



TSH recombinante humana en el tratamiento y evaluación del cáncer papilar de tiroides

Luis Mauricio Hurtado-López,* Sigfrido Miracle-López†

Resumen

Introducción: El presente trabajo tiene por objetivo estudiar la elevación de TSH y calidad de vida después de la administración de TSH recombinante humana (rhTSH) para el tratamiento y seguimiento del cáncer papilar de tiroides sin la presencia de hipotiroidismo. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo. Se compararon dos grupos: G1, que son pacientes sin hipotiroidismo y administración de rhTSH, y G2, que son pacientes con hipotiroidismo de cuatro semanas. Variables estudiadas: niveles de TSH, calidad de vida, así como la presencia de intolerancia al frío, piel seca, edema palpebral y de miembros inferiores, estreñimiento, sueño, aumento de peso, incapacidad de actividad física, memoria y efectos adversos. El análisis estadístico se realizó por medio de chi cuadrada y probabilidad exacta de Fisher y Yates con nivel de significancia de $p = 0.05$. **Resultados:** En ambos grupos, la TSH se elevó arriba de $30 \mu\text{U/mL}$, y el promedio de elevación de cada grupo no presentó diferencia estadística ($p = 0.098$). La evaluación de calidad de vida tuvo diferencia estadística ($p < 0.001$) a favor de G1. Todas las demás variables también tuvieron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) a favor de G1. **Conclusión:** La administración de TSH recombinante humana ofrece los mismos niveles de elevación de TSH sin alterar la calidad de vida.

Palabras clave: TSH recombinante humana, cáncer de tiroides, cáncer papilar de tiroides, calidad de vida.

Summary

Background: The objective of this study is to evaluate the elevation of TSH and the quality of life after the administration of recombinant human thyrotropin (rhTSH) for the treatment and follow-up of papillary thyroid cancer without hypothyroidism. **Material and methods:** Prospective, longitudinal, comparative study. Two groups were compared; G1: patients without hypothyroidism and administration of rhTSH, G2: patients with four weeks hypothyroidism. Studied variables: levels of TSH, quality of life, cold intolerance, dry skin, palpebral edema, foot edema, constipation, sleep disorders, weight gain, diminished physical activity, memory loss and general side effects. The statistical analysis was made by means of chi square and Fisher and Yates exact probability, with level of significance of $p = 0.05$. **Results:** G1 ($n = 21$) and G2 ($n = 25$). In both groups the TSH rose above of $30 \mu\text{U/mL}$ and the average of elevation of each group did not have statistical difference ($p = 0.098$). The evaluation of quality of life had statistical difference ($p < 0.001$) in favor of G1. All the other variables also had statistically significant difference ($p < 0.001$) in favor of G1. One G1 patient felt nausea of slight intensity. **Conclusion:** The administration of recombinant human thyrotropin offers adequate levels of TSH elevation without altering the quality of life.

Key words: Recombinant human TSH, thyroid cancer, papillary thyroid cancer, quality of life.

* Cirujano General de Cabeza y Cuello. Coordinador de la Clínica de Tiroides. Hospital General de México.

† Endocrinólogo. Coordinador de Endocrinología. Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Sigfrido Miracle López, MD, FACE, FACP

Hospital Ángeles Lomas

Vialidad de la Barranca, Manzana 11, Lote 1, consultorio 590, Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de México, México.

Correo electrónico: smiracle911@msn.com

Aceptado: 27-11-2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

El tratamiento adyuvante y la evaluación a largo plazo del cáncer diferenciado de tiroides manejado en forma completa (tiroidectomía total, administración de dosis terapéutica de yodo 131 y hormonoterapia de supresión)¹⁻³ requiere de periodos de hipotiroidismo a fin de obtener una elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por arriba de $30 \mu\text{U/mL}$ para lograr la máxima captación selectiva del yodo radioactivo por las células tiroideas remanentes funcionales neoplásicas y no neoplásicas.⁴

Este déficit metabólico puede conllevar a reacciones clínicas adversas, desde falta de energía, imposibilidad de concentración e incapacidad laboral hasta casos ocasionales de enfermedad cardíaca isquémica o demencia, y particularmente cuando se presentan metástasis óseas o síntomas compresivos debidos a la estimulación en el crecimiento del tumor.⁵ Otro dilema también se presenta en los pacientes que no pueden elevar sus niveles de TSH por arriba de $30 \mu\text{U/mL}$ por hipotiroidismo central o actividad tumoral metastásica a distancia irresecable.^{6,7} Por otra parte, estos periodos de hipotiroidismo son de gran valor para la determinación de tiroglobulina sérica estimulada, marcador tumoral que tiene alta sensibilidad y especificidad para determinar el estado tumoral del paciente.⁸⁻¹⁰

A fin de minimizar estos síntomas y ser más gentil en la administración de yodo radioactivo en forma terapéutica y/o diagnóstica, se ha desarrollado la TSH recombinante humana (*Thyrogen*® Genzyme Corporation, Cambridge, MA), una glicoproteína heterodímica compuesta de dos subunidades ligadas de manera no-covalente (una subunidad alfa de 92 residuos de aminoácidos y una subunidad beta de 118 residuos de aminoácidos), obtenida por tecnología de DNA recombinante, y cuya función es aumentar la captación tiroidea de yodo.^{11,12}

La ventaja de esta TSH recombinante humana (rhTSH) consiste en que se puede realizar un estudio diagnóstico o administrar la dosis terapéutica de yodo radioactivo sin importar si el paciente está tomando reemplazo hormonal tiroideo y sin esperar periodos de hipotiroidismo.¹³⁻¹⁶

Por esta razón, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la elevación de TSH y calidad de vida después de la administración de TSH recombinante humana para el tratamiento y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides sin la presencia de hipotiroidismo en pacientes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo en pacientes con cáncer papilar de tiroides de enero de 2003 a junio de 2006 en el Hospital Ángeles Lomas, divididos en dos grupos: G1, con pacientes sin hipotiroi-

dismo y administración de rhTSH con fines terapéuticos y/o diagnósticos (se administraron 0.9 mg de thyrogen intramuscular los días uno y dos, el día tres se determinaron los niveles de TSH) y G2, con pacientes con hipotiroidismo de cuatro semanas y sin administración de rhTSH, y determinación de niveles de TSH al cumplir cuatro semanas de hipotiroidismo. La asignación de los pacientes a cada grupo se determinó exclusivamente por la capacidad económica para adquirir la rhTSH (ya sea directamente por el paciente o por medio de seguro de gastos médicos).

Las variables estudiadas fueron: niveles de TSH antes y después de la administración de rhTSH en G1 y después de cuatro semanas de hipotiroidismo en G2; además, se realizó una evaluación de calidad de vida por medio de una escala visual análoga, en la que 10 representó el valor "realizar vida normal" y uno "imposibilidad de realizar una vida normal", así como la presencia de intolerancia al frío, piel seca, edema palpebral y de miembros inferiores, estreñimiento, sueño, aumento de peso, incapacidad de actividad física, memoria y efectos adversos a la administración de rhTSH.

El análisis estadístico se realizó por medio de porcentajes como medida de resumen para variables cualitativas y comparación por medio de prueba χ^2 y probabilidad exacta de Fisher y Yates con nivel de significancia de $p = 0.05$.

RESULTADOS

El grupo G1 tuvo 21 pacientes: 15 mujeres y 6 varones, con edad promedio de 38 años (rango de 24-68 años); nueve de estos casos fueron con intención terapéutica y el resto de seguimiento, y en cuatro casos de seguimiento habían tenido un evento previo de hipotiroidismo. El grupo G2 se conformó de 25 pacientes: 22 mujeres y tres varones, con edad promedio de 36 años (rango de 25-46 años). Tres casos tuvieron intención terapéutica y el resto, diagnóstica.

En ambos grupos la TSH se elevó arriba de $30 \mu\text{U/mL}$ (después de la administración de rhTSH y de cuatro semanas de hipotiroidismo, respectivamente), sin presentar diferencia estadística ($p = 0.098$). El promedio de elevación de cada grupo fue de: $131.7 \mu\text{U/mL}$ para G1 y de $112.5 \mu\text{U/mL}$ para G2 (Figura 1).

La evaluación de calidad de vida sí tuvo diferencia estadística (χ^2 con $p < 0.001$) a favor de los pacientes de G1, que no tuvieron ninguna modificación en la misma, contra G2, en los que fue notablemente disminuida (Figura 2). Todas las demás variables también tuvieron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) a favor de G1, al no estar presentes en relación con G2 (Cuadro I). Un paciente del grupo G1 presentó náusea de leve intensidad que cedió espontáneamente.

De los cuatro pacientes del grupo G1 que habían tenido un evento de hipotiroidismo previo, todos coincidieron en que el procedimiento con rhTSH fue notablemente diferente al hipotiroidismo, prefiriendo la rhTSH al método tradicional.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la elevación de los niveles de TSH es similar cuando se estimula por medio de la rhTSH a la obtenida por medio de cuatro semanas de hipotiroidismo; sin embargo, la calidad de vida y síntomas acompañantes del hipotiroidismo tienen una diferencia notablemente marcada, siendo, sin lugar a dudas, mucho más gentil y tolerable la estimulación por medio de rhTSH que el dejar al paciente con hipotiroidismo por cuatro semanas. Es de hacer notar que ambos grupos fueron homogéneos y comparables.

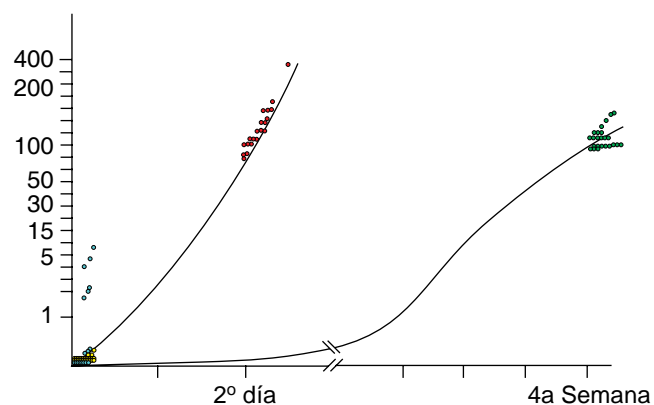


Figura 1. Elevación de niveles de TSH arriba de 30 μ U/mL en G1 a las 72 horas después de administrar rhTSH y en G2 cuatro semanas después de hipotiroidismo.

Es importante recalcar que la asignación a cada grupo no tuvo aleatorización, siendo el único factor determinante para la asignación la capacidad económica o respaldo de seguro médico de gastos mayores en la compra de rhTSH; sin lugar a dudas, la administración de dicho producto compensa su costo, al no producir incapacidad alguna en los pacientes, situación que contrasta marcadamente con el esquema tradicional de cuatro semanas de hipotiroidismo en que el paciente quedará incapacitado para realizar labores de vida cotidiana durante las mismas, y seguramente tomará por lo menos dos más en recuperar sus niveles hormonales y calidad de vida.

Por otra parte, cuatro pacientes del G1 tuvieron un evento de hipotiroidismo previo, siendo notoria su aceptación a la administración de rhTSH al poder comparar el beneficio de no presentar incapacidad alguna. Por tanto, podemos concluir que la administración de TSH recombinante humana ofrece los mismos niveles de elevación de TSH sin alterar la calidad de vida.

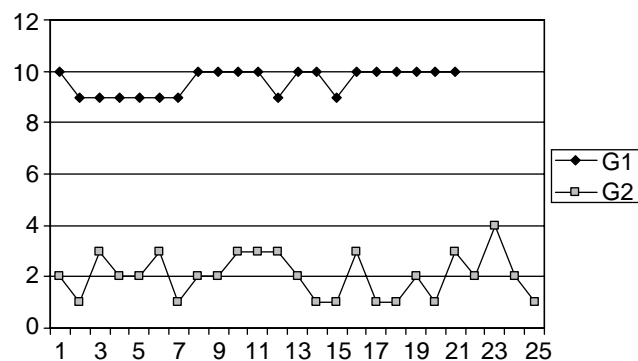


Figura 2. Calidad de vida de acuerdo a escala visual análoga entre G1 y G2.

Cuadro I. Diferencia de variables estudiadas.

Variable	G1	G2	χ^2
Intolerancia al frío	No 21/21	Sí 23/25	$p < 0.001$
Piel seca	No 21/21	Sí 25/25	$p < 0.001$
Edema palpebral	No 21/21	Sí 25/25	$p < 0.001$
Edema de Ms ls	No 21/21	Sí 23/25	$p < 0.001$
Estreñimiento	No 21/21	Sí 22/25	$p < 0.001$
Aumento de peso	No 21/21	Sí 25/25	$p < 0.001$
Memoria	No 21/21	Sí 25/25	$p < 0.001$
Incapacidad física	No 21/21	Sí 24/25	$p < 0.001$

REFERENCIAS

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1447-1463.
2. Hurtado-López LM, Zaldívar-Ramírez FR. Tiroidectomía o hemitiroidectomía para el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides. *Cir Gen.* 2005; 27: 9-13.
3. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for the clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001; 7: 202-220.
4. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144: 5-11.
5. Chow SM, Au KH, Choy TS, Lee SH, Yeung NY, Leung A et al. Health-related quality-of-life study in patients with carcinoma of the thyroid after thyroxine withdrawal for whole body scanning. *Laryngoscope.* 2006; 116: 2060-2066.
6. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid.* 1997; 7: 613-619.
7. Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schopper N et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 755-763.
8. Huang SH, Wang PW, Huang YE, Chou FF, Liu RT, Tung SC et al. Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. *Thyroid.* 2006; 16: 1273-1278.
9. Sosa JA, Udelsman R. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 701-707.
10. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5047-5057.
11. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer.* 2002; 9: 227-247.
12. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid.* 2000; 10: 767-778.
13. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; US and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid.* 2006; 16: 1121-1130.
14. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5686-5690.
15. David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E et al. Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2005; 15: 158-164.
16. Berg G. Radioiodine treatment for malignant thyroid disease. *Acta Oncol.* 2006; 45: 1041-1045.