

# EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DE TSH HUMANA RECOMBINANTE PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE TIROIDES

**IP-11-011-009**



**MARZO 2011**



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **TSH humana recombinante (Thyrogen®)** para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Marzo 2011

Expediente de solicitud de incorporación: 3512/2010

**Declaración de conflictos de interés.** Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy)

<b>Autor:</b>	Ana Deminco	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Supervisor Científico:</b>	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Coordinación General:</b>	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Edición del documento:</b>	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

**Derechos de autor ©.** Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

### **¿Cómo citar este informe?**

**Deminco A, Alemán A, Pérez-Galán A.** *Eficacia y seguridad del uso de TSH humana recombinante para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides.* IP-11-011-009, Marzo 2011. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

## CONTENIDO

<b>CONTENIDO</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Contexto epidemiológico.....	4
Características de la enfermedad .....	4
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EVALUACIÓN</b> .....	<b>5</b>
Fármaco en evaluación .....	5
Descripción de las tecnologías alternativas .....	5
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
Estrategia.....	5
Criterios de búsqueda .....	6
Selección de estudios.....	6
Criterios de inclusión de estudios .....	6
Resultados .....	6
Evaluación de calidad .....	7
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>7</b>
Informes de otras agencias de evaluación de tecnologías.....	9
Evaluaciones económicas. ....	9
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>9</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>10</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>12</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>13</b>
<b>CONTENIDO</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
Contexto epidemiológico.....	5
Características de la enfermedad .....	5
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EVALUACIÓN</b> .....	<b>6</b>
Fármaco en evaluación .....	6

Descripción de las tecnologías alternativas. ....	6
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>6</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>6</b>
Estrategia.....	6
Criterios de búsqueda. ....	7
Selección de estudios.....	7
Criterios de inclusión de estudios. ....	7
Resultados .....	7
Evaluación de calidad.....	8
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
Informes de otras agencias de evaluación de tecnologías.....	10
Evaluaciones económicas. ....	10
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>10</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>11</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>13</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>14</b>

## RESUMEN

**Introducción.** Según cifras del quinquenio 2002-2006 para Uruguay (cáncer, 2002-2006), en hombres existen 137 casos de cáncer de tiroides en todo el país, correspondiendo a una tasa ajustada de 1.49 % y una tasa cruda de 1.75%. Con respecto a las mujeres el número es 599, siendo la tasa de incidencia ajustada de 6.11% y la cruda 7.15%, con una mortalidad de 0.47%.

El tratamiento primario de todas las formas de cáncer de tiroides es la cirugía. Generalmente se recomienda extraer toda la glándula, o la mayor cantidad de tejido tiroideo que se pueda extraer de una manera segura. Para determinar si todavía persisten células tiroideas, posteriormente a la tiroidectomía, en vistas a la realización de tratamientos primarios o complementarios con I<sup>131</sup> es necesario incrementar el nivel de TSH y así aumentar la fijación del I<sup>131</sup> en las células que se desea destruir. Esto se puede lograr de dos formas: generando hipotiroidismo dejando de tomar la hormona tiroidea (lo que podría generar sintomatología) para incrementar la producción de TSH natural, o administrando inyecciones de TSH humana sintética (Thyrogen®).

**Objetivos.** Determinar la eficacia y seguridad de la administración de TSH humana recombinante previo al uso de I<sup>131</sup> en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides, en los que se busca la remoción post quirúrgica de células tiroideas remanentes.

**Método.** Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados en bases electrónicas Cochrane, Pubmed y Lilacs, que compararan ramas de tratamiento con y sin TSH humana recombinante.

**Resultados.** Los resultados para los puntos finales seleccionados de eficacia y seguridad fueron: porcentaje de ablación de restos de tiroides post cirugía, remisión parcial o completa del tumor metastásico, muerte por cualquier causa, calidad de vida, exposición a la radiación, efectos adversos y niveles de tiroglobulina. Los resultados analizados no muestran diferencias significativas entre TSH sintética y retiro de la hormona tiroidea, para el tratamiento del cáncer de tiroides en términos de porcentaje de ablación de restos de tiroides. Sin embargo se encontraron beneficios clínicos significativos en el efecto de la exposición a la radiación global y en la calidad de vida.

**Discusión y Recomendaciones.** La TSH sintética ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides, si bien no se encuentran diferencias significativas en el porcentaje de ablación de restos de tiroides, clínicamente mostró un beneficio significativo en la calidad de vida frente a la alternativa terapéutica. Para decidir sobre una eventual inclusión de la TSH sintética al FTM, se recomienda realizar una evaluación económica.

## INTRODUCCIÓN

### *Contexto epidemiológico*

El cáncer de tiroides es el cáncer endocrinológico más frecuente; sin embargo, es raro en comparación con otros cánceres. En los Estados Unidos sólo hay aproximadamente 20.000 pacientes nuevos por año.

En el Uruguay, según cifras del quinquenio 2002-2006, (cáncer, 2002-2006), la tasa ajustada de incidencia de cáncer de tiroides fue de 1.49 por 100.000 y la tasa cruda de 1.75 por 100.000.

El pronóstico para los pacientes con cáncer de tiroides es en general muy bueno, ya que la mayoría de los cánceres de tiroides pueden ser curables con cirugía.

### *Características de la enfermedad*

El cáncer de tiroides es en general una neoplasia de buen pronóstico con sintomatología que es por lo general no invalidante (el cáncer de tiroides rara vez produce dolor o incapacidad). El pronóstico es mejor en pacientes jóvenes que en aquellos mayores de 40 años. Los pacientes con cáncer papilar con tumor primario confinado dentro de la propia glándula tiroides tienen un muy buen pronóstico ya que sólo 1 de cada 100 pacientes muere de cáncer de tiroides 25 años más tarde. El pronóstico no es tan bueno en pacientes mayores de 40 años con tumores mayores de 4 centímetros (1 ½ pulgadas) de diámetro.

El tratamiento primario de todas las formas de cáncer de tiroides es la cirugía. Generalmente se realiza la tiroidectomía total o de no ser posible, se realiza la extracción de la mayor cantidad de tejido tiroideo posible de una manera segura. Después de la cirugía los pacientes requieren sustitución hormonal de por vida. Con frecuencia, el cáncer de tiroides se cura sólo con la cirugía, especialmente si el cáncer es pequeño.

Sin embargo, después de la extirpación de la glándula tiroides (tiroidectomía) puede ser necesaria la realización de tratamientos complementarios con I<sup>131</sup>. Para el mismo es necesario obtener niveles altos de la Hormona Estimuladora del Tiroides (TSH) con lo que se logra una buena fijación del I a las células tiroideas residuales o metastásicas.

La retirada de la hormona tiroidea durante cuatro a seis semanas (con el consiguiente aumento de la TSH natural) se ha utilizado durante más de 50 años para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides metastásico con I<sup>131</sup> después de la tiroidectomía pero esto conlleva la generación de un hipotiroidismo muchas veces sintomático con las consiguientes molestias para el paciente. Existe actualmente otro enfoque terapéutico para prepararse para la radiación con I<sup>131</sup> y es utilizar inyecciones de hormona recombinante humana, (tirotropina, TSH) que estimula y expone las células neoplásicas tiroideas remanentes para que puedan ser más fácilmente eliminadas por la administración de Radioisótopos Marcados.

## DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS EN EVALUACIÓN

### *Fármaco en evaluación*

Nombre comercial:	<b>Thyrogen®</b>
Forma farmacéutica:	<b>Polvo liofilizado para inyectable</b>
Vía de administración:	<b>Intramuscular</b>
Laboratorio:	<b>Laboratorios Clausen S.A.</b>
Indicaciones terapéuticas:	<b>En combinación con Iodo radiactivo, como estimulación pre-tratamiento para la ablación de restos tiroideos en pacientes con bajo riesgo tiroidectomizados que estén en tratamiento con terapia de supresión hormonal. Herramienta para la detección de restos tiroideos y de cáncer de tiroides bien diferenciado en pacientes tiroidectomizados en tratamiento con terapia de supresión hormonal.</b>
Nº de registro:	<b>42197</b>

### *Descripción de las tecnologías alternativas.*

El procedimiento habitual es suspender la administración de hormona tiroidea, aproximadamente entre 4 a 6 semanas. No existe tratamiento con otros fármacos.

## OBJETIVO

Determinar la eficacia y seguridad de la administración de TSH humana recombinante previo al uso de I<sup>131</sup> en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides, en los que se busca la remoción post quirúrgica de células tiroideas remanentes. Se realiza la comparación con el tratamiento estándar actual que es el retiro de la sustitución hormonal.

## METODOLOGÍA

### *Estrategia*

Para comparar la eficacia y seguridad del fármaco se buscaron revisiones sistemáticas cuyo objetivo fuera evaluar el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides, y que incluyeran como estrategia terapéutica la TSH humana recombinante. Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) posteriores al último estudio incluido en la revisión.

### ***Criterios de búsqueda.***

Se realizaron búsquedas bibliográficas en PUBMED, Cochrane LIBRAR y LILACS. La última búsqueda fue realizada el 15/09/2011.

Palabras claves: Thyrogen, Cancer, Thyroid.

Estrategia de búsqueda en PUBMED: ((recombinant human thyrotropin OR thyrogen) AND cancer thyroid Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, date range, 2009, 12, 01).

La estrategia de búsqueda de Cochrane: recombinant AND human AND thyrotropin and cancer and thyroid.

La misma estrategia se utilizó para la búsqueda en LILACS.

Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados. Finalmente, también se revisaron informes de evaluación de tecnologías generados por agencias idóneas en la temática y la bibliografía citada por ellos.

### ***Selección de estudios.***

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

### ***Criterios de inclusión de estudios.***

#### ***TIPOS DE ESTUDIOS***

Se incluyeron ECAs de TSH humana recombinante vs retiro de la hormona Tiroidea, para detectar residuos de células cancerosas tiroideas remanentes (post-tiroidectomía) o metástasis. Se incluyeron todos los ECAs, ensayos cuasi-experimentales y cuasi aleatorios (ECAs en los que la asignación al tratamiento se realizó por alternancia, uso de historias clínicas alternativas, fecha de nacimiento u otros métodos predecibles).

#### ***POBLACIÓN DE ESTUDIO***

Pacientes con cáncer diferenciado de tiroides después de la tiroidectomía total o casi total en los cuales se realiza detección de residuos normales o metastásicos por la captación del Iodo<sup>131</sup>.

#### ***INTERVENCIÓN***

Se incluyeron estudios que asignaban participantes al azar TSH humana recombinante y/o retiro de la hormona tiroidea. Se revisaron exhaustivamente los títulos y los resúmenes de los estudios encontrados.

### ***Resultados***

Se consideraron los siguientes resultados:

- ✓ Porcentaje de ablación de restos de tiroides post cirugía.
- ✓ Remisión parcial o completa del tumor metastásico.

- ✓ Muerte por cualquier causa.
- ✓ Calidad de vida.
- ✓ Exposición a la radiación.
- ✓ Efectos adversos.
- ✓ Niveles de tiroglobulina.

## **Evaluación de calidad**

### *EVALUACIÓN POTENCIALES SESGOS*

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration recommendations for assessing risk of bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins, 2011). Se utilizó además la Escala de Jadad y guías análisis crítico de Revisiones sistemáticas Mac Master para completar la evaluación de calidad (Jadad AR, 1996) (Jadad AR Moore RA, 1996).

### *EXTRACCIÓN DE DATOS*

La extracción de datos se realizó por dos revisores independientes realizando tablas de evidencia. Se realizaron análisis críticos de los artículos por dos revisores independientes.

## **RESULTADOS**

En la búsqueda se obtuvieron un total de 3 RS, 1 resumen de calidad evaluada y 19 ECAS. Luego de aplicados los criterios de inclusión, se obtuvieron 1 RS (Ma Chao 2009), 2 ECAS (Pilli 2007, Taïeb D, 2010). Se encontraron además dos estudios de evaluación económica realizados en Alemania y Canadá, y un informe del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Canadá (INESSS).

El estudio de (Pilli 2007) no se consideró para la revisión ya que compara diferentes dosis de I<sup>131</sup>, lo que está por fuera del objetivo de esta revisión.

La revisión sistemática encontrada (Ma Chao, 2009) incluyó 223 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (DTC) en cuatro ensayos. En general, los estudios tenían un alto riesgo de sesgo.

Ver tabla de resultados en Anexo I.

- ✓ **Resultados primarios:**
  - Porcentaje de ablación de restos de tiroides post cirugía: TSH humana recombinante (rh-TSH) vs retiro de la hormona Tiroidea (THW) no mostró diferencias estadísticamente significativas p= 0.56.
  - Remisión parcial o total del tumor metastásico: ningún estudio que compara rh-TSH vs THW en el tratamiento con I<sup>131</sup> para cáncer de tiroides metastásico diferenciado.
  - Muertes por cualquier causa: no se han reportado muertes en los estudios que se incluyeron.

✓ **Resultados secundarios:**

- Calidad de vida: se encontró un ensayo el cual incluye 63 pacientes, en el cual las personas bajo tratamiento con rh-TSH en comparación con la terapia THW mostraron menores puntuaciones en la escala de pre-tratamiento Billewicz (Anexo II) con respecto a los signos y síntomas de hipotiroidismo, con una mayor evaluación de Short Form-36 de salud (Anexo III) mostrando un cambio de las puntuaciones de referencia en cinco de ocho categorías (funcionamiento físico, vitalidad, funcionamiento social, salud mental).
- Exposición de la sangre a la radiación: se encontraron 2 estudios que participaron 109 pacientes. En estos estudios se comparó el tratamiento con rh-TSH vs THW. Se mostraron beneficios estadísticamente significativos en la dosis absorbida de Iodo radiactivo por la sangre, en la retención en la sangre, la médula ósea roja y la retención total en el cuerpo para rh-TSH.
- Efectos adversos: en un estudio que incluyó 63 pacientes se evaluó rh TSH vs THW, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas al momento de la ablación con I<sup>131</sup>.
- Niveles de Tiroglobulina (Tg). No se encontraron estudios que reporten los niveles de Tiroglobulina.

En el ECA (Taïeb D, 2010), se compara los efectos de los regímenes de TSH en la biocinética del Iodo en los restos de tiroides, la dosimetría y la protección radiológica. Se incluyeron 43 pacientes en el tratamiento con rh-TSH y 45 en el grupo de hipotiroideos. Setenta y nueve pacientes fueron elegidos para la evaluación de biocinética Iodo, el tiempo de permanencia en los órganos diana y la vida media efectiva en el cuerpo entero. En nueve pacientes los datos fueron incompletos para una evaluación completa de biocinética Iodo y exposición a la radiación. Los resultados reportados fueron los siguientes:

- Biocinética de Iodo en los restos y la evaluación de la liberación de Tg: los valores de la biocinética de Iodo en los restos tiroideos tras la estimulación con rh-TSH y TSH endógena fue calculada a partir de 79 pacientes y se muestra en la tabla del Anexo II. La vida media efectiva en el tejido tiroideo remanente fue significativamente mayor después del tratamiento con rh-TSH que durante el hipotiroidismo ( $p = 0,01$ ). El tiempo de permanencia a las 48 horas, la absorción de I<sup>131</sup> y restos de Iodo radiactivo no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos, aunque los valores fueron numéricamente inferiores en el grupo de rh-TSH.
- Dosimetría: los resultados se detallan en la tabla del Anexo III. En todo el cuerpo la vida media efectiva fue  $14,76 \pm 2,1$  horas vs  $17,1 \pm 2,83$  horas en el grupo de rh-TSH e hipotiroidismo respectivamente ( $p < 0,001$ ). El tiempo de permanencia en el total del cuerpo ( $p < 0,001$ ) y colon ( $p = 0,037$ ) fueron más cortos en el grupo tratado con rh-TSH respecto a los pacientes con hipotiroidismo. El tiempo de residencia fue más corto para el estómago, pero sin significación estadística ( $p = 0,05$ ). El tiempo de residencia de la vejiga fue similar entre ambos grupos ( $P = 0,29$ ). En los pacientes con rh-TSH, las dosis absorbidas fueron menores para todo el cuerpo ( $P = 0,005$ ) y todos los órganos diana, con una significación estadística para la parte

inferior del intestino grueso ( $P = 0,011$ ), las mamas ( $P = 0,01$ ), los ovarios, ( $P = 0,015$ ) y la médula ósea ( $p = 0,006$ ).

- Exposición a la radiación de los pacientes tratados: la vida media efectiva de todo el cuerpo, calculada a partir de las tasas de dosis obtenidas desde la salida del hospital y 6 días después de la ablación, no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. La exposición a la radiación acumulada fue significativamente menor para una persona que pasó una hora más cada día (durante el período de restricción) cerca de un paciente tratado con rh-TSH que en el hipotiroidismo. A las 2 h, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

### ***Informes de otras agencias de evaluación de tecnologías***

#### ***Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Canadá (INESSS 2010)***

##### ***Thyrogen - Evaluación pública 2010.***

El informe de INESSS establece como conclusión “El tratamiento con yodo radioactivo se ha usado por un largo tiempo y se considera seguro. Sin embargo, actualmente se está trabajando para reducir la exposición a la radiación de cada individuo a tratar y sus contactos. El uso de ThyrogenMC permite la reducción del tiempo de persistencia del yodo radioactivo en los tejidos tejido tiroideo residual y en el resto del cuerpo. La importancia clínica de estos datos sobre la posible aparición de cáncer secundario no se ha establecido. Sin embargo, para el Consejo, es evidente que la reducción de la duración de la exposición al yodo radiactivo es una ventaja para esta población.

Teniendo en cuenta todos los criterios establecidos en la Ley, el Consejo recomendó la modificación de la indicación de ThyrogenMC establecida en la lista de medicamentos. La indicación es reconocida: a) para las personas con cáncer diferenciado de tiroides, b) para la ablación de restos tiroideos con yodo radioactivo después de la tiroidectomía, sin evidencia de metástasis a distancia conocidas; c) para la dosificación de tiroglobulina sérica con o sin gammagrafía con yodo radioactivo”

### ***Evaluaciones económicas.***

Dos estudios realizados en Alemania (Mernagh 2006) y en Canadá (Mernagh 2010), demostraron que el uso de rh-TSH administrado previamente al tratamiento con  $I^{131}$  en el cáncer de tiroides es costo-efectivo.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

En la Revisión Sistemática encontrada (Ma Chao, 2009), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con rh-TSH y el retiro de hormona tiroidea en términos de tasa de éxito de la ablación, sino beneficios significativos en la exposición a la radiación global. Un ensayo informó beneficios en algunos ámbitos de la salud relacionados con la calidad de vida. No se produjeron muertes y efectos adversos graves en pacientes tratados en con los tratamientos comparados, siendo el seguimiento máximo de 12 meses. Ninguno de los ensayos incluidos investigó la remisión completa o parcial de los tumores metastásicos, tumores secundarios o los resultados económicos.

## RECOMENDACIONES

La evidencia científica encontrada muestra una igualdad en la eficacia con el uso de rh-TSH en comparación a los tratamientos existentes actualmente, para maximizar el uso del I<sup>131</sup> en el cáncer de tiroides. Existen algunos estudios pequeños que muestran una mejor calidad de vida con el uso de la droga en estudio y una menor persistencia del I<sup>131</sup> en el organismo, lo que resultaría en una menor exposición a radiaciones, lo que favorecería el uso del fármaco.

Las evaluaciones económicas realizadas en Alemania y Canadá establecen que el uso del fármaco es costo-efectivo, sin embargo dado que los estudios de este tipo no son directamente extrapolables a nuestro país, creemos necesaria la realización de una evaluación económica a nivel nacional antes de decidir sobre la inclusión de rh-TSH al FTM.

**Dentro de las etapas de la evaluación del fármaco para su ingreso al FTM, se realiza la revisión por un clínico, el cual realiza las siguientes consideraciones:**

Creo que la TSH recombinante debería incluirse en el FTM porque tiene ventajas sobre todo en calidad de vida y tiempos, sin considerar una posible disminución del riesgo carcinogénico del tratamiento con I<sup>131</sup> que está por demostrarse. También por la casi segura inclusión en el uso diagnóstico combinado con el PET a la brevedad.

La diferencia fundamental entre el uso de TSH recombinante y la suspensión de la terapia sustitutiva para provocar un estímulo de las células tiroideas (ya sea normales o cancerosas, con finalidad diagnóstica o terapéutica), está en la alteración de la calidad de vida que significa la sintomatología del hipotiroidismo inherente al último proceder (síntomas que alteran la calidad de vida por lo menos 10 días), el acortamiento de los tiempos clínicos y la persistencia del yodo radioactivo en los tejidos.

La diferencia en el impacto carcinogénico a largo plazo del I 131 en uno y otro caso, todavía no se ha precisado. Se sabe sí que según estudio realizado por el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center utilizando la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) que evaluó el riesgo de nuevas neoplasias primarias en 14589 pacientes de bajo riesgo (T1N0) tratados con una dosis ablativa de <sup>131</sup>I, que existe un mayor riesgo y frecuencia de cáncer de glándulas salivales y de leucemia, así como de piel, riñón y linfoma (Gopalakrishna N, Morris LCG, Tuttle M, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer 2011; 117:4439-4446). Sería por tanto lógico pensar que la menor persistencia del I 131 en el organismo se acompañara de menor riesgo carcinogénico, pero esto está todavía por demostrarse.

Añado además algunas consideraciones interesantes tomadas de B. Rodríguez-Merchán, J.Mesa/MedClin(Barc).2009;132(14):560-564

### Usos aprobados y futuros de la tirotropina recombinante humana

#### Usos aprobados

Seguimiento del CDT Ablación de restos combinado con 131 I

### **Uso compasivo**

Uso combinado con <sup>131</sup>I en el tratamiento de enfermedad metastásica

### **Futuro próximo**

Uso combinado con FDG-PET y/o FDG-PET/TC

Diagnóstico del hipotiroidismo congénito

Uso combinado con <sup>131</sup>I en el tratamiento del bocio nodular

### **Investigación**

Prueba de capacidad de reserva tiroidea

Regulación del proceso de remodelación ósea

Estudio de diferencias en el metabolismo del tejido adiposo y secreción de adipocinas

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides;

FDG: 18-fluordesoxiglucosa;

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada

## BIBLIOGRAFÍA

**Chao Ma** Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer. - China : [s.n.], 2009.

**Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer CHLC III** Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay. - Montevideo-Uruguay : [s.n.], 2002-2006.

**Higgins Green S** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Libro]. - 2011.

**INESSS 2010. Thyrogen- Modification d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception - Liste établissements.**

[http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&L=0&user\\_inessscapsules\\_pi1%5Buid%5D=806&user\\_inessscapsules\\_pi1%5Bonglet%5D=1&cHash=044e4d91a76e872ea14a1de091183d6b](http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&L=0&user_inessscapsules_pi1%5Buid%5D=806&user_inessscapsules_pi1%5Bonglet%5D=1&cHash=044e4d91a76e872ea14a1de091183d6b) . consultado enero 2012.

**Jadad AR Moore RA Carroll D, et al.** Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. - 1996.

**Ma Chao, Xie Jiawei, Liu Wanxia, Wang Guoming, Zuo Shuyao, Wang Xufu, Wu Fengyu.** Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD008302. DOI: 10.1002/14651858.CD008302.pub11.

**Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston A R, .** Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. European Journal of Endocrinology 2006;155(3) :405-414.

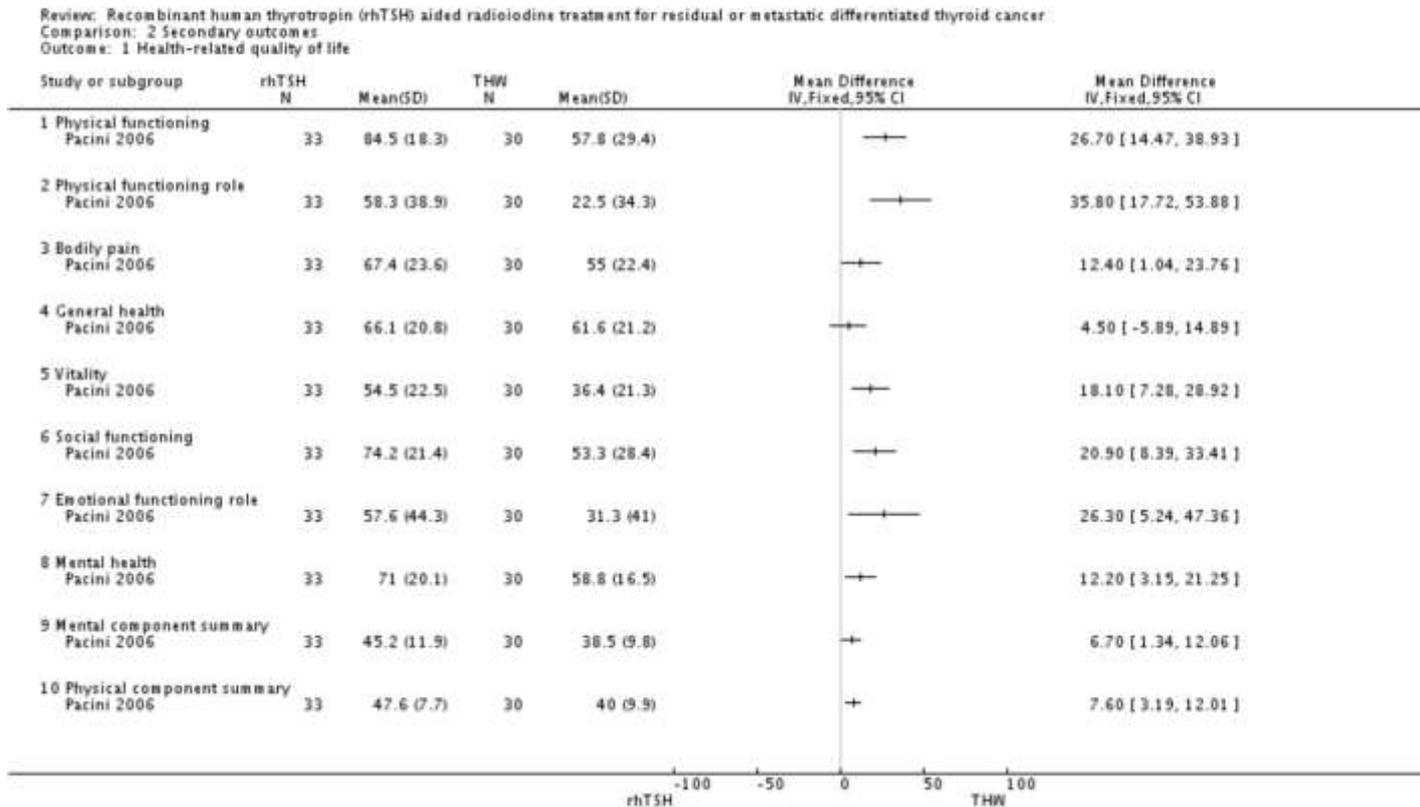
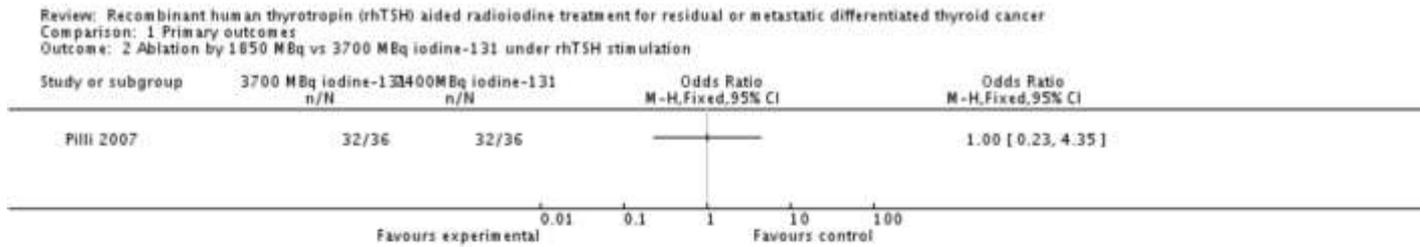
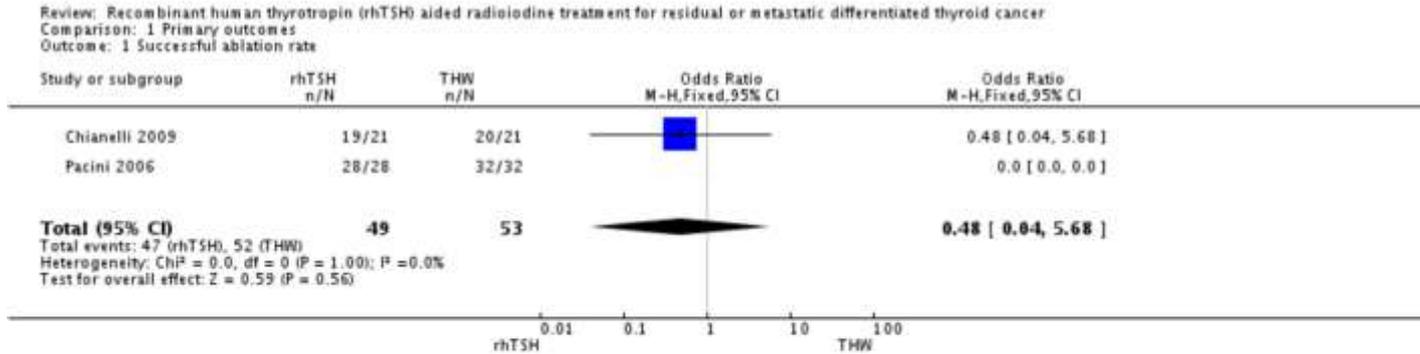
**Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A, .** Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: the Canadian perspective. Value in Health 2010;13(2) :180-187.

**Pilli T Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A.** A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2007. - Vol. 92. - págs. 3542-6.

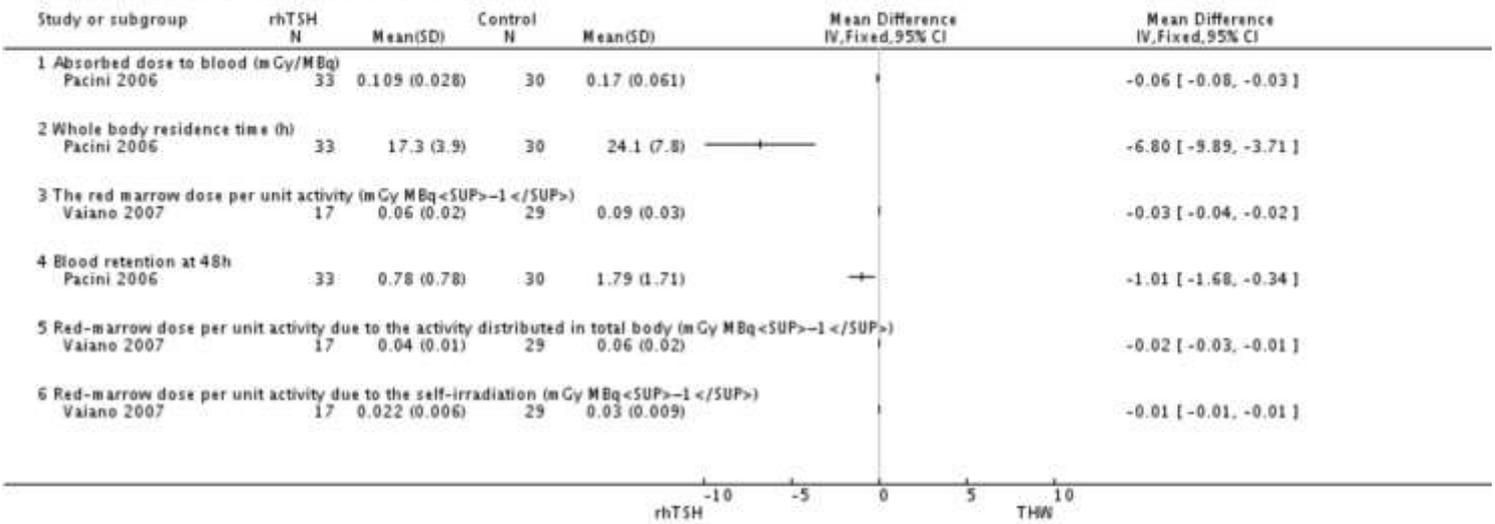
**Taïeb D Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Bourrelly M, Mancini J, De Micco C, Auquier P, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O.** Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. - Francia : [s.n.], Abril de 2010. - Vol. 95(7). - págs. 3283-90.

## ANEXO

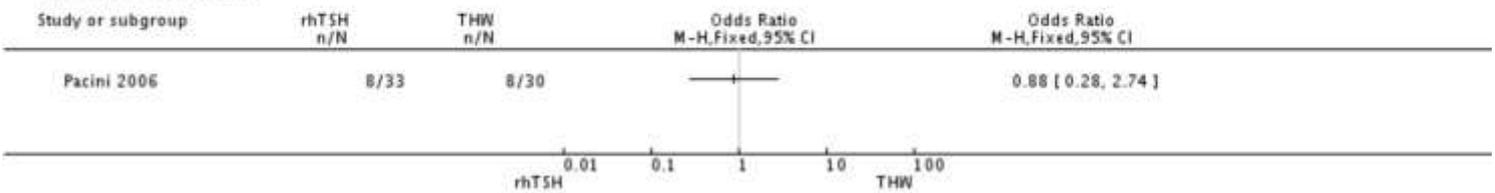
Tabla 1. Resultados



Review: Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer  
 Comparison: 2 Secondary outcomes  
 Outcome: 2 Radiation exposure to blood and bone marrow



Review: Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer  
 Comparison: 2 Secondary outcomes  
 Outcome: 3 Adverse events



Mean values  $\pm$  sd of iodine biokinetics in remnants, residence time (RT), and total-body effective half-life: comparison of both stimulation methods

	Mean $\pm$ sd (median)		
	Hypo (n = 40)	rhTSH (n=39)	P
Remnant uptake at 48 h (%)	0.92 $\pm$ 0.94 (0.54)	0.70 $\pm$ 1.04 (0.26)	0.065
Effective half-life in remnant (h)	28.70 $\pm$ 12.97 (25.39)	43.47 $\pm$ 48.50 (29.72)	0.012
Remnant RT (h)	1.11 $\pm$ 1.12 (0.68)	0.94 $\pm$ 1.82 (0.39)	0.058
Total body RT (h)	24.68 $\pm$ 4.08 (24.47)	21.31 $\pm$ 3.0 (20.77)	<0.001
Stomach RT (h)	1.17 $\pm$ 1.18 (0.93)	0.77 $\pm$ 0.43 (0.69)	0.05
Colon RT (h)	1.94 $\pm$ 0.97 (1.81)	1.52 $\pm$ 0.78 (1.42)	0.037
Bladder RT (h)	1.49 $\pm$ 1.05 (1.12)	1.28 $\pm$ 0.68 (1.10)	0.29
Total body effective half-life (h)	17.1 $\pm$ 2.83 (16.96)	14.76 $\pm$ 2.1 (14.39)	<0.001

***Dosimetry: comparison between hypothyroidism and rhTSH***

	Mean absorbed doses (mSv/MBq) ± sd (median)		
	Hypo (n = 29)	rhTSH (n = 32)	P
Breasts	0.07 ± 0.01 (0.07)	0.06 ± 0.01 (0.06)	0.01
LLI wall	0.10 ± 0.02 (0.10)	0.09 ± 0.01 (0.09)	0.011
Stomach wall	0.37 ± 0.15 (0.35)	0.30 ± 0.12 (0.28)	0.084
ULI wall	0.67 ± 0.32 (0.57)	0.54 ± 0.22 (0.52)	0.094
Ovaries	0.11 ± 0.02 (0.11)	0.10 ± 0.01 (0.10)	0.015
Red marrow	0.07 ± 0.01 (0.07)	0.06 ± 0.01 (0.06)	0.006
Testes	0.07 ± 0.01 (0.07)	0.06 ± 0.01 (0.06)	0.063
Urinary bladder wall	0.71 ± 0.47 (0.56)	0.60 ± 0.30 (0.51)	0.712

*LLI, Lower large intestine; ULI, upper large intestine.*