estudio.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un proyecto de riesgo mayor al mínimo puesto que se tomarán muestras de sangre periférica en tres ocasiones más de lo requerido en el seguimiento habitual de estos pacientes. Por lo anterior, se solicitará la firma de una carta de consentimiento informado (Anexo 3). Se someterá el proyecto a aprobación por el comité de ética del Hospital de Especialidades antes de iniciar la recolección de muestras.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

		2006																							
MES		MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE			
ACTIVIDAD SEMANA		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Revisión de la literatura	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
2	Revisión del protocolo					■	■	■	■	■	■	■	■	■											
3	Comité de ética																	■	■	■	■				
4	Selección de pacientes													■	■	■	■								
5	Toma de muestras																	■	■	■	■				
6	Medición de T4L, TSH, Tg																	■	■	■	■				
7	Análisis de resultados																					■	■	■	■
8	Redacción de la tesis																								■

9. RESULTADOS

Se estudiaron a 32 pacientes. Fueron 30 mujeres y 2 hombres, se excluyeron a 7 mujeres; 4 por tener niveles elevados ($>4.5 \mu\text{UI/mL}$) de TSH basal, 2 que no completaron el número de muestras necesario para observar la TSH por arriba de 30 y una paciente por hipopituitarismo identificado en el transcurso de la estimulación. En total 25 pacientes completaron el estudio hasta las 4 semanas de seguimiento. El promedio de edad fue de 50 ± 14.4 años.

Todos los pacientes habían sido sometidos a tiroidectomía total, habían recibido cuando menos una dosis de 100 mCi de I-131, tuvieron determinación negativa de anticuerpos antitiroglobulina y estaban bajo tratamiento supresivo con levotiroxina.

Se consideró que 15 de los 25 pacientes eran de alto riesgo para morbi mortalidad del cáncer, dos por corresponder al sexo masculino, y 13 mujeres debido a edad mayor a 60 años..(A trece pacientes se les clasificó de alto riesgo por el criterio de edad, todas fueron mujeres. En cuanto al criterio de alto riesgo por el género, los dos varones entraron en esta categoría.)

Respecto a la variedad histológica 22 tuvieron Carcinoma Papilar de Tiroides y 3 pacientes tuvieron Carcinoma de tipo folicular.

Al finalizar la primera semana de suspensión de LT4, sólo un 8% alcanzó una TSH mayor a $30 \mu\text{UI/mL}$, en la segunda semana el 52% alcanzó este nivel, 84% a las tres semanas y el 100% a las 4 semanas de suspensión de LT4. (Gráfica. 1).

Al realizar las curvas ROC para establecer el tiempo óptimo de suspensión de LT4 para obtener la TSH por arriba de $30 \mu\text{UI/mL}$, se encontró que este nivel se alcanzó a los 17.5 días con una especificidad de 84% y a los 24.5 días con especificidad del 100%. (Fig. 1).

Para comparar los niveles basales de TSH, entre los pacientes que elevaron (TSH basal $.81 \pm 1.28 \mu\text{UI}/\text{mL}$) y no la TSH (TSH basal $.044 \pm .07 \mu\text{UI}/\text{mL}$) a más de $30 \mu\text{UI}/\text{mL}$, se utilizó la prueba U de Mann-whitney, y se halló que a las 3 semanas de suspendida la hormona tiroidea, los niveles basales de TSH son diferentes entre ambos grupos con significancia estadística ($p= 0.029$). Esta diferencia se pierde al compararlos a las 2 semanas ($p= 0.059$). Sin embargo, cuando se comparó el tiempo necesario para elevar la TSH a más de $30 \mu\text{UI}/\text{mL}$ entre los pacientes que tenían TSH basal sobresuprimida y no sobresuprimida, éste no tuvo diferencia estadísticamente significativa ($p 0.331$). (Fig. 2).

Sólo en 3 de los 25 pacientes (12%) se observó elevación de tiroglobulina por arriba de $2 \text{ ng}/\text{ml}$ después de la suspensión de levotiroxina, y por lo tanto se consideró que contaban con actividad del cáncer. En cada uno de ellos el comportamiento de la tiroglobulina en respuesta a los niveles de TSH fue diferente. El paciente uno, tuvo tiroglobulina mayor de $2 \text{ ng}/\text{mL}$ en la cuarta semana de suspensión de levotiroxina cuando la TSH elevó hasta $53.1 \mu\text{UI}/\text{mL}$ (Fig. 3). En el segundo paciente, la positividad de la tiroglobulina se presentó en la tercera semana con un nivel de TSH de $127.0 \mu\text{UI}/\text{mL}$ (Fig. 4) y en el tercer paciente, la tiroglobulina fue positiva en la segunda semana con un nivel de TSH de $22.8 \mu\text{UI}/\text{mL}$. (Fig. 5)

El promedio del nivel mínimo de TSH con el que la tiroglobulina alcanzó rangos positivos fue de $67.6 \mu\text{UI}/\text{mL}$.

10. DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides requieren de un largo seguimiento de su enfermedad dada la evolución natural de ésta. La medición de tiroglobulina como marcador de actividad ha revolucionado la terapéutica de este tipo de cáncer que cada día es más prevalente.

Parte del tratamiento es mantener los niveles de TSH suprimidos para abolir los efectos tróficos sobre células cancerosas residuales, pero esto también suprime la producción de tiroglobulina.

Tradicionalmente, los niveles de tiroglobulina son evaluados al dejar que la TSH se eleve por arriba de 30 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ cuando se suspende la terapia supresiva. Convencionalmente el tiempo de retiro de la LT_4 es de 4 semanas o incluso hasta 6 semanas en algunos centros del mundo o bien con la administración de rhTSH.

En este estudio se obtuvo una adecuada elevación de la TSH a la tercera semana en una buena proporción de pacientes; éste intervalo de tiempo ya ha sido observado en otros estudios^{17,19}, únicamente que aquí se establece mediante curva ROC el tiempo exacto en el cual el 100% de los pacientes tiene la TSH por arriba de 30 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (24.5 días) por lo que una conducta adecuada sería mantener sin hormona a los pacientes hasta este día y posteriormente reiniciarla para evitar así los síntomas de hipotiroidismo y sus efectos deletéreos en la calidad de vida de los pacientes.

En un estudio en el que se comparó a pacientes posttiroidectomizados que presentaban TSH basal de $2.17 \pm 1.55 \mu\text{UI}/\text{mL}$ a los cuales no se les sustituyó después de la cirugía como preparación para la administración de una dosis ablativa de radioyodo Vs pacientes a los que se les suspendió el tratamiento supresivo, se observó que los pacientes del primer grupo tuvieron una elevación más rápida de la

TSH, lo que se atribuyó a un retardo en la recuperación del eje hipófisis - tiroides previamente suprimido. En nuestro estudio, el grupo de pacientes fue homogéneo en cuanto a que todos estaban bajo terapia supresiva, únicamente, con diferentes grados de supresión^{17,19}. Fué en este punto sobre el cual se buscó determinar si el grado de supresión de la TSH en la determinación basal influyó en el tiempo en que se produjo la elevación de TSH.

Para esto se agruparon a los pacientes que tenían TSH menor a 0.1 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (sobresupresión), de 0.1 a 0.4 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (supresión adecuada) y más de 0.4 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ y encontramos que no hubo una diferencia significativa entre éstos grupos. Sin embargo, sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.029$) a las tres semanas de suspensión del tratamiento entre los pacientes que tenían una TSH basal de $.044 \pm .07 \mu\text{UI}/\text{mL}$ y los que tenían TSH basal de $.81 \pm 1.28 \mu\text{UI}/\text{mL}$, mientras que a las 2 semanas no hubo diferencia ($p=0.059$).

Las observaciones hechas sobre la tiroglobulina fueron limitadas ya que el número de pacientes que estimularon a rangos de positividad para actividad del cáncer fue reducido y no se pudieron establecer los objetivos que se buscaban de una manera estadística. A pesar de esto, en los pocos pacientes que estimularon la tiroglobulina, el comportamiento de ésta fue que a mayores niveles de TSH su producción también fue mayor estableciéndose una relación lineal entre éstas.

Para evaluar cuál es el nivel mínimo de TSH que se requiere para estimular el nivel de tiroglobulina en pacientes con persistencia de actividad del cáncer se requiere de un mayor número de pacientes. El hecho de que la elevación de tiroglobulina que se observó en los tres pacientes de nuestro estudio se presentara ante niveles de TSH incluso mayores de 60 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, sugieren que se requiere de un nivel elevado de esta hormona para lograr una estimulación efectiva de tiroglobulina.

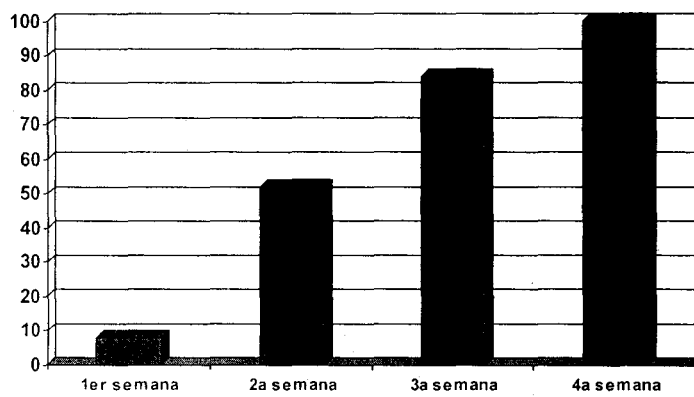
11. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo cumplieron con los objetivos de evaluar el tiempo requerido para identificar elevación en el nivel de TSH por arriba de 30, sin embargo no fue posible evaluar el efecto de esta hormona sobre la tiroglobulina ya que el número de pacientes con actividad del cáncer fue bajo, por lo que para este efecto deberán estudiarse más casos. Es probable que la tiroglobulina se haga positiva en función del grado de actividad de la enfermedad, es decir, que quien tenga mayor actividad, requerirá de un nivel más bajo de TSH para llevar la tiroglobulina a rangos de positividad.

Se refuerza la condición de que a las tres semanas de suspensión de levotiroxina una buena proporción de pacientes logran una adecuada elevación de TSH y se hace la consideración de que el nivel de supresión de esta hormona se mantenga en rangos de 0.1 a 0.3 $\mu\text{UI/ml}$ para asegurar que pueda elevarse en el menor tiempo establecido.

12. ANEXOS

GRÁFICA 1.



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de TSH mayores de 30 mUI/ml. Semana 1 (8%), semana 2 (52%), semana 3 (84%), semana 4 (100%).

FIGURA 1.

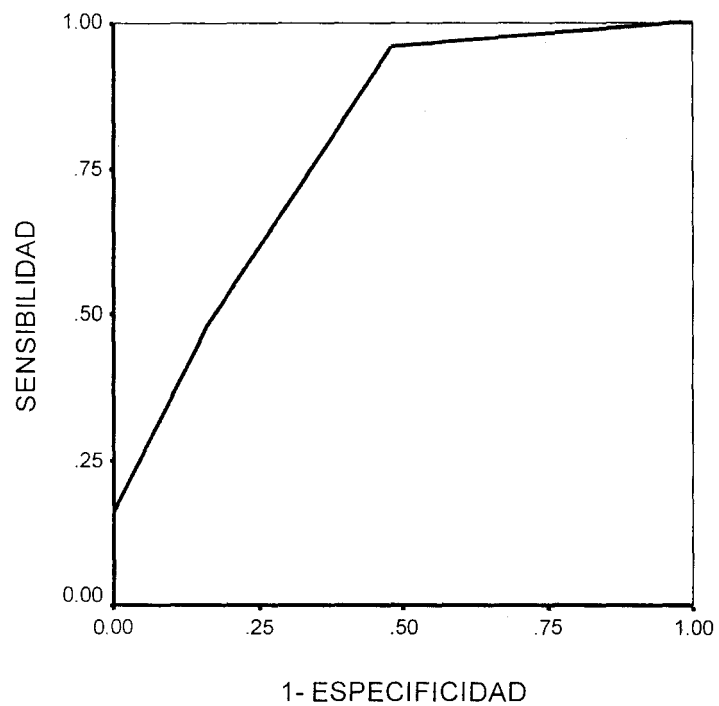


Fig. 1. Curva ROC. Tiempo óptimo de suspensión de LT4 para obtener TSH >30 μ UI/mL, ésta se alcanzó a los 17.5 días con una especificidad de 84% y a los 24.5 días con especificidad del 100%.

FIGURA 2.

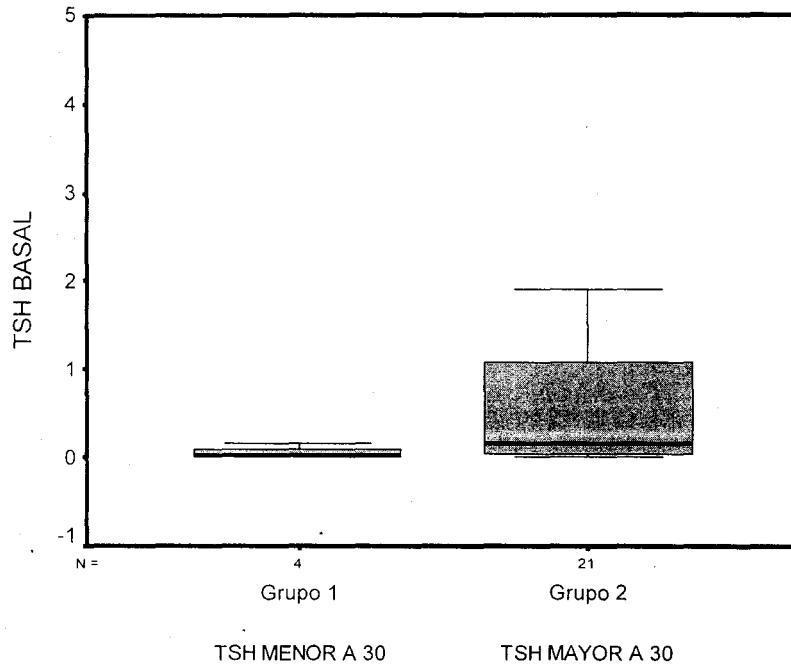


Fig. 2. Influencia del nivel de TSH basal respecto al obtenido a las 3 semanas de suspensión de levotiroxina. Grupo 1: TSH basal de $.044 \pm .07 \mu\text{UI/ml}$. Grupo 2: TSH basal de $.81 \pm 1.28 \mu\text{UI/mL}$. ($p= 0.029$).

PACIENTE No. 1

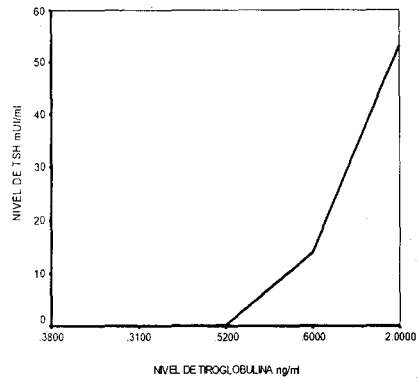


Fig. 3

PACIENTE No. 2

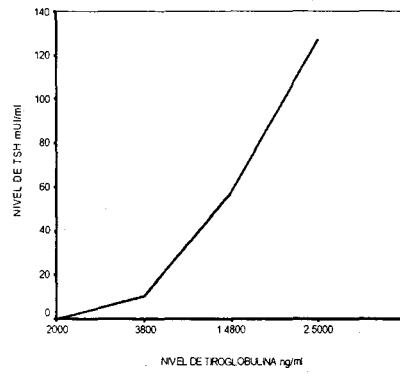


Fig. 4

PACIENTE No. 3

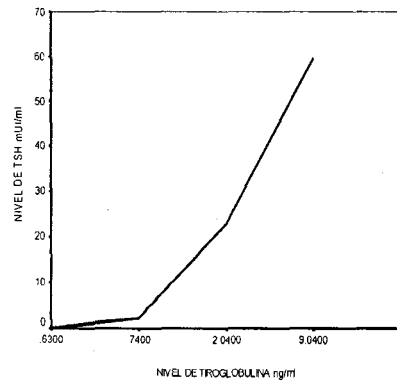


Fig. 5

Anexo 1

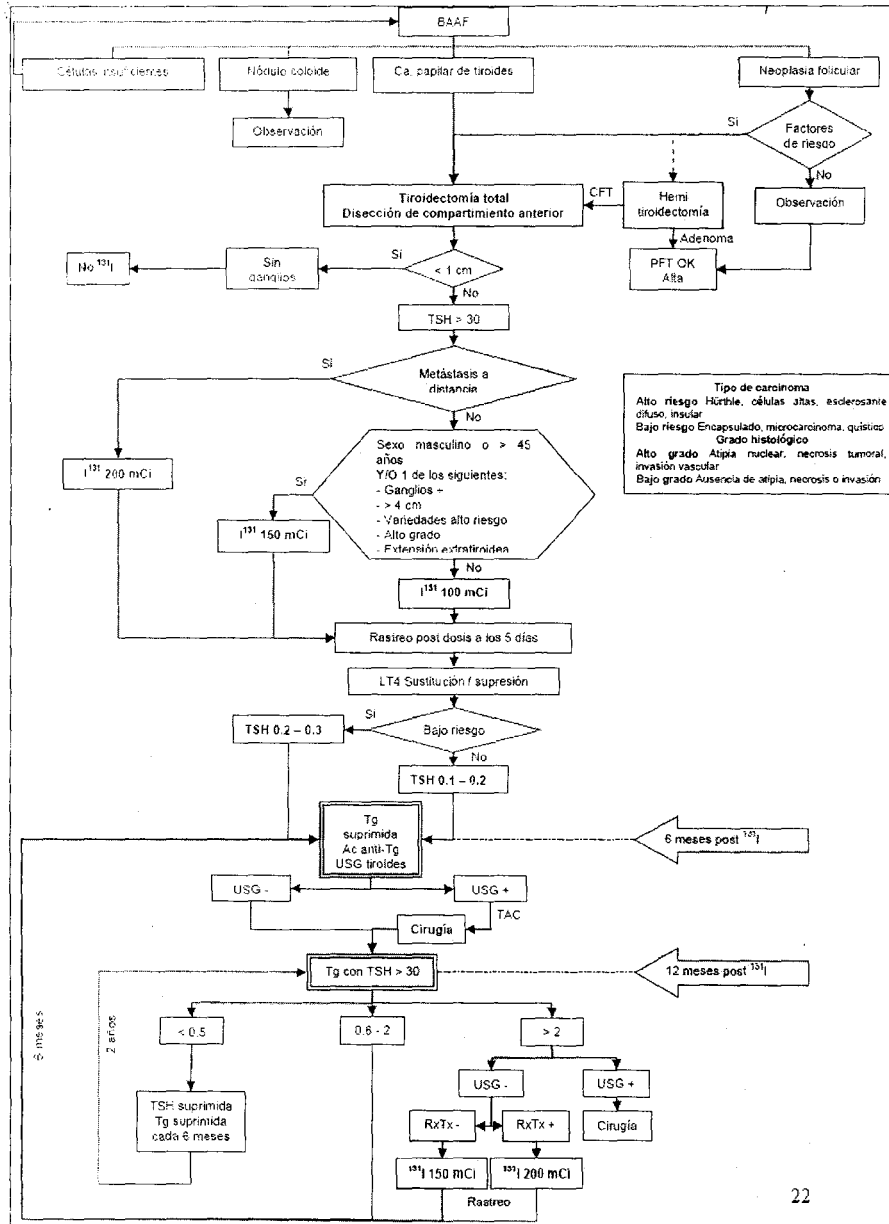
Estratificación del riesgo de recurrencia y mortalidad del Cáncer de Tiroides

Factores predictores de alto riesgo	Factores predictores de riesgo moderado a bajo
Variables del paciente	
Edad < 15 o mayor de 45 Sexo masculino Historia familiar de cáncer de tiroides	Edad de 15 a 45 Sexo femenino Sin historia familiar
Variables del tumor	
Tumor > de 4 cm Enfermedad bilateral Extensión extratiroidea Invasión vascular Metástasis ganglios cervicales o mediastinales Histotipos tumorales: células de Hürthle, células altas, esclerosante difuso, variantes insulares. Atipia nuclear marcada, necrosis tumoral, invasión vascular (grado histológico) Tumor o metástasis capta poco / nada el radioyodo Metástasis a distancia.	Tumor < de 4 cm Enfermedad unilateral Sin extensión extratiroidea Sin invasión vascular Sin metástasis linfáticas Carcinoma papilar encapsulado, microcarcinoma, carcinoma papilar quístico Ausencia de atipia nuclear, de necrosis tumoral y de invasión vascular Tumor o metástasis que captan bien el radioyodo Sin metástasis a distancia

(Modificado de Mazzaferri)

Se considerará de alto riesgo al presentar más de dos factores predictores de alto riesgo.

Protocolo de estudio y seguimiento de pacientes con Cáncer de Tiroides



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a _____

Por medio del presente, (nombre) _____
acepto participar en el proyecto de investigación, **TIEMPO NECESARIO DE SUSPENSIÓN DE LEVOTIROXINA (LT4) PARA ESTIMULAR LA TSH Y LA PRODUCCIÓN DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**, registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número 144/2006. El objetivo de este estudio es identificar el tiempo necesario de suspensión de triyodotironina para estimular la elevación de tirotropina (TSH), así como el nivel de TSH mínimo adecuado para identificar un nivel de tiroglobulina que indique si existe actividad de la enfermedad. En un futuro, los resultados de este estudio permitirían determinar si existe actividad de la enfermedad con menor tiempo de suspensión de hormona tiroidea.

Se me ha explicado que mi participación en la investigación consiste en autorizar que se me tomen muestras de sangre una vez por semana, durante las cinco semanas que dura el protocolo. En cada toma se extraerán tres tubos de 5 ml por medio de una punción venosa. En estas muestras se determinará tiroglobulina, TSH y T4L.

Declaro que se me ha informado ampliamente que los riesgos e inconvenientes adicionales que representa el estudio son mínimos: dolor, inflamación o moretón en el sitio de punción en la toma detrás muestras más de las requeridas habitualmente. El resto de los procedimientos son parte del tratamiento habitual de mi enfermedad actual. La información molecular obtenida es específica de las células del tumor (células transformadas) por lo que no se obtendrá mayor información genética de mi persona. No existe un beneficio personal inmediato, pero el beneficio con los resultados del estudio puede ser un adelanto científico que mejore y simplifique el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho negarme a participar en el estudio o retirarme del mismo, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad, y me ha proporcionado su número telefónico para cualquier duda (044 5554643252)

Nombre y firma del paciente

Investigador

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

13. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Informe Mundial del cáncer. OMS. 2003
- ² 58 Asamblea Mundial de la Salud. OMS 2005
- ³ Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Fay MP, Feuer EJ, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001, 2004.
- ⁴ Mazzaferri E, Kloos R. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86:1447-1463
- ⁵ Ronald J. Whitley, PhDa,*, Kenneth B. Ain, MD. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 24 (2004) 29-47
- ⁶ Registro Histopatológico de neoplasias malignas. 1998
- ⁷ Robbins R, Drucker W, Hann L, Tuttle RM. Advances in the detection of residual thyroid carcinoma. In: Pellitteri P, ed. *Endocrine Surgery of the Head and Neck*. 1st ed. San Diego, Calif. Singular Publishing Group; 2001:277-294
- ⁸ Richard T. Kloos and Ernest L. Mazzaferri. A Single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(9):5047-5057
- ⁹ Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR 1998 A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 83:2638-2648
- ¹⁰ Paterson IC, Greenlee R, Adams Jones D 1999 Thyroid cancer in Wales 1985-1996: a cancer registry-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 11:245-251
- ¹¹ Schlumberger M, Cailleau B. Miscellaneous tumors of the thyroid. En: Braverman L, Utiger R, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid*. 9a edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 944-948
- ¹² Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 69:537-540
- ¹³ Xerxes Punthakee; Carsten E. Palme, MD; Jason H. Franklin, MD; Irene Zhang, MD; Jeremy L. Freeman, MD; Yvan C. Bedard, MD. Fine-Needle Aspiration Biopsy Findings Suspicious for Papillary Thyroid Carcinoma: A Review of Cytopathological Criteria. *The Laryngoscope* 115: 2005
- ¹⁴ Trisha M. Shattuck, B.S., William H. Westra, M.D., Paul W. Ladenson, M.D., and Andrew Arnold, M.D. Independent Clonal Origins of Distinct Tumor Foci in Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-12.
- ¹⁵ Okosieme OE, Parkes AB, Premawardhana LD, Evans C, Lazarus JH Thyroglobulin: current aspects of its role in autoimmune thyroid disease and thyroid cancer. *Minerva Med* 2003;94:319-330
- ¹⁶ Mazzaferri EL, Kloos RT 2002 Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 87:1490-1498
- ¹⁷ Sanchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernandez I, Sosa E, Mercado M. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res*. 2002 Sep-Oct;33(5):478-81.

-
- ¹⁸ Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Oct;57(4):523-7.
- ¹⁹ Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3285-9.
- ¹⁹ Mazzaferri E, Robbins J, Spencer C. A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88(4):1433-1441
- ²⁰ Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3877-3885.
- ²¹ Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85:175-178.
- ²² The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006; 2(16): 1-34.
- ²³ Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on I131 uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(4):734-9.
- ²⁴ Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, 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;337:888-96.
- ²⁵ Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of Patients with Thyroid Cancer for I131 Scintigraphy or Therapy by 1-3 Weeks of Thyroxine Discontinuation. *J Nucl Med* 2004;45:567-570.
- ²⁶ Kuijt WJ, Huang SA. Children with Differentiated Thyroid Cancer Achieve Adequate Hyperthyrotropinemia within 14 Days of Levothyroxine Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6123-6125.
- ²⁷ Prash F, Wogritsch S, Hurlt I, Holm C, Najemnik C, Dudezak R. Severe short-term hypothyroidism is not associated with an increased incidence of myocardial ischemia as assessed by thallium-201 stress/rest myocardial scintigraphy. *Thyroid* 1999;9(2):155-8.
- ²⁸ Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, García-Robles R, et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:345-356.
- ²⁹ Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners Ch, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of Short-Term Changes in Health-Related Quality of Life in Thyroid Carcinoma Patients Undergoing Diagnostic Evaluation with Recombinant Human Thyrotropin Compared with Thyroid Hormone Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:878-884.
- ³⁰ Wu HS, Young MT, Ituarte PH, D'Avanzo A, Duh QY, Greenspan FS, Loh KC, Clark OH 2000 Death from thyroid cancer of follicular cell origin. *J Am Coll Surg* 191:600-606.

- ¹⁹ Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3285-9.
- ¹⁹ Mazzaferri E, Robbins J, Spencer C. A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4):1433–1441
- ²⁰ Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3877-3885.
- ²¹ Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85:175–178.
- ²² The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006; 2(16): 1-34.
- ²³ Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on I131 uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(4):734-9.
- ²⁴ Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, 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;337:888-96.
- ²⁵ Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of Patients with Thyroid Cancer for I131 Scintigraphy or Therapy by 1-3 Weeks of Thyroxine Discontinuation. *J Nucl Med* 2004;45:567-570.
- ²⁶ Kuijt WJ, Huang SA. Children with Differentiated Thyroid Cancer Achieve Adequate Hyperthyrotropinemia within 14 Days of Levothyroxine Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6123-6125.
- ²⁷ Prash F, Wogritsch S, Hurlt I, Holm C, Najemnik C, Dudezak R. Severe short-term hypothyroidism is not associated with an increased incidence of myocardial ischemia as assessed by thallium-201 stress/rest myocardial scintigraphy. *Thyroid* 1999;9(2):155-8.
- ²⁸ Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, García-Robles R, et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:345-356.
- ²⁹ Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners Ch, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of Short-Term Changes in Health-Related Quality of Life in Thyroid Carcinoma Patients Undergoing Diagnostic Evaluation with Recombinant Human Thyrotropin Compared with Thyroid Hormone Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:878-884.
- ³⁰ Wu HS, Young MT, Ituarte PH, D'Avanzo A, Duh QY, Greenspan FS, Loh KC, Clark OH 2000 Death from thyroid cancer of follicular cell origin. *J Am Coll Surg* 191:600–606.