



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO "ISSSTE" HOSPITAL REGIONAL "1° DE  
OCTUBRE"

**"EFECTO DE LA TSH<sub>rh</sub> SOBRE LA DOSIS DE RADIACION EN EL TRATAMIENTO DE CANCER  
DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES TRATADOS CON TIROIDECTOMIA TOTAL"**

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

**CIRUGIA GENERAL**

NO. DE REGISTRO: 1037/16  
REGISTRO INSTITUCIONAL: 548.2016

PRESENTA:  
**DR. JULIO IGNACIO RAMIREZ GOMEZ**

TUTOR:  
**DR. PABLO FLORES ABRAJAN**

CIUDAD DE MEXICO

MARZO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Jehová Dios “Porque no pertenece al hombre que esta andando siquiera dirigir su paso” (Jer 10:23). “El es mi Dios aquel que me dirige por el camino en que debo de andar” (Isa 42:8).

A mi madre porque con su guía, disciplina, consejos, ejemplo, enseñanzas y deseos me ha enseñado a buscar hacer siempre lo mejor y a seguir esforzándome por todo lo que es bueno y excelente. Te amo ma!

A mi padre porque con su ejemplo, cariño y bondad me enseñó el valor del trabajo físico y mental así como la nobleza de los hombres de la cual es vivo ejemplo. Te amo pa!

A mis hermanos Sergio y Mariana que siempre me han apoyado, corregido y encaminado cuando he perdido el rumbo, los quiero!

A mi prometida, mi chaparrita, la razón de mi esfuerzo, el color en la vida, la energía que impulsa mi ser y la inspiración y la fuerza para hacer todo lo increíble, lo impensable y sobresaliente, Te amo Ise.

A mis maestros de cirugía, Dr. Enrique Núñez González, Dr. Horacio Olvera Hernández, que me han enseñado el arte, la ciencia de la cirugía y en especial a mis maestros de oncología, Dr. Carlos Parra Torres, Dr. Pablo Flores Abrajan que me han enseñado la esencia de la cirugía en su máxima expresión... La oncología.

A todos aquellos que han formado parte de crecimiento profesional y desarrollo medico... GRACIAS.

*“EL QUE TRABAJA CON LAS MANOS ES  
ARTESANO, EL QUE TRABAJA CON LA  
MENTE ES UN GENIO, EL QUE  
TRABAJA CON EL CORAZON ES UN  
ARTISTA... EL QUE TRABAJA CON LAS  
MANOS, LA MENTE Y EL CORAZON ES  
UN CIRUJANO”*

## **APROBACION DE TESIS**

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA  
Coordinador de Enseñanza e Investigación

DR. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
Jefe de Investigación

DR. ALEJANDRO TORT MARTINEZ  
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Cirugía General  
Jefe del Servicio de Cirugía General

DR. PABLO FLORES ABRAJAN  
Medico Adscrito Oncología Quirúrgica  
Asesor de Tesis

## INDICE

RESUMEN.....	6
SUMMARY .....	8
INTRODUCCION.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	29
OBJETIVOS .....	29
MATERIALES Y METODOS.....	29
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	30
CONSIDERACIONES ETICAS .....	32
RESULTADOS.....	33
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	43

## RESUMEN

En los últimos 2 años varios estudios han evaluado la utilidad de la determinación de Tg tras TSHrh como prueba única que permita diferenciar a pacientes con enfermedad persistente, que requerirán exploraciones y/o terapias posteriores, de aquellos libres de enfermedad que no requerirán exploraciones posteriores, cuestionando la necesidad de rastreos sistemático, basándose en que en más del 90% de éstos son negativos. Esta exploración tiene un alto valor predictivo negativo, y la determinación de Tg es mucho más sensible para detectar enfermedad persistente o recurrente; por tanto, tiene un mayor significado pronóstico.

Tras estas consideraciones, en el momento actual, la monitorización de pacientes con CDT tiene mayor simplicidad, seguridad y bajo costo, ya que se disminuye la realización de rastreos y, por tanto, la exposición a radiaciones, además de evitar la situación de hipotiroidismo, por lo que mejora la calidad de vida y la productividad laboral.

Los objetivos del seguimiento del cáncer tiroideo después de la terapia inicial, posterior a la cirugía, es mantener al paciente eutiroideo, con un adecuado aporte de hormona tiroidea; de esta manera frenar la secreción de TSH y detectar en forma eficaz y agresiva la persistencia o recurrencia del carcinoma tiroideo. Esto va a depender mucho de cuál va a ser la evolución del paciente.

Se considera que la determinación de Tg es el marcador más sensible de persistencia o recurrencia del CDT siempre que los anticuerpos anti-Tg sean negativos; sin embargo, su síntesis es dependiente de TSH y, si ésta está suprimida por el tratamiento con L-tiroxina (L-T4), la Tg puede resultar indetectable hasta en un 20% de los pacientes con metástasis ganglionares y en un 5% de los que presentan pequeñas metástasis a distancia. También la captación de <sup>131</sup>I depende de que exista una elevación de TSH ( $\geq 25-30$  mU/l). Para lograr esta situación, la práctica habitual es la interrupción del tratamiento (IT) con L-T4 durante, por lo menos, 4 semanas. Con el objetivo de evitar, al menos parcialmente, los síntomas de hipotiroidismo es posible administrar en su lugar triyodotironina (L-T3) y retirarla las 2 últimas semanas, si bien esta práctica no está generalizada por la dificultad de la

dosificación de L-T3. Esta estrategia obliga a comprobar la elevación de TSH antes de proceder al RCT; si ésta no es suficiente, debe alargarse el período sin L-T4; además, una vez reintroducido el tratamiento se debe asegurar que la dosis sea la adecuada. Por otra parte, el hipotiroidismo inducido antes de cada RCT no es inocuo. Algunos pacientes toleran mal las fases de hipotiroidismo y son incapaces de mantener su actividad normal; recientemente se ha objetivado, mediante escalas específicas de medición de calidad de vida, que los pacientes presentan una importante repercusión física, psicológica y social del hipotiroidismo que revierte una vez que se restablece el tratamiento. En cuanto a los costes (en términos de gastos médicos adicionales más absentismo laboral), se han calculado en aproximadamente 1.000 euros por cada interrupción del tratamiento en personas activas. En contados casos (enfermedad hipofisaria concomitante; edad avanzada) no es posible lograr incrementos de TSH suficientes, a pesar de existir una notable hipotiroxinemia.

En resumidas cuentas, la TSH-rh tiene un papel importante en el seguimiento y el tratamiento del CDT, y posiblemente de otras enfermedades tiroideas. Por ahora, su elevado coste es un claro factor limitante para su utilización (alrededor de 500 euros por vial de 0,9 mg). Además, quedan por establecer muchos aspectos de eficacia, esquemas de administración, dosis óptima de 131I y posibles complicaciones.

## **OBJETIVO**

Demostrar el aumento en la captación de I131 en pacientes sometidos a uso de TSHrh, tanto en tratamiento ablativo como en seguimiento de recidivas y su repercusión de en la defunción por CDT.

## **MATERIAL Y METODO**

Se recabaran los expedientes de pacientes que han sido diagnosticados con CDT de los que se ha tenido seguimiento, tomando en cuenta el manejo posterior a la cirugía, su respuesta al tratamiento, los niveles de Tg y TSH, así como la necesidad de realizar RCT con yodo, así como la presencia de hipotiroidismo y las alteraciones en la calidad de vida de los pacientes que han tenido seguimiento por más de 2 años.

Se recabaron medidas de TSH, Tg, necesidad de RCT y así como la necesidad de tratamiento agudo para la sintomatología de hipotiroidismo.



## SUMMARY

In the past 2 years, several studies have evaluated the usefulness of determining Tg after TSHr as the only test that can differentiate patients with persistent disease, which require exploration and / or subsequent therapies, those free of disease that will not require further exploration, questioning the need for systematic scans, on the grounds that more than 90% of these are negative. This exploration has a high negative predictive value, and determining Tg is much more sensitive to detect persistent or recurrent disease; therefore, it has a greater prognostic significance.

Following these considerations, at the present time, monitoring patients with CDT has simplicity, safety and low cost, as the conducting traces is decreased and therefore, exposure to radiation, and avoid the situation of hypothyroidism, thus improving the quality of life and labor productivity.

The objectives of monitoring of thyroid cancer after the initial post-surgery therapy is to keep the patient euthyroid with an adequate supply of thyroid hormone; thus slowing TSH secretion and effectively detect and aggressive persistence or recurrence of thyroid carcinoma. This will depend a lot on what will be the evolution of the patient.

It is considered that thyroglobulin is the most sensitive marker persistence or recurrence of CDT provided the anti-Tg antibodies are negative; however, its synthesis is dependent on TSH and, if it is suppressed by treatment with L-thyroxine (L-T4), the Tg may be undetectable to 20% of patients with lymph node metastases and 5% those with small distant metastases. <sup>131</sup>I uptake also depends on there being an elevation of TSH ( $\geq 25$  to  $30$  mU / l). To achieve this, the usual practice is discontinuation of treatment (IT) with L-T4 for at least 4 weeks. In order to avoid, at least partially the symptoms of hypothyroidism is possible to administer in its triiodothyronine place (L-T3) and remove the last 2 weeks, although this practice is not widespread because of the difficulty of dosing L-T3 . This strategy requires TSH elevation check before proceeding to RCT; if this is not enough, you must engthen the period without L-T4; also reintroduced once the treatment should ensure that the dose is adequate. Moreover, hypothyroidism induced before each RCT is not harmless. Some patients poorly tolerate stages of hypothyroidism and are unable to maintain normal activity; recently been objectified by specific scales measuring quality of life, patients have an important physical,

psychological and social impact of hypothyroidism reversing once treatment is restored. As for the cost (in terms of additional medical expenses more absenteeism), it has been estimated at about 1,000 euros per discontinuation of treatment in active people. In rare cases (concomitant pituitary disease, old age) is not possible to achieve sufficient increase TSH, although there is a notable hypothyroxinemia.

In short, the TSH-rh plays an important role in monitoring and treatment of CDT, and possibly other thyroid diseases. For now, the high cost is a clear limiting factor for use (about 500 euros per vial of 0.9 mg). In addition, there are many aspects to establish efficiency management schemes, optimal dose of 131I and possible complications.

## **OBJECTIVE**

Demonstrate increased uptake in I131 in patients undergoing rhTSH using both ablative treatment and monitoring of recurrence and impact of the death by CDT.

## **MATERIAL AND METHOD**

Records of patients who have been diagnosed with CDT of which has been followed, taking into account the post-surgery management, response to treatment, levels of Tg and TSH as well as the need for RCT to be collected iodine as well as the presence of hypothyroidism and changes in the quality of life of patients who have been followed for more than 2 years

Measures TSH, Tg, need to RCT was collected and also the need for acute treatment for the symptoms of hypothyroidism.

## INTRODUCCION

La glándula tiroides recibe su nombre de la palabra griega thyreoeides o escudo, debido a su forma bi-lobulada. La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656 y descrita en su texto Adenographia, mientras que la tiroxina fue identificada en el siglo XIX.

Los italianos de la época del renacimiento ya habían documentado la tiroides. Leonardo da Vinci incluyó la tiroides en algunos de sus dibujos en la forma de dos glándulas separadas una a cada lado de la laringe. En 1776 Albrecht von Haller describió la tiroides como una glándula sin conducto. Se le atribuía a la tiroides varias funciones imaginativas, incluyendo la lubricación de la laringe, un reservorio de sangre para el cerebro y un órgano estético para mejorar la belleza del cuello femenino. La cirugía de la tiroides siempre fue un procedimiento peligroso con extremadamente elevadas tasas de mortalidad. El primer relato de una operación de tiroides

fue en 1170 por Roger Frugardi. Para la mitad del siglo XIX, aparecieron avances en anestesia, antisepsia y en el control de la hemostasia, lo que le permitió a los cirujanos operar en la tiroides con tasas de mortalidad reducidas. Los cirujanos de tiroides más conocidos de la época fueron Emil Theodor Kocher (1841-1917) y C. A. Theodor Billroth (1829-1894).

La glándula tiroides es asiento de enfermedades de distinta naturaleza, pero para fines prácticos se distinguen aquellas que alteran su forma o su nivel de función, y las neoplásicas, entre las a que destacan por su frecuencia el denominado cáncer diferenciado y con menor frecuencia, los carcinomas poco diferenciados, estos últimos incluyen al cáncer medular y el cáncer anaplásico, que no serán tratados en esta revisión. El cáncer diferenciado es la forma más común del cáncer tiroideo e incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, que suelen relacionarse con un excelente pronóstico. En el año 2002, en México se reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas y la relación entre mujeres y hombres afectados fue de 4.4:1. En el mismo año, ocurrieron 460 muertes por cáncer tiroideo, para una tasa de mortalidad 0.4 por 100,000 habitantes. Según nuestra base de datos, proveniente de un

hospital de referencia nacional para adultos, donde se atiende un promedio de 64 casos nuevos de malignidades tiroideas por año, 85.6% de los casos de cáncer de tiroides ocurre en mujeres, para una relación de 5.9 a 1, mientras que la máxima frecuencia ocurre entre los 41 y 50 años y el 60% de los casos ocurren entre los 31 y 60 años. De nuestra experiencia también se desprende, que del total de las malignidades tiroideas, el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% mientras que el carcinoma folicular y sus variantes solo el 2.4% . La frecuencia relativa de carcinoma folicular es mayor en regiones donde la dieta es escasa en yodo, mientras que la exposición a radiación se ha vinculado con el cáncer diferenciado, aunque se ha señalado que sólo 1.8 a 10% de los expuestos lo desarrollan clínicamente. Además, se ha postulado la existencia de un síndrome de cáncer de tiroides familiar, sin relación con el cáncer medular, que explicaría menos de 5% de los casos y que se caracteriza por una mayor agresividad. También se reconoce la relación con la poliposis adenomatosa familiar, con el síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden, con carcinoma papilar de tiroides/neoplasia papilar del riñón, pero en forma importante, para la gran mayoría de casos se carece de una causa identificable.

## La Transformación Neoplásica

El proceso de carcinogénesis esta compuesto de múltiples pasos, donde se alteran las funciones normales de los oncogenes y genes supresores, resultando en una producción incrementada de factores de crecimiento, receptores de superficie celular, incremento en la realización intracelular o en la producción de factores de transcripción. Estas alteraciones llevan a una proliferación desordenada, destrucción de los tejidos adyacentes

y capacidad de diseminarse a distancia. Específicamente, desde el punto de vista de la biología molecular, los carcinomas papilares se caracterizan en 70% de los casos por la presencia de re arreglos de RET/PTC o una mutación activante de los genes de RAS o BRAF que inducen la activación constitutiva de la vía de MAP quinasa. En contraste, los carcinomas foliculares se caracterizan por la presencia de mutaciones de RAS o re arreglos de POAX8-PPARC, mientras que las mutaciones inactivantes del gen p53 se encuentran solo en los carcinomas poco diferenciados y anaplásicos.

Estos y otros conocimientos seguramente condujeron a tratamientos mas específicos y eficientes en un futuro no muy lejano.

## La Diseminación Neoplásica

En forma muy interesante, una vez desarrollado, el cáncer diferenciado suele permanecer confinado a la glándula por largo tiempo, pero a medida que avanza la edad en la que se hace evidente la enfermedad clínica, se relaciona con mayor agresividad local y mayor capacidad metastásica. La agresividad local se manifiesta por extensión extratiroidea

e infiltración de los tejidos adyacentes, entre los que se incluyen, en orden decreciente de frecuencia, los músculos pre-tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, laringe, esófago e incluso la piel.

Las metástasis ganglionares son especialmente comunes en el cáncer papilar y particularmente entre los jóvenes. En la experiencia de los autores estas son palpables al diagnóstico en 8.2% de los pacientes y ocurren con más frecuencia en los ganglios peritiroideos y luego en la cadena yugular profunda, pero pueden afectar incluso los ganglios mediastinales. Desde el punto de vista histopatológico se documentan metástasis ganglionares en 70 a 80% de los productos de la disección del cuello cuando esto se ha hecho en forma electiva. Pero en forma importante y en contraste con otras neoplasias, las metástasis ganglionares tienen un impacto mínimo en la supervivencia, excepto, tal vez, cuando existe enfermedad ganglionar extensa bilateral o mediastínica. Existe evidencia firme que indica que una proporción significativa de las metástasis ganglionares permanece microscópica y subclínica incluso por décadas.

Por otra parte, las metástasis distantes al momento de la presentación son raras, pero indican pronóstico menos favorable, en especial entre los pacientes viejos. Ocurren principalmente en pulmones, hueso, hígado y cerebro. En la experiencia de los autores, 7% de los pacientes con cáncer papilar se presentaron con metástasis a distancia.

Otro fenómeno interesante es la multicentricidad del cáncer papilar. La presencia de múltiples focos de tumor en la glándula ocurre en 20 a 88% de los pacientes, pero es rara en el cáncer folicular. Es importante resaltar que no se traduce en un peor pronóstico supervivencia.

En contraste, el carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero son frecuentes las metástasis a distancia. Histológicamente se define por la demostración de invasión capsular y vascular, y a mayor invasión peor pronóstico: cuando sólo existe invasión capsular, 14% de los pacientes desarrolla metástasis a distancia; cuando sólo los vasos están invadidos, 27% desarrolla metástasis, cuando hay invasión capsular y vascular, 50%, y cuando los vasos capsulares, los vasos extratiroideos y los tejidos están invadidos, 75% desarrolla metástasis. También hay correlación con el tamaño del tumor; para los tumores de menos de 2 cm, 17% desarrolla metástasis, cuando son de 2 a 4 cm, 32%; de 4 a 6 cm, 29% y cuando el tumor es mayor de 6 cm, el 73% desarrolla metástasis.

Es más común la presentación del cáncer folicular con metástasis distantes respecto al cáncer papilar, cuando esto ocurre, predominan las metástasis óseas.

Por último, es importante señalar, que la recaída del cáncer diferenciado ocurre con más frecuencia en los cinco primeros años, aunque algunas recaídas ocurren aun después de 15 años.

## La Evaluación del Paciente

La forma más común de presentación es mediante un nódulo tiroideo en un paciente por demás asintomático. Operativamente, se define como nódulo tiroideo a una lesión discreta dentro de la tiroides, que es palpable y ultrasonográficamente distinta del tejido tiroideo adyacente, sin embargo, algunas lesiones palpables podrían no corresponder a anomalías radiológicas, en tal caso no se consideran nódulos tiroideos.

El paciente con un nódulo es sometido a una cuidadosa historia clínica enfocada a factores de riesgo, como antecedentes de radiación o historia familiar de tumores tiroideos. La exploración física se enfoca en la evaluación de la tiroides y la búsqueda de ganglios regionales crecidos. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es el mejor medio para la evaluación inicial del nódulo. La sensibilidad, especificidad y seguridad diagnóstica de la BAAF rebasan el 90%.

La BAAF permite clasificar al nódulo como benigno, indeterminado o como francamente maligno. Además, distingue a los tumores quísticos, que suelen ser benignos, pero se debe considerar que en las lesiones asociadas a bocio la sensibilidad es menor por errores de muestreo.

Un quiste recurrente luego de haberse aspirado completamente se recomienda

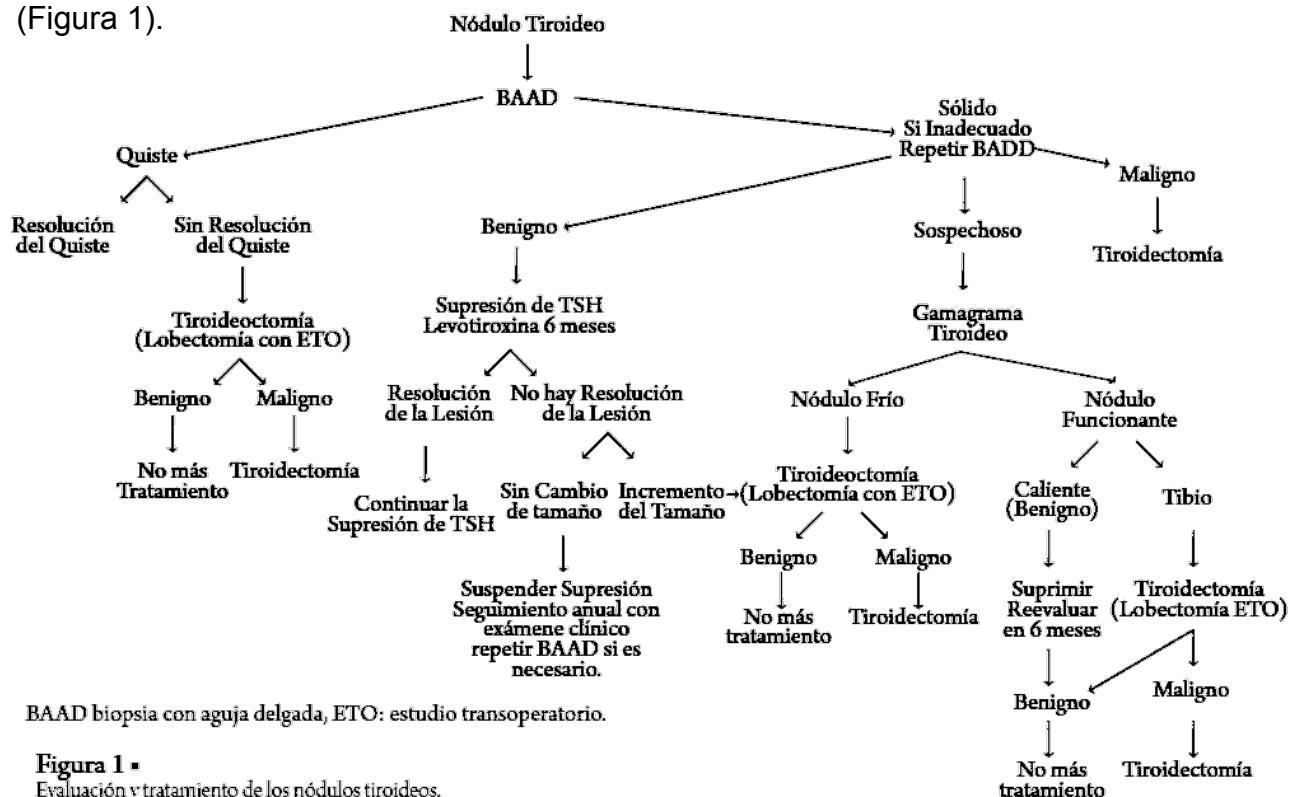
sea sometido a cirugía, ya que el riesgo de malignidad subyacente se incrementa substancialmente. Una lesión solida que persiste luego de la aspiración de un quiste asociado también es sospechosa.

Un diagnostico citológico definido y benigno, como bocio coloide o tiroiditis, permite observar al paciente o tratarlo medicamente, mientras que el reporte de malignidad indica la necesidad de intervención quirúrgica.

Por otra parte, un aspirado indeterminado, debido a la presencia de células foliculares o linfoides, puede significar, entre otras entidades, adenoma o carcinoma folicular en el primer caso, y tiroiditis linfocítica o linfoma en el segundo.

En este caso, el gammagrama tiroideo podría ser útil si demostraran nódulo hipercaptante o caliente, ya que este rara vez es maligno (1 a 3%), pero en la mayoría de las ocasiones se demuestra un nódulo frio cuya probabilidad de malignidad alcanza apenas 10 a 20%. Por ello, el gammagrama ha caído en desuso y el diagnostico definitivo suele establecerse mediante una lobectomía con estudio transoperatorio.

(Figura 1).



Muy importante, como ya señalamos, es la laringoscopia que debe ser practicada en todos los pacientes para evaluar motilidad cordal, ya que aun con parálisis cordal, la

disfonia no siempre es obvia, esto es especialmente importante en pacientes que se someterán a reintervenciones.

La tomografía por computadora (TC) o la imagen de resonancia magnética nuclear (IRM) del cuello y el mediastino superior se indican cuando existen lesiones primarias grandes, cuando la lesión se introduce al estrecho superior del tórax, cuando existen adenopatías palpables voluminosas o se sospecha de invasión local. También se indica para evaluar la resecabilidad de recaídas locales o regionales. La ventaja de la TC respecto a la IRM es su accesibilidad y menor costo<sup>(1)</sup>.

Si los datos clínicos o tomográficos sugieren invasión traqueal, se indica la broncoscopia, pero nuevamente es poco sensible descartando invasión mural traqueal. Importante es señalar que el contraste yodado puede interferir con la efectividad del eventual tratamiento con yodo 131, por lo que se recomienda posponer el tratamiento ablativo hasta 3 meses después del uso de contrastes yodados.

Se ha propuesto usar determinaciones rutinarias de calcitonina en la evaluación de los pacientes con nódulos tiroideos, especialmente si existe antecedente familiar de cáncer tiroideo o una citología sugestiva o compatible con cáncer medular. Los datos sugieren que esta conducta se asocia con diagnóstico temprano de cáncer medular, cirugías completas y mayor supervivencia.

Las pruebas de función tiroidea son poco útiles en el diagnóstico de malignidad, sin embargo una TSH elevada sugiere benignidad. La tiroglobulina preoperatoria es inútil, ya que es insensible e inespecífica de malignidad.

## Sistemas Pronósticos

Existen varios sistemas para predecir el pronóstico, pero el sistema AMES (Cuadro 2) es el más útil porque es fácil de recordar y reproducir. De acuerdo con este sistema, los pacientes en el grupo de bajo riesgo tienen una mortalidad de 2%, mientras que el grupo de alto riesgo tiene una mortalidad de 46%. Por desgracia, estos sistemas son menos útiles guiando el tratamiento.

Otros sistemas pronósticos como AGES, DAMES, MACIS, etc son menos útiles guiando el tratamiento ya que se requiere conocer factores que a menudo solo son definidos después de cirugía y el estudio histopatológico de la pieza operatoria.



**Cuadro 2 •**  
**Clasificación pronóstica AMES de Cady**

**Grupo de bajo riesgo**

- a. Todos los pacientes hombres menores de 41 años y mujeres menores de 51 años, sin metástasis a distancia.**
- b. Los pacientes mayores sin metástasis a distancia y:**
  - 1. - Cáncer intratiroideo, o invasión capsular menor por carcinoma folicular**
  - 2. - Tumor primario menor de 5 cm.**

**Grupo de alto riesgo**

- a. Todos los pacientes con metástasis a distancia.**
- b. Los pacientes mayores con:**
  - 1. Cáncer papilar extratiroideo o invasión capsular mayor por carcinoma folicular**
  - 2. Tumores primarios de 5 cm de diámetro o mayores sin importar la extensión de la enfermedad.**

## Evaluación ante la Sospecha de Cáncer de Tiroides

El estudio inicial más útil en el diagnóstico de los nódulos tiroideos es la biopsia por aspiración con aguja delgada, sin embargo en una proporción variable de pacientes solo se llega a un diagnóstico indeterminado, por lo que otros medios se hacen necesarios para intentar definir la naturaleza de la lesión<sup>(2)</sup>.

En este sentido la glándula tiroides puede ser estudiada con otros trazadores, dentro de los que destacan el talio 201 (201TI), sestamibi o MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo), el tetrafosmin marcado con 99mTc y el DMSA V (ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio valencia V).

Los trazadores más empleados para investigar la existencia de malignidad asociada al bocio nodular son el 201TI y en especial los isonitrilos. Con el MIBI, el resultado más favorable se obtiene en el carcinoma de células de Hürthle, donde se observa marcada actividad inicial que se mantiene en las imágenes tardías, mientras que los tumores

papilares generalmente concentran el trazador en imágenes tempranas, pero no muestran actividad elevada en las imágenes tardías. Asimismo, los nódulos autónomos benignos se comportan en forma similar al tumor de células de Hürthle, pero a diferencia de éste concentran activamente el radioyodo. Un nódulo que no capta MIBI muy rara vez es maligno.

Más del 85% de los carcinomas de tiroides se presentan como un nódulo que es gammagráficamente frío (Tc99m) en la mayoría de los casos, y tibio en la minoría; Un nódulo caliente excepcionalmente es maligno. En sentido opuesto, 10 a 15% de los nódulos fríos pueden ocultar un carcinoma (Cuadro 1). La gammagrafía plana permite diferenciar nódulos de hasta 1 cm de diámetro, en especial si se hallan en la periferia de la glándula. Numerosos especialistas, consideran que el nódulo tibio tiene el mismo significado que el frío.

**Cuadro 1-**

Información proporcionada por técnicas de imagen en la patología tiroidea.

	Con I-131 o Tc-99m	ECO	TC	RM
Nódulo no funcionante	Frío	Sólido*	Sólido	Sólido
Nódulo autónomo	Caliente	Sólido	Sólido	Sólido
Adenoma coloide	Frío*	Sólido	Sólido	Sólido
Quiste	Frío*	Líquido	Líquido	Líquido
Hemorragia	Frío*	Mixto	Líquido-irregular	Líquido-irregular
Tumor maligno	Frío*	Sólido-mixto	Sólido-mixto	Sólido-mixto

En conclusión, el uso de estos radiotrazadores, en forma aislada, o mejor aún, en asociación con indicadores clínicos y otros estudios, como ultrasonograma, puede ser de utilidad ayudando a definir la naturaleza de los nódulos, lo que guía en manejo subsecuente. Son especialmente útiles cuando las condiciones del paciente desaconsejan la cirugía. (Figuras 1-2)

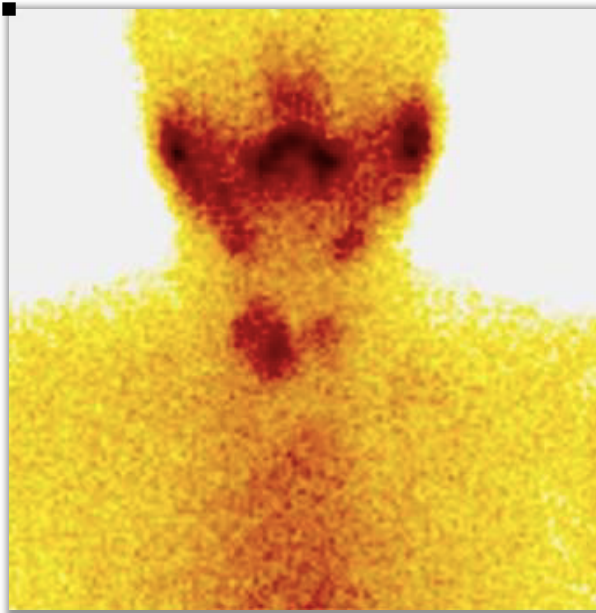


Figura 1

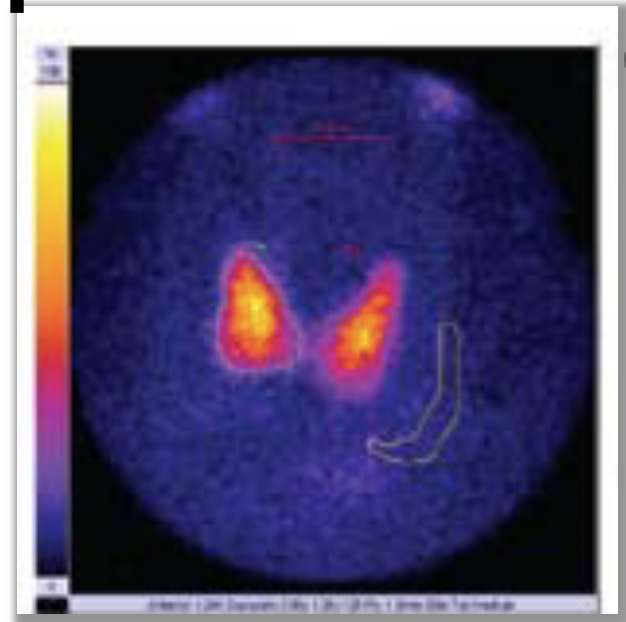


Figura 2

## La Ablación con $I_{131}$

Entre las neoplasias malignas predominan los tumores diferenciados, que incluyen los adenocarcinomas papilares, foliculares y sus variantes histológicas. Una vez que ha sido confirmado el diagnóstico de malignidad el tratamiento se apoya en tres pilares: cirugía, radioyodo y tratamiento supresivo hormonal, que se complementan y han proporcionado excelentes resultados en términos de morbilidad y mortalidad.

Luego de la cirugía, la ablación de los remanentes tiroideos contribuye al control de la enfermedad y también facilita el seguimiento al permitir el uso de la tiroglobulina (y los anticuerpos antitiroglobulina) como marcador tumoral. No existe acuerdo con relación a las indicaciones específicas por grupos de riesgo ni la forma óptima de administrar el yodo 131, pero existe acuerdo en que la dosis debe guardar relación con el volumen estimado de tejido tiroideo remanente, al tiempo que su eficiencia es inversamente proporcional a éste volumen y directamente proporcional a los títulos de TSH:

$$D = (73.8) (E\beta) (T . ef) (A)m/capt$$

Donde: D = Dosis en cGy; 73.8 = Constante multifactorial;  $E\beta$ =Energ.a beta; T. Ef. = Vida media efectiva del  $^{131}I$ ; A = Actividad en mCi; m = masa de tejido tiroideo en gramos; capt = % de captación por tejido tiroideo.

El uso de este esquema permite que el paciente reciba la dosis efectiva para la

ablación, evitando dosis excesivas o sub-óptimas. De este modo, un esquema terapéutico que considere cálculos dosimétricos sería el más conveniente, sin embargo, en muchos casos es imposible obtener datos confiables del volumen del tumor para una determinación dosimétrica satisfactoria, por lo que en la práctica se utilizan esquemas con dosis fijas.

**Dosis fija baja:** Diversos autores han propuesto dosis de 30 mCi; como ventajas, se cita una menor irradiación corporal total y la posibilidad de la administración de forma ambulatoria, sin embargo con más probabilidad el paciente requerir dosis repetidas para lograr la ablación total.

**Dosis fija alta:** Es el esquema más comúnmente adoptado y es el utilizado por nuestro grupo. Tal estrategia ha demostrado alta eficiencia para eliminar tejido tiroideo remanente y minimiza la probabilidad de repetir la administración del radioyodo. Este esquema varía en función de la extensión de las lesiones previa a la cirugía: si se documenta solo tumor en la tiroides y se presume existe remanente solo en lecho tiroideo se recomienda una dosis de 100 a 150 mCi, si existía afectación de los ganglios regionales, la dosis es de 150 a 175 mCi, si se ha documentado enfermedad metastásica en pulmones se usa 175 a 200 mCi, pero si la enfermedad metastásica se ubica en hueso se usa 200 a 350 mCi.

La dosis seleccionada suele administrarse unas 4-6 semanas de la cirugía, cuando ha desaparecido casi en su totalidad T4 y los niveles de TSH se encuentran elevados (>30 mU/l). Regularmente se practica un rastreo corporal post dosis ablativa 3-5 días después de la administración de yodo 131, estudio que resulta muy sensible determinando la extensión del tejido tiroideo residual.

## Control de la Evolución

Después del rastreo post dosis ablativa el paciente se mantiene con T4 a dosis supresivas de TSH. El seguimiento del paciente con cáncer diferenciado se basa en determinaciones de la tiroglobulina sérica y rastreos corporales. El primer rastreo de control se practica habitualmente a los 6 meses desde la administración de la dosis ablativa, con suspensión de la tiroxina durante 4 a 6 semanas. Entonces se realiza la determinación sérica de TSH para garantizar que los valores sean mayores de 30 mU/l y se asocia a la determinación de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina con fines diagnósticos y pronósticos. El rastreo con 131I se realiza 48 horas después

de la administración del material en dosis de 3 a 5 mCi y si la exploración es positiva se administra una nueva dosis ablativa. Si el primer control fue negativo, el segundo se realiza doce meses después bajo las mismas condiciones, mientras que los controles posteriores se realizan cada 12 meses, pero al segundo o tercer año de controles negativos, se continúa con determinaciones seriadas de tiroglobulina y anticuerpos, idealmente sin la supresión de TSH, debido a que la tiroglobulina es un marcador más sensible cuando se hace bajo la estimulación con tirotropina endógena o exógena. Algunos autores sugieren que se deban realizar rastreos anuales con  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI y determinaciones de tiroglobulina y antitiroglobulina hasta el quinto año, pero recientemente se ha propuesto el uso de PET con éste mismo fin<sup>(3)</sup>.

Eventualmente se documenta elevaciones de tiroglobulina y el rastreo ubica el sitio de enfermedad recurrente o metastásica, sin embargo solo un 67% de los pacientes con enfermedad metastásica captan yodo. En consecuencia, existe controversia con relación al manejo de estos pacientes. Se ha observado que la evolución temporal de los anticuerpos antitiroglobulina también pueden servir como marcadores de la evolución. Los niveles persistentemente altos indican persistencia de la enfermedad, mientras que los niveles que caen demuestran respuesta.

La posibilidad más importante de resultado discordante es la tiroglobulina alta y rastreo negativo, para el cual se han propuesto múltiples explicaciones, entre la que destaca, por su mayor probabilidad, la pérdida de capacidad para captar yodo. Existe acuerdo, en que se debe proceder a realizar estudios identificadores, para ello se ha propuesto el uso selectivo de USG de cuello, TAC o PET TAC. También se ha propuesto el uso de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (9) con el fin de ubicar la enfermedad no yodocaptante y eventualmente someter a cirugía, si se documenta enfermedad localizada y resecable.

Importante es que aún con estudios localizadores negativos, en una proporción significativa de pacientes sometidos a reexploración del cuello se documenta enfermedad residual o recurrente en el lecho tiroideo o ganglios, por lo que se ha propuesto la reexploración quirúrgica del cuello, esto parece especialmente plausible cuando el paciente ha sido sometido a una cirugía limitada sin disección del cuello.

Una alternativa en el caso de estudios localizadores negativos es el tratamiento empírico con  $^{131}\text{I}$ . La conducta de varios autores en esta situación es tratar con dosis

alta de  $^{131}\text{I}$ , ya que han demostrado la reducción de los niveles de tiroglobulina después de la dosis terapéutica, lo que podría traducirse en algún beneficio al paciente. Esta conducta parece más lógica en aquellos pacientes sometidos a cirugía radical, incluyendo disección bilateral del cuello.

**Efectos adversos inmediatos:** La terapia con radioyodo es muy bien tolerada por la mayoría de los pacientes, aunque eventualmente hay sensación de náusea, aumento de volumen y dolor por reacción inflamatoria de las glándulas salivales, especialmente de las glándulas parótidas. Cuando existe importante cantidad de tejido tiroideo cervical o metástasis pulmonares, la reacción inflamatoria puede ocasionar insuficiencia respiratoria, pero el uso de esteroides disminuye dicha respuesta. Otra situación clínica es el desencadenamiento de tormenta tiroidea cuando las metástasis, especialmente óseas, son muy voluminosas y presentan elevada captación del yodo.

**Efectos tardíos:** Son poco frecuentes y se han descrito fibrosis pulmonar como consecuencia de metástasis pulmonares extensas y depresión medular después de una dosis acumulada elevada. El cáncer tiroideo con frecuencia ocurre en mujeres en edad fértil, por esta razón existe preocupación con relación a efectos sobre la fertilidad o efectos genéticos en la descendencia, sin embargo no existe evidencia firme que apoye esta presunción. (Figura 3)

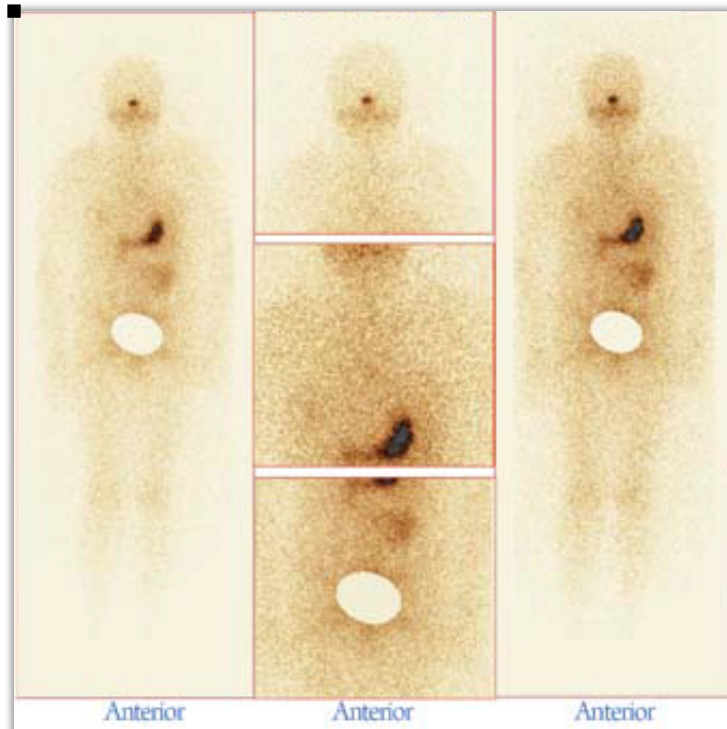


Figura 3

## Cuidados en Relación a los Medios de Contraste Yodado

Es necesario saber que los medios de contraste yodados, utilizados en ciertos estudios de imagen, no deben administrarse a pacientes con hipertiroidismo manifiesto, ya que existe riesgo de inducir tirotoxicosis. Específicamente, están en riesgo los pacientes con bocio multinodular y autonomía tiroidea, especialmente en edades avanzadas o habitantes de áreas con deficiencia dietética de yodo. En caso de administración ineludible se recomienda que los pacientes en riesgo sean controlados por un endocrinólogo, o en su defecto que pacientes seleccionados de alto riesgo, se les administre tratamiento profiláctico por un endocrinólogo, principalmente en las áreas con deficiencia de yodo. El contraste colangiográfico I.V. no debe administrarse a pacientes de riesgo por la misma razón.

**Tratamiento con yodo radiactivo:** También importante es que los pacientes que van a tratarse con yodo radiactivo no deben haber recibido contraste yodado al menos 2 meses antes del tratamiento debido a que compiten en la captación con el yodo radiactivo, lo que disminuye su eficacia en forma significativa.

**Imagen gammagráfica de tiroides:** Por razones análogas, la imagen gammagráfica del tiroides debe evitarse hasta 2 meses después de la inyección de un contraste yodado.

## Uso de TSHrh

La tirotropina humana recombinante ( rhTSH ) basada en protocolo es un desarrollo reciente prometedor en el tratamiento de el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) . Se ha utilizado en el estudio diagnóstico y la terapia con yodo radioactivo con ablación de residuos carcinoma de tiroides cuello, pero no se dispone de datos relativamente nuevos sobre su uso en pacientes con cáncer de tiroides con metástasis a los pulmones o huesos o ambas cosas<sup>(4)</sup>. En pacientes con CDT en seguimiento posttiroidectomía , se cree que los valores de TSH > 30 mU / L es optimizada la captura de yodo radiactivo y la retención y , por tanto, es mas eficaz.

El tratamiento con yodo radiactivo para el cáncer de la glándula tiroides requiere la interrupción temporal de la terapia de reemplazo hormonal [retirada de levotiroxina (LT4)] durante 4-6 semanas para que la TSH sérica se eleve. Sin embargo, generalmente provoca hipotiroidismo clínico que se asocia con la incomodidad física y

emocional y disfunción cognitiva. Los síntomas de hipotiroidismo pueden ser a veces severa y puede resultar en un daño substancial en el paciente y su calidad de vida y la capacidad de trabajar. Además, cuando se inicia el tratamiento puede tomar semanas para que la TSH del paciente pueda volver a los niveles supresores y esto prolonga el impacto de hipotiroidismo en la calidad de vida del paciente. El hipotiroidismo clínico es especialmente mal tolerado por los ancianos y pacientes con enfermedades concomitantes graves, a los que se puede suponer un importante riesgo para la salud. Para superar estos problemas, sustituyendo triyodotironina (LT3) por LT4 se ha usado por 3 semanas y suspendido después durante 2 semanas. Este procedimiento reduce, pero no evita signos y síntomas de hipotiroidismo. La tirotrópina (TSH), un estimulador específico y potente de la tiroides, es esencial para su función normal de así como de promover la absorción de yoduro, la síntesis de tiroglobulina (TG), y el crecimiento celular. Los carcinomas de tiroides papilar y folicular y sus metástasis retienen algunas de las características del tejido tiroideo normal incluyendo la absorción de yodo y la síntesis de TG en la estimulación de la TSH. Estas propiedades son adecuadas para el seguimiento posquirúrgico y para el tratamiento de la enfermedad persistente y recurrente. Como alternativa a THW (suspensión LT4), TSH exógeno se puede utilizar para elevar los niveles séricos de TSH. TSHrh fue aprobado por los EE.UU (FDA) en diciembre de 2007. La práctica ha ganado popularidad en la última década a través del mundo, incluyendo la India, donde está siendo utilizado en una rutina base tanto para fines diagnósticos y terapéuticos. En el pasado la administración exógena de TSH bovina se utilizó para estimular la captación de yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides sin la necesidad de la retirada de la hormona tiroidea. TSH bovina fue utilizado por primera vez para los pacientes con cáncer de tiroides hace cinco décadas; sin embargo, la TSH bovina fue menos eficaz que TSH endógeno, ya que se asoció con menos reacciones adversas, incluyendo la urticaria y shock anafiláctico, y anticuerpos antiTSH inducidos.

El uso de rhTSH evita las consecuencias de THW prolongada incluyendo los signos y síntomas de hipotiroidismo y las consecuencias del hipotiroidismo en el cuerpo órganos. Varios resultados indican claramente que combina rhTSH con la terapia 131I destruye con éxito tejido tiroideo remanente sin la necesidad de interrumpir las hormonas tiroideas, por lo tanto reducción de los efectos secundarios desagradables asociados generalmente con THW<sup>(5)</sup>.



El protocolo de terapia  $^{131}\text{I}$  rhTSH administrado se ha propuesto ser una alternativa prometedora para el protocolo THW en la preparación del tratamiento con yodo radioactivo de los pacientes con CDT , tanto para la ablación con yodo radioactivo , así como el carcinoma de tiroides con metastasis a distancia. Varios estudios han encontrado que el uso de rhTSH es seguro, bien tolerado , y se asocia con efectos secundarios mínimos. También se asocia con una mejor calidad de vida de pacientes sometidos a tratamiento con yodo radioactivo , como el paciente recibe tratamiento con yodo radioactivo en condiciones eutiroideos en el protocolo de rhTSH y por lo tanto no experimentan el hipotiroidismo síntomas asociados con THW. Nuestro presente estudio tuvo como objetivo estudiar la viabilidad , la eficacia , la radiación lesional dosis absorbida recibida , la estancia hospitalaria , calidad de vida , y perfil de seguridad del protocolo de terapia  $^{131}\text{I}$  rhTSH cebado en comparación con el protocolo de THW en pacientes con DTC, un grupo relativamente examinado con menos frecuencia con el protocolo de rhTSH.

## Uso de TSHrh para Detección de Tejido Residual y Metastasis

En el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con CDT  $^{131}\text{I}$  tiene el papel principal en la identificación de la enfermedad metastásica. Sin embargo, para procedimientos diagnósticos y terapéuticos , ninguna tiroides o las células cancerosas de la tiroides deben ser estimulados por un alto nivel hormonal ( TSH) . Hay dos maneras para que una estimulación de tejido tiroideo TSH por :

- Estimulación endógena por la retirada de las hormonas tiroideas ( THW ) de al menos 4 semanas , 8 semanas alternativa retirada de hormonas de la tiroides con la sustitución de liotironina y discontinuar por dos semanas.
- Estimulación exógena usando hormona estimulante de tiroides humana recombinante ( TSH recombinante , tireotropina alfaThyreogen® , Genzyme Corporation , Cambridge , MA , EE.UU. ).

Muchas publicaciones han descrito una disminución significativa en el la calidad de vida de los pacientes preparados por THW. Los efectos secundarios de hipotiroidismo puede reducirse usando sustitución liotironina y sólo dos semanas de suspensión de hormona tiroidea. Sin embargo, Incluso con este protocolo pacientes han descrito una reducción significativa en el funcionamiento físico, la vitalidad, la salud mental y

emocional la estabilidad. Los principales síntomas son aumento de nivel de fatiga, aumento de la apatita, problemas de estreñimiento y habilidades motoras. La prevalencia de síntomas del hipotiroidismo eran 61% para los movimientos lentos, el 61% de aumento de peso, 61% para las pieles frías, el 56% de parestesia, y el 56% para la congelación, respectivamente. El hipotiroidismo a corto plazo también puede inducir empeoramiento cardiovascular de enfermedad previa, especialmente en personas de edad avanzada; a menudo hay un trastorno de perfil de lípidos. También puede haber una exacerbación de enfermedad neuropsiquiátrica. Por el contrario, los pacientes con estimulación rhTSH tienen una significativa disminución de tasas de efectos secundarios<sup>(6)</sup>.

Todos los pacientes tenían previamente al menos un tratamiento I131. La actividad media de I131 administrada no fue significativamente diferente. Los de actividad terapéutica acumulativa utilizada en los dos grupos varió de 9.4 GBq a 64,6 GBq inTHW y de 12,7 GBq a 62,6 GBq en el grupo rhTSH (figura 4). En el grupo de rhTSH 6 pacientes tenían anteriores terapias I131 con la preparación THW , todos los cuales tenían hallazgos anormales en su PEP lleva a cabo como parte de este estudio y en el anterior utilizando PEP THW preparación . El número total de terapias I131 van desde 2 a 10 en THW y de 2 a 12 en el grupo rhTSH . Todo lo que sugiere la gammagrafía positiva las metástasis de presencia fue confirmado por un tiroglobulina estimulada anormalmente elevados y el seguimiento clínico<sup>(7)</sup>. En los pacientes con resultados negativos en la exploración de todo el cuerpo se encontraron que no hay lesiones encontradas en cualquier posterior período de dos años.

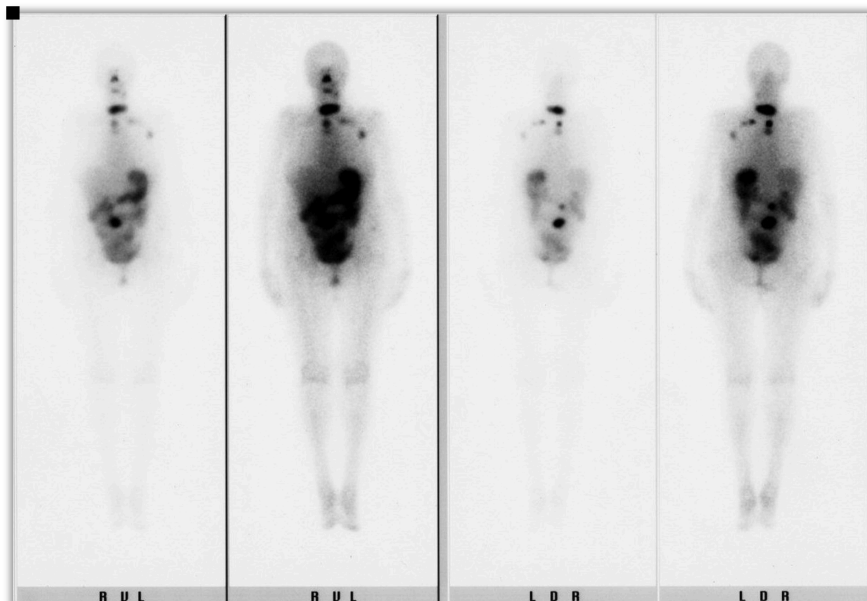


Figura 4.

## Medición de Tiroglobulina para Seguimiento

La tiroglobulina se conoce como un marcador exacto y suficiente para las metástasis o recidiva de CDT. Sin embargo, la tiroglobulina actúa también como un potente supresor de genes de tiroides específica, incluyendo NIS los niveles de mRNA y la absorción de yoduro posterior actividad. Ese sería también una explicación de los casos individuales de RCT con I<sup>131</sup> negativo y alto nivel de tiroglobulina.

La tiroglobulina sérica es la bioquímica primaria tumor, marcador usado para monitorear el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Un aumento global de la prevalencia de CDT está aumentando el número de tiroidectomizados de los pacientes que necesitan seguimiento de toda la vida de las enfermedades persistentes o recurrentes, típicamente en relación con mediciones ( 6-12 meses ) de suero periódicas de tiroglobulina aumentados formación de imágenes , según sea apropiado para el riesgo de recurrencia<sup>(8)</sup>.

### *Condiciones para el uso como marcador tumoral*

La evaluación de la tiroglobulina sérica proporciona un medio valioso clínicamente ya que determina la presencia de células foliculares de tiroides o células malignas derivadas. La posibilidad de usarlo para discernir la presencia de cáncer de tiroides requiere condiciones previas de una tiroidectomía quirúrgica y la ablación con yodo radiactivo de cualquier resto tiroideos normales . La administración de suficiente I- 131 para dar como resultado una dosis de al menos 300 Gy al remanente es necesaria para garantizar que cualquiera de los valores de tiroglobulina medibles representan residual maligno.

La activación de los receptores de tirotropina sobre células que se transforman de células foliculares de tiroides estimula la producción de tiroglobulina y causas que los índices de tiroglobulina aumenten. En presencia de tejido tiroideo residual, la elevación de tirotropina que es causada por la suspensión de la hormona pueden aumentar los niveles de tiroglobulina 5 a 10 veces más que los niveles que se miden cuando la tirotropina es suprimida por la hormona tiroidea.

Los valores de tirotrópina son el umbral que se utiliza para evaluar los niveles de tiroglobulina convencionalmente ha sido 30 mU/L; sin embargo, esto se basa libremente en estudios de la absorción de radio yodo y la respuesta tiroglobulina<sup>(9)</sup>. Claramente, los niveles que son mayores que los del umbral causaran elevaciones de los niveles de tiroglobulina adicionales. La experiencia reciente con las inyecciones de TSH humana recombinante en pacientes que se mantuvieron en tratamiento con hormonas tiroideas sugiere que la tiroglobulina y sus niveles son estimulados en una manera similar, aunque la elevación es de duración más corta que en pacientes con hipotiroidismo después de la hormona tiroidea suspendida. Aunque insensible, mientras que la evaluación de la tiroglobulina tirotrópina se suprime con la terapia de hormona tiroidea es específico para delinear la presencia de carcinoma de tiroides, incluso en ausencia de cualquier otra prueba de tumor<sup>(10)</sup>.

No hay ningún valor en el uso de la estratificación de riesgo para decidir cuándo medir los niveles de tiroglobulina estimulada por tirotrópina; en un estudio, el 22% de pacientes "bajo riesgo" que tenían niveles indetectables de tiroglobulina de la hormona tiroidea tenían niveles elevados de tiroglobulina cuando era aumentada por la suspensión e hipotiroidismo.

### *Tiroglobulina sérica medible con <sup>131</sup>I-exploraciones de cuerpo entero negativos.*

En un paciente que en tratamiento de cáncer de tiroides con tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo, cualquier tiroglobulina sérica claramente medible constituye una prueba suficiente para demostrar la persistencia del carcinoma de tiroides. Esto es axiomático y valida medidas de diagnóstico y tratamiento, independientemente de cualquier resultado negativo de diagnóstico adicionales<sup>(11)</sup>.

La situación más común surge en el contexto de un seguimiento negativo de <sup>131</sup>I de diagnóstico de rastreo de cuerpo entero, sin captación no fisiológica, y un nivel de tiroglobulina en suero que es mayor que el ensayo estándar negativo (En ausencia de autoanticuerpos de interferencia).

La frecuencia de esta situación depende de la sensibilidad de la técnica de exploración, la adecuación de la preparación con una dieta baja en yodo y la prevención de la contaminación de yodo que se estable a partir de los estudios de contraste radiológicos.

Un enfoque clínico razonable para esta situación es administrar una dosis terapéutica de I-131 y evaluar la exploración después de la terapia (2-10 días después) y las mediciones de tiroglobulina posteriores para identificar los sitios de tumor o para efectuar el tratamiento de la enfermedad según lo documentado por la disminución los niveles de la tiroglobulina.

### *Tiroglobulina sérica indetectable en presencia de rastreo corporal total positivo I-131*

Hay diferentes funciones que son responsables de concentración de yoduro, de captación de yodo radioactivo en las exploraciones nucleares y la producción de tiroglobulina independientes entre sí.

Así como los carcinomas de tiroides pueden expresar tiroglobulina en ausencia de la captación de yodo radiactivo, pueden concentrarse yodo radioactivo en la ausencia de producción de tiroglobulina. Alternativamente, carcinomas tiroideos diferenciados pueden producir tiroglobulina, pero no secretar la proteína en el suero<sup>(12)</sup>.

La pérdida de expresión de tiroglobulina por los carcinomas de tiroides pueden ser correlacionados con la mutación del oncogen N-ras.

Aunque hay un aumento de la probabilidad de la pérdida coincidente de transporte de yodo, hay ejemplos suficientes de pacientes que tenían intacto el transporte de yodo y ninguna expresión de tiroglobulina, ya que impiden el uso exclusivo de la tiroglobulina sérica en la evaluación de los pacientes que tienen cancer de tiroides<sup>(13)</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el manejo del cáncer diferenciado el estándar para obtener niveles elevados de TSH es inducir hipotiroidismo, pero esta causa debilitación física y/o cognoscitiva, alteraciones psicológicas negativas, y la interrupción de la vida laboral, familiar y social del paciente. Además, la concentración de TSH puede seguir siendo alta durante mucho tiempo, y puede inducir crecimiento del tejido metastásico y producir complicaciones cardíacas y renales.

¿La dosis de radioterapia será menor en pacientes bajo tratamiento con TSHrh a la reportada en la literatura?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Reportar la dosis total de radiación recibida en los pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total, quienes han recibido TSHrh.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✓ Reportar pacientes bajo uso de TSHrh número de sesiones de radioterapia así como dosis ablativa inicial y dosis acumulada.
- ✓ Reportar mejora en la calidad de vida en pacientes con dosis ablativa inicial.
- ✓ Reportar necesidad de incapacidad y días otorgados.

## Metodología

Se realizaron mediciones de hormonas tiroideas previo a la realización de la cirugía bajo condiciones consideradas estándar, tomando en cuenta las comorbilidades endocrinas y no endocrinas de los pacientes así como su función renal además de todos los factores externos que influyen en el nivel hormonal así como la captación de yodo, identificando estudios radiológicos contrastados, uso de fármacos bloqueadores de hormonas así como dieta tres semanas previas a la toma de muestras.

Se incluyeron 111 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales fueron los siguientes:

- Expedientes bien conformados según la norma oficial mexicana 004
- Uso de TSHrh
- Medición inicial y semestral de las variables cuantitativas propuestas
- Reporte de BAAF y reporte definitivo pos tiroidectomía
- Registro de incapacidad con días otorgados en cada una de ellas

Se excluyeron 63 expedientes, de los cuales 39 de ellos no contaban con la medición de hormonas tiroideas a los seis meses, 12 de ellos no se encontraba el expediente conformado de acuerdo a la norma, 9 de estos tenían diagnóstico de enfermedades endocrinas previas y finalmente 3 de ellos presentaron variables histológicas reportadas por definitivo que no son compatibles con el estudio.

De los expedientes incluidos se identificaron los estudios, se realizaron pruebas estadísticas de normalidad, se realizaron medidas estadísticas de dispersión y distribución normal con una  $p < 0.05$  y con un IC de 95%.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Edad</b>	Determinar el grupo etario con la mayor incidencia, así como su promedio de presentación	Cuantitativa	Continua
<b>Sexo</b>	Determinar hacia que género se presenta mayor incidencia de casos, así como evolución relacionada al género.	Cualitativa	Nominal
<b>Religión</b>	Determinar creencias religiosas y pertenencia a grupo religioso reconocido	Cualitativa	Nominal
<b>Estado civil</b>	Determinar estado civil	Cualitativa	Nominal
<b>Farmacoterapia</b>	Determinar si existe alteración en pacientes con uso crónico de fármacos	Cualitativa	Ordinal
<b>Comorbilidades no endocrinas</b>	Determinar en qué pacientes se presenta alteración de los resultados, además de identificar relación con otras patologías no endocrinas	Cualitativa	Nominal

<b>Hemoglobina</b>	Determinar el las cifras de hemoglobina en los pacientes con CDT.	Cuantitativa	Continua
<b>Leucocitos</b>	Determinar cifras de leucocitos en sangre en pacientes con CDT.	Cuantitativa	Continua
<b>Glucosa</b>	Determinación de glucosa en pacientes con CDT.	Cuantitativa	Continua
<b>Creatinina</b>	Determinación de creatinina en pacientes sujetos a estudio.	Cuantitativa	Continua
<b>T3</b>	Determinación de T3 en los sujetos de estudio	Cuantitativa	Continua
<b>T4</b>	Determinación de T4 en los sujetos de estudio	Cuantitativa	Continua
<b>TSH inicial</b>	Determinación en UI/ml de niveles de hormona estimulante de tiroides deberá ser mayor de 30ng/ml	Cuantitativa	Continua
<b>TG inicial</b>	Determinación en UI/mL de la concentración de tiroglobulina. No deberá ser mayor a 2ng/ml	Cuantitativa	Continua
<b>TSH a los 6 meses</b>	Determinación en UI/ml de niveles de hormona estimulante de tiroides deberá ser mayor de 30ng/ml	Cuantitativa	Continua
<b>TG a los 6 meses</b>	Determinación en UI/mL de la concentración de tiroglobulina. No deberá ser mayor a 2ng/ml	Cuantitativa	Continua
<b>Recidiva</b>	Determinación por RCT de presencia de tejido hipercaptante	Cualitativa	Nominal



<b>Calidad de Vida</b>	Determinación de limitaciones en actividades cotidianas en últimos 6 meses	Cualitativa	Ordinal
<b>Dosis de TSH ablativa inicial</b>	Determinar dosis ablativa inicial, deberá ser menor a la reportada en la literatura.	Cuantitativa	Ordinal
<b>Dosis acumulada de radiación</b>	Determinar dosis ablativa inicial, deberá ser menor a la reportada en la literatura.	Cuantitativa	Ordinal

## CONSIDERACIONES ETICAS

Se realiza dicho estudio cumpliendo con la normatividad siguientes, así como fuera de fines de lucro, respetando la autonomía y la confidencialidad de los datos proporcionados por el expediente clínico, así como por el paciente.

- INAI
- Ley General de Salud de Riesgo.
- Beneficencia: Determinar si el uso de TSHrh puede modificar los gastos intrahospitalarios, mejorar la respuesta al tratamiento así como el periodo libre de enfermedad.
- Justicia: Se incluirán en el estudio todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión sin importar raza, sexo, edad, religión.
- No maleficencia: Se pretende determinar el grado de beneficio para cada paciente.

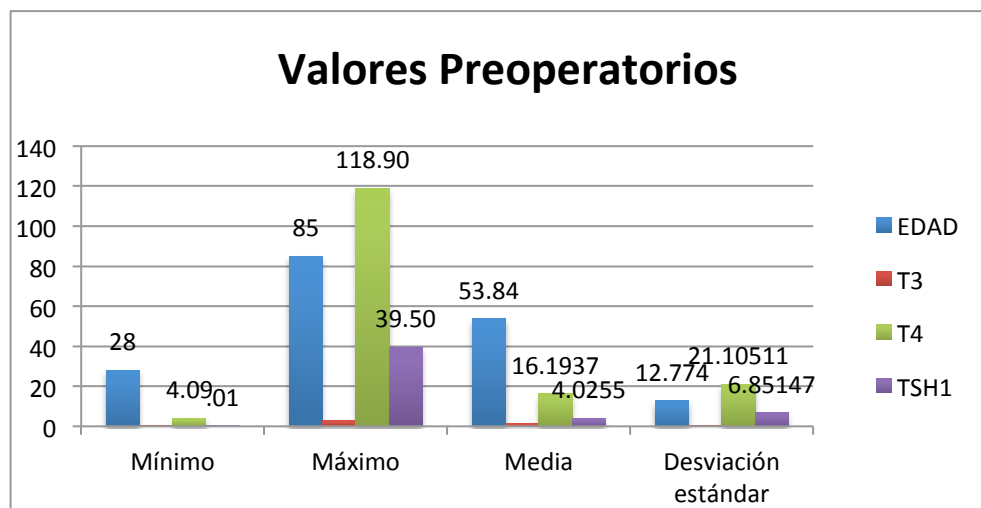
Se pretende realizar dicho estudio para la protocolización del uso de la TSHrh para el manejo de los pacientes con CDT a nivel institucional lo cual reflejara una mejora significativa para los pacientes así como de las instituciones al reducir costos de manejo e incapacidad.

Así mismo se publicaran resultados con fines académicos para obtener el grado académico de Cirujano General.

No se incluye a la industria farmacéutica en dicho estudio en recursos materiales o de difusión ya que el estudio está dirigido a determinar el beneficio a paciente e instituciones de salud, en materia económica y en calidad de vida.

## RESULTADOS

Se encontraron resultados que reportan datos similares a los mencionados en la literatura, identificando las variables descritas con un comportamiento similar a lo descrito. Se muestra la distribución de las variables iniciales medidas en un tiempo preoperatorio para determinar el estado funcional de la tiroides y descartar patología endocrina previa, se realizó medición de T3, T4, TSH, así mismo se tomó en cuenta la edad para poder determinar máximos, mínimos y medias. Se reportaron los siguientes resultados agrupados en el *grafico1*.



*Grafico1. Se muestra la tendencia de las variables medidas en el preoperatorio mostrando que en algunos pacientes hubo alteración endocrina sin repercusión clínica detectable.*

Se tomaron las medias de edad, así como los promedios, y se reportó una distribución de la edad compatible con lo descrito en la literatura, tomando como promedio 53.8 años y 52.3 años como media, se realizó una gráfica de dispersión para demostrar la distribución de las edades. *Grafica 2*.

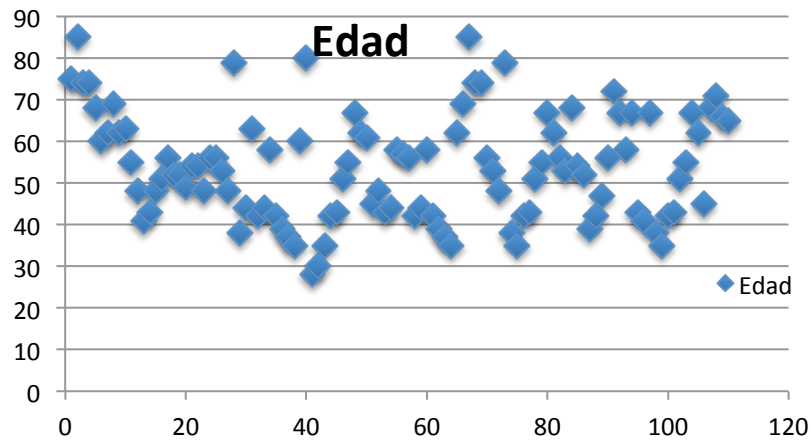


Grafico 2. Se evidencia una distribucion acorde a la literatura con una rango de edad situado entre 45 y 65 años.

Ademas se realizaron pruebas de funcion tiroidea basales, para determinar estado previo a la cirugia asi como para determinar comportamiento bioquimico post tratamiento quirurgico y ablativo, con el fin de demostrar la adecuada evolucion y determinar el beneficio de la utilizacion de TSHrh, obtuvimos valores dentro de limites normales con un promedio de T3 de 1.4, media de 1.3, T4 promedio de 16.1, media de 11.6, TSH promedio de 4.0 y media de 1.3. Determinando que se encuentran en limites normales, como se demuestra en el Grafico 3.

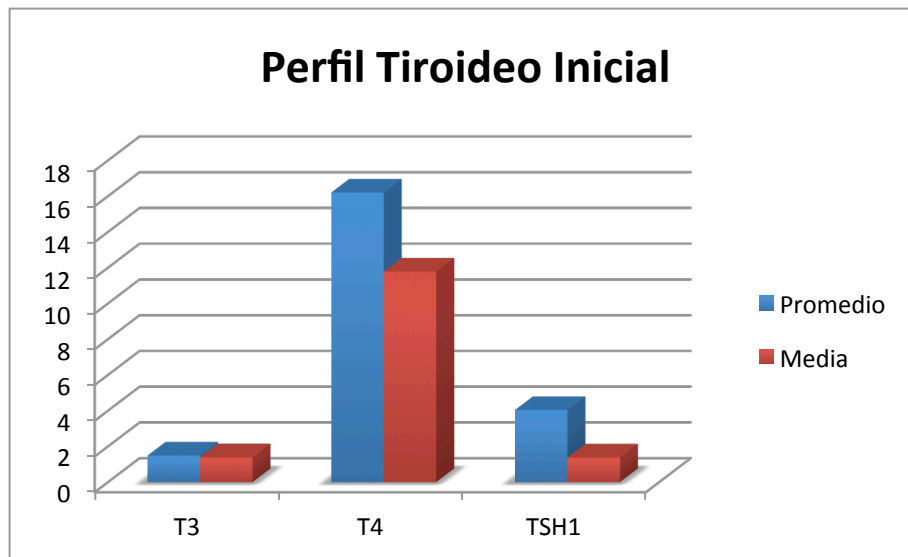
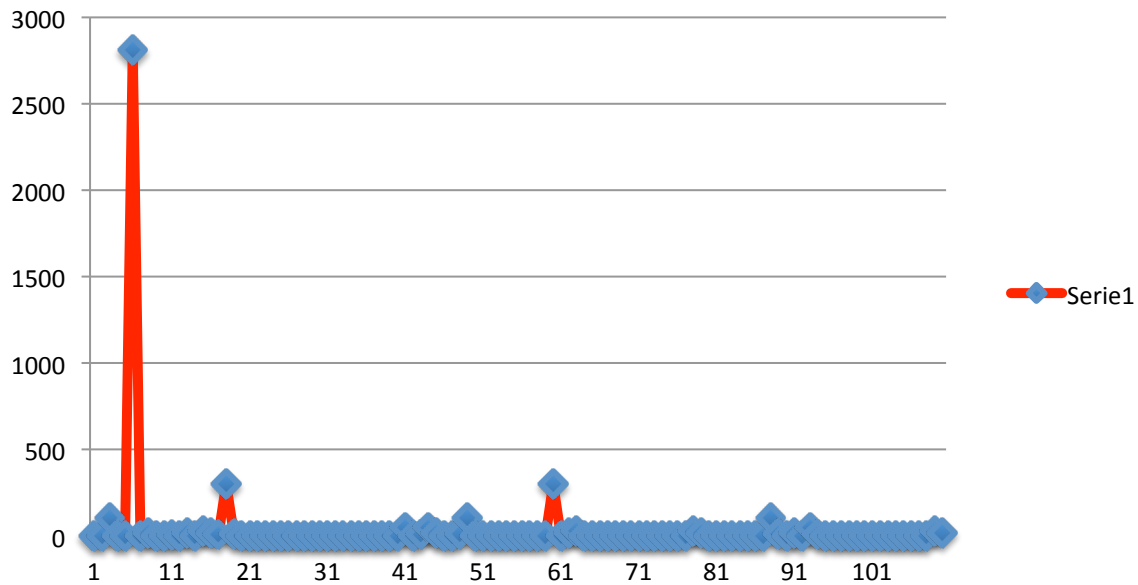


Grafico 3. Muestra los valores normales de TSH, T3 y T4, en los pacientes que fueron seleccionados para tratamiento quirúrgico. Se reportaron niveles normales

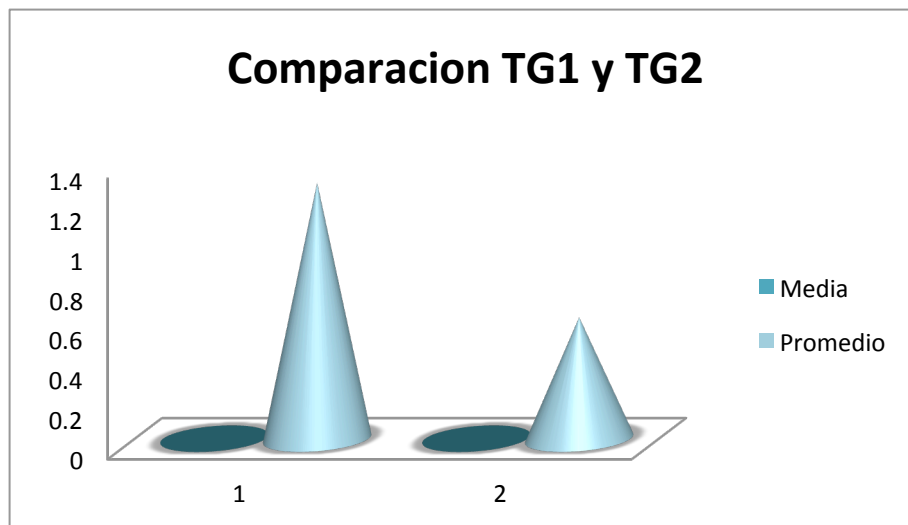
Se realizo cuantificacion de Tg posterior a tratamiento quirurgico y dosis ablativa de  $I^{131}$ , en los pacientes seleccionados para el estudio, en donde se reporta una distribucion general en valores normales, con excepcion de dos picos presentes en la grafica, de pacientes que han presentado elevacion de tiroglobulina con tejido residual en cuello, en los cuales se administraron dosis subsecuentes para eliminacion de tejido residual. *Grafico 4.*

### Tg Inicial PQ



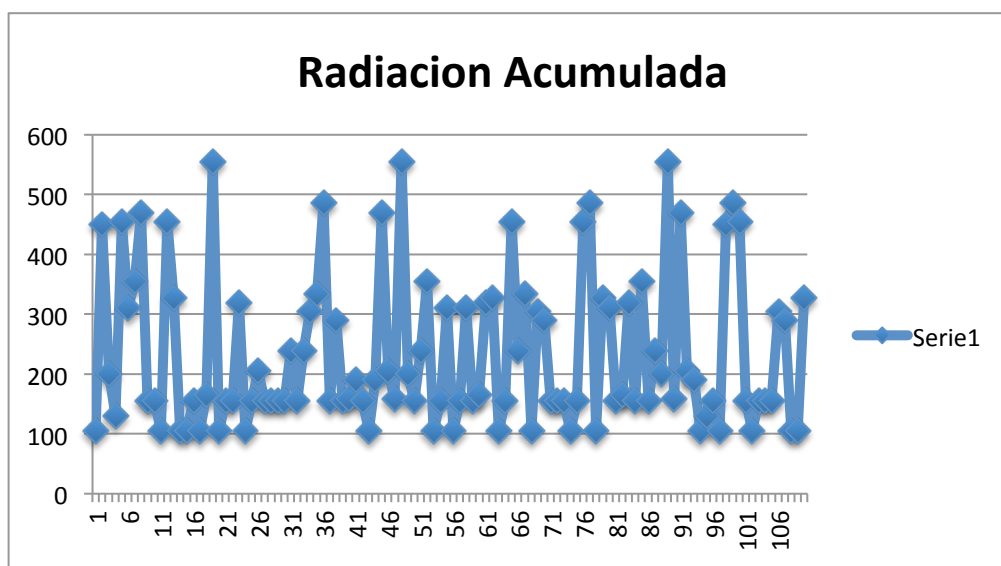
*Grafico 4. Nos muestra los valores de Tiroglobulina posteriores a dosis ablativa de  $I^{131}$ . Se encontraron 4 picos de 106, 2811, 300 y 47 en pacientes que tuvieron tejido residual o captante en cuello.*

Se realizo comparaci3n entre los niveles posteriores a dosis ablativa inicial y niveles posteriores a captaci3n negativa, con dosis subsecuentes de  $I^{131}$ . *Grafico 5.*



*Grafico 5. Muestra niveles elevados de TG en dosis ablativa inicial con niveles normales para pacientes que recibieron dosis subsecuentes.*

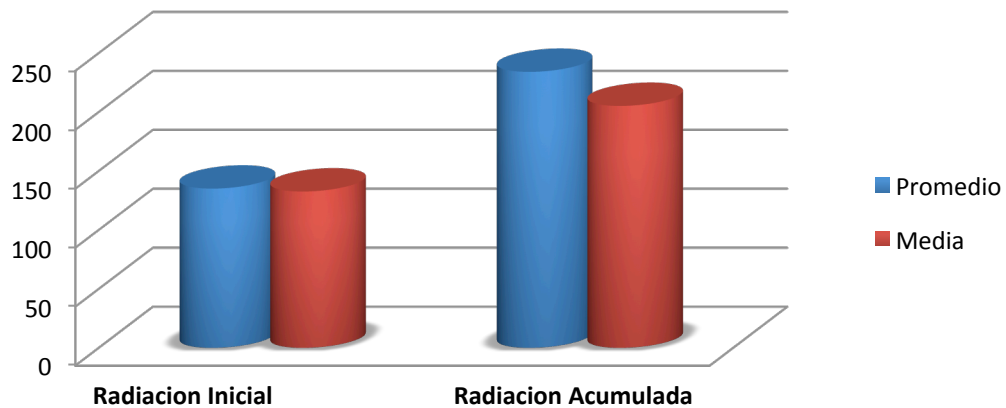
Se tomaron en cuenta los valores de radiación administrada para una dosis ablativa inicial así como rastreo post tratamiento, la cual en promedio fue de 150 mCi de I131, con posterior medición de las dosis subsecuentes para cuantificar la dosis acumulada total, tomando en cuenta que el ultimo rastreo corporal total realizado no mostro captación alguna. *Grafico 6.*



*Grafico 6. Muestra la dispersion de las dosis de radiacion administrados en los pacientes seleccionado, uestra una dosis minima de 100 mCi y un maximo de 550 mCi.*

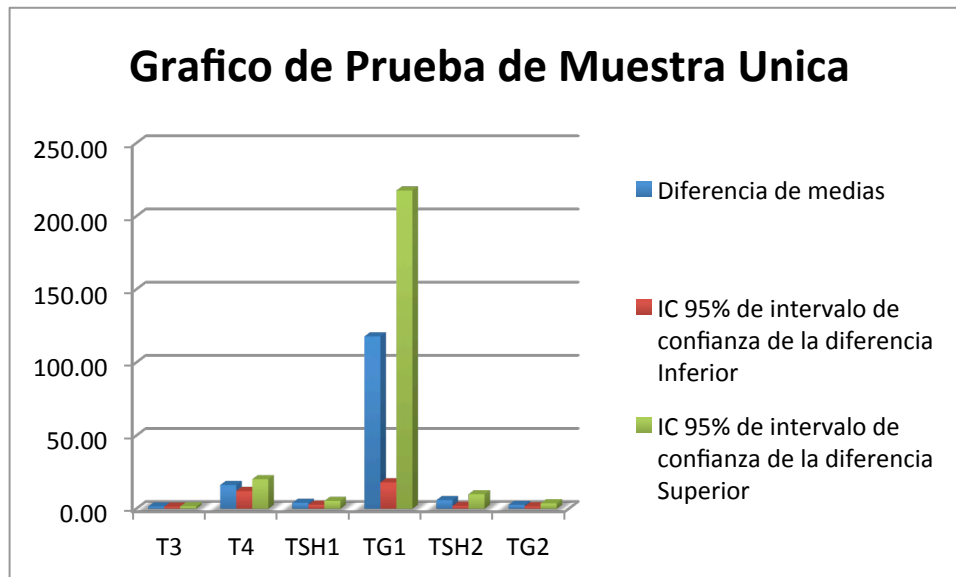
Los valores de radiación inicial y dosis acumulada demuestran que las dosis administradas en los pacientes fueron menores a 600mCi con un promedio de dosis inicial de 135 mCi y una media de 132 mCi que fueron administrados a pacientes en quienes se utilizo TSHrh. Asi mismo se reporta una dosis acumulada que demuestra una menor cantidad de I131 administrado para lograr la ablación del tejido, encontrando un valor promedio de 234 mCi y una media de 205 mCi. *Grafico 7.*

### Promedio y Media de Radiacion



*Grafico 7. Demuestra la dosis inicial en promedio y media, los cuales son menores de 150 mCi, asi mismo de la dosis acumulada las cuales son menores de 250 mCi.*

Asi mismo se realizo prueba F Snedecor para muestra única arrojando resultados que demuestran lo descrito en la literatura mundial con respecto a los valores obtenidos tomando en cuenta la diferencia de medias para cada intervalo de confianza (inferior y superior), se muestran los siguientes resultados. *Grafico 8.*



*Grafico 8. Se muestran los valores obtenidos al realizar pruebas para medida única con clara diferencia el resultado de la TG1, lo que demuestra la presencia de tejido tiroideo pos quirúrgico con clara necesidad de tratamiento ablativo. Así mismo una marcada disminución post tratamiento con  $I^{131}$ .*

Se realizo así mismo regresión lineal demostrando la relación entre la estimulación con TSHrh, demostrada por la variación en los niveles de TSH2 medidos en el posoperatorio y la respuesta obtenida reflejada en la TG1 y su seguimiento posterior (6 meses) en los niveles obtenidos de TG2. *Tabla 1.*

ANOVA					
Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	9108.465	4	2277.116	4.161	.004 <sup>c</sup>
Residuo	57466.308	105	547.298		
Total	66574.773	109			

*Tabla 1.*

Se realizo así mismo la regresión tomando como variable dependiente la TG2 y como criterio de inclusión la radiación acumulada menor a 600 mCi. Se obtuvieron los siguientes resultado al realizar los cálculos. *Tabla 2.*

Coeficientes					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Sig.
	B	Error estándar	Beta	t	
1 (Constante)	5.383	1.729		3.114	.002
T3	-1.604	1.058	-.156	-1.516	.133
T4	-.034	.025	-.132	-1.385	.169
TG1	.001	.001	.098	.999	.320
TSH2	.010	.025	.039	.399	.691

Tabla 2.

## DISCUSION

Aunque el CDT es una de las patologías que tiene a presentar un seguimiento más largo en la actualidad y a pesar de que las recurrencias pueden presentarse a los 5-10 años de seguimiento en los pacientes, según demuestra la literatura universal, es un problema de salud grave ya que actualmente representa el 2.5% de total de neoplasias malignas reportadas, cuya incidencia está en aumento, reportando para febrero del 2015 una mortalidad del 0.9%, convirtiéndolo en la neoplasia endocrina más común, así como la que tiene el índice de mortalidad más alto. Además de no tener por el momento un método de screening que resulte efectivo, o que ofrezca una prevención eficaz de la enfermedad.

Tomando en cuenta estos resultados, se demuestra que la atención de las neoplasias endocrinas en particular el cáncer de tiroides ha generado un mayor número de consultas, con un total de más de 4 mil nuevos casos sospechosos de neoplasia tiroidea en el área de consulta de segundo nivel, lo cual a su vez genera gastos por confirmación de diagnóstico así como manejo y seguimiento de los casos positivos.

En consecuencia los pacientes detectados y confirmados, deberán recibir tratamiento de manera oportuna, así como efectiva para dicho padecimiento, aunque la mayoría de los pacientes serán sometidos a tratamiento quirúrgico de primera instancia, sin poder tener un método al momento que pueda evitar ese manejo, así pues, los esfuerzos se centran en poder realizar una ablación posquirúrgica que ofrezca al paciente resultados



optimos, con una menor repercusion en su estado fisico, psicologico, economico y social.

Asi mismo se debe individualizar cada paciente para su adecuada selección y posterior ejecucion del plan terapeutico mas adecuado, sin escatimar en recursos para dicho beneficio. Con lo anterior no se pretende realizar una elevacion de los costos para el tratamiento de dichos pacientes, si no mas bien, se deberan buscar soluciones, asi como opciones terapeuticas que reflejen un adecuado control de la enfermedad, ademas de demostrar ser eficaces y estar al alcance de la mayoría de las instituciones de seguridad social publica del pais, reportando un ahorro real y significativo en el manejo de dicho grupo de pacientes.

Puesto que el uso de TSHrh representa un gasto del presupuesto para la institucion tratante, asi como la repercusion productiva en el sector publico o privado en materia de incapacidad otorgada para el derechohabiente, se evalua la respuesta obtenida en este estudio al someter a pacientes a uso de TSHrh y las variables analizadas son comparadas con lo reportado en la literatura universal para demostrar las ventajas del uso y protocolizacion de la misma.

Ademas de demostrar que tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes analizados, asi como mejoría en la expectativa de vida de los mismos a largo plazo. Sin embargo se evidencia que a pesar de ser una patologia que tiene a presentar un incremento en los casos, asi como un aumento en la sobrevivencia gracias a las nuevas tecnicas diagnosticas y terapeuticas.

## CONCLUSIONES

Después de analizar los datos obtenidos y realizar una comparación con lo descrito en la literatura encontramos similitudes en la respuesta obtenida, demostrando la utilidad en la administración de TSHrh en pacientes candidatos al uso de la misma. Se evidencia la ventaja sobre todo en pacientes que cursan con enfermedades crónicas de base (DM, HAS), asi como en pacientes mayores, quienes no presentaron síntomas relacionados a la suspensión de la hormonas tiroideas para realizar la medición de manera habitual. Asi mismo los pacientes refieren una mejoría en su estado de animo, asi como en su desempeño laboral, ya que la mayoría de los pacientes analizados se

encuentra en etapa productiva en su vida, a quienes no hubo necesidad de extender licencia por síntomas relacionados con hipotiroidismo.

Ademas de los efectos ya mencionados, encontramos una disminución significativa de la dosis de radiación acumulada en los pacientes estudiados, tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes en que se realiza el protocolo tradicional con la suspensión de las hormonas tiroideas por 4-6 semanas, en quienes la dosis de radiación tiende a ser mayor, ya que en algunos de ellos la supresión no crea el efecto deseado de elevación de TSH endógena, creando así una menor avidéz del tejido tiroideo residual, con la consecuencia posterior de mayor necesidad de sesiones y dosis de  $I^{131}$  que deberá administrarse. Sin embargo las mediciones realizadas en nuestra población estudiada demuestran la capacidad de la TSHrh para aumentar la captación del  $I^{131}$  con una menor dosis de radiación acumulada con lo que se somete a menos efectos adversos a nuestros pacientes, así como reportar una respuesta al tratamiento en menor tiempo, y hasta el momento de realizar el estudio sin reportar defunciones por CDT, con lo que se ve claramente un menor porcentaje de recidivas con respecto al protocolo tradicional realizado.

Cabe destacar que los pacientes sometidos a este estudio presentaron la mayoría de estos (95%) estirpe del tipo papilar, solo 7 de los pacientes tuvieron una recidiva posterior (6.3%) lo que demuestra el aumento en la captación del  $I^{131}$  administrado con fines ablativos, llegando a tener una dosis máxima reportada de 550 mCi, con valores de TG sérica posteriores a tratamiento en promedio de 0.6.

Ademas se evidencio la ausencia de captacion en los rastreos corporales totales a los 6 meses posteriores de la dosis ablativa inicial en mas del 50% de los pacientes analizados.

Asi mismo demostramos una menor necesidad de realizar rastreos corporales totales en los pacientes lo cual tiene una repercusion positiva para el presupuesto de nuestra unidad, tomando en cuenta que los rastreos realizados en promedio para nuestros pacientes fueron en numero de 4, hasta alcanzar la negatividad de captacion, quienes ahora se monitorean solo con uso de TG.

No se reporta ninguna defuncion hasta el momento del analisis de los datos debida a complicaciones o recidiva del CDT, así mismo no encontramos ninguna descompensacion de enfermedades cronicas de base secundarias al uso de la TSHrh, tal como sucede en los pacientes sometidos a protocolo tradicional en quienes se ha

demostrado la presencia de intolerancia secundaria a alteraciones hemodinamicas en pacientes cardiopatas o con HAS de dificil control, tampoco se encontro alteraciones en pacientes con IRC con manejo sustitutivo de la funcion renal.

Se demuestra en este estudio lo siguientes:

- Ausencia de sintomas relacionados con hipotiroidismo inducido
- Menor o nulo ausentismo laboral
- Menor dosis de I<sup>131</sup>
- Menor necesidad de rastreos corporales totales (RCT)
- Menores recidivas
- Nula mortalidad asociada al cancer diferenciado de tiroides (CDT)
- Menores costos para la institucion publica

Con los datos aquí mostrados concluimos que seria una opcion terapeutica con ventajas que repercuten a nivel individual, social e institucional, creando una mejor expectativa y pronostico para los pacientes, minorizando el ausentismo laboral, con beneficio al sector publico y privado, asi como menor costo institucional, con mejor aprovechamiento del presupuesto establecido.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. Martín Granados García , Enrique Estrada Lobato y Ángel Apodaca Cruz. Granados et al, Cancerología 4 (2009): 65-71
2. Seguimiento del paciente con cáncer tiroideo: alternativas e impacto en sobrevida y calidad de vida. Miguel Domínguez. Medwave 2003 Sep;3(8):e1218.
3. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper, Doherty, et al. Thyroid 19(11): 1167-1214, 2009.
4. Utilización de la TSH humana recombinante en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. E. NAVARRO GONZÁLEZ. Endocrinol Nutr. 2005;52(Supl 1):32-35.
5. Utilidad de la TSH recombinante en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas. I. HALPERIN RABINOVICH. Endocrinol Nutr 2003;50(2):45-80.
6. Sensitivity of preparation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal using 131I-whole body scans to identify metastases of differentiated thyroid cancer. K. Liepe. International Journal of Surgery 16 (2015) 107e112.
7. Examining recombinant human TSH primed 131I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. Deepa Rani & Sushma Kaiser & Sushma Awasare & Kamaldeep & Amit Abhyankar & Sandip Basu. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41:1767–1780.
8. The Cut-Off Level of Recombinant Human TSH-Stimulated Thyroglobulin in the Follow-Up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Aldona Kowalska, Iwona Pałyga, Danuta Gąsior-Perczak, Agnieszka Walczyk, Tomasz Trybek, Anna Słusznia, Ryszard Mężyk, Stanisław Góźdz. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0133852 July 31, 2015.
9. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the

absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. Carole Spencera, Jonathan LoPrestia, and Shireen Fatemib. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 21:394–404

10. Recombinant human thyroid-stimulating hormone to stimulate <sup>131</sup>I uptake for remnant ablation and adjuvant therapy. Sabra MM1, Tuttle RM. *Endocr Pract*. 2013 Jan-Feb;19(1):149-56. doi: 10.4158/EP12278.RA.
11. Thyroid remnant ablation following administration of a diagnostic dose of iodine-131 under thyrogen stimulation. Wu D, Fink-Bennett D, Campbell J. *Thyroid*. 2014 May;24(5):924-5. doi: 10.1089/thy.2013.0454. Epub 2014 Mar 4.
12. Stimulated thyroglobulin at recombinant human TSH-aided ablation predicts disease-free status one year later. Melo M1, Costa G, Ribeiro C, Carrilho F, Martins MJ, da Rocha AG, Sobrinho-Simões M, Carvalheiro M, Soares P. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4364-72. doi: 10.1210/jc.2013-2267. Epub 2013 Sep 13.
13. The role of recombinant human thyrotropin for diagnostic monitoring of patients with differentiated thyroid cancer. Sherman SI1. *Endocr Pract*. 2013 Jan-Feb;19(1):157-61. doi: 10.4158/EP12315.RA.

