



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
USO DE TIROTROPINA RECOMBINANTE HUMANA (rhTSH) EN RASTREO
CORPORAL TOTAL CON RADIOYODO (¹³¹I), EN PACIENTES CON CÁNCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES INTOLERANTE A LA SUSPENSIÓN DE
LEVOTIROXINA Y CON SOSPECHA DE RECURRENCIA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2016



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Subgerente de la Subdirección de evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD
3. Jorge Osada Liy – Médico consultor de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
5. Daniel Santos Orihuela — Médico Nuclear, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- ESSALUD
6. Arlene García Raymondi — Médico Nuclear, Jefa de la Unidad de Medicina Nuclear, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de tirotopina recombinante humana (rhTSH) en rastreo corporal total con radioyodo (¹³¹I) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides intolerante la suspensión de levotiroxina y con sospecha de recurrencia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-Tg	Anticuerpos anti-tiroglobulina
DGA	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
FDA	Food and Drug Administration
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RCT	Rastreo Corporal Total
rhTSH	Tirotropina recombinante humana (recombinant human Thyroid Stimulating Hormone) o tirotropina alfa
Tg	Tiroglobulina
TSH	Tirotropina (Thyroid Stimulating Hormone)



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	9
III.	METODOLOGÍA.....	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
	C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD	11
IV.	RESULTADOS	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	13
V.	DISCUSIÓN	19
VI.	CONCLUSIONES	21
VII.	RECOMENDACIONES.....	23
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
IX.	ANEXOS.....	26
	ANEXO N°1 – Condiciones de uso.....	26



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología del uso de la tirotrina alfa o tirotrina recombinante humana (rhTSH) como preparación para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo. Esta evaluación es específica para pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de tiroides diferenciado, en los que el retiro del tratamiento con levotiroxina no es tolerado.
- El cáncer de tiroides es el tipo más común de cáncer endocrino y representa menos del 1% de todos los tumores humanos. La incidencia anual de este cáncer varía considerablemente por área geográfica, edad y sexo. Según reportes nacionales, el cáncer de tiroides es la décimo primera causa de cáncer, aumentando su frecuencia en mujeres (6ta causa de cáncer). Si bien la frecuencia de dicha patología es baja (492 casos anuales durante el periodo 2006 a 2011), ésta ha aumentado en los últimos años.
- La mortalidad asociada al cáncer de tiroides diferenciado es baja en comparación a otros cánceres en nuestro país. A pesar de esto, estas personas se mantienen en riesgo de recurrencia por décadas después del diagnóstico, por lo que la vigilancia continua es muy importante.
- La opinión de experto de los especialistas en medicina nuclear sostiene que el rastreo corporal total con radioyodo se debe realizar en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de tiroides, posterior a tratamiento quirúrgico y ablación con radioyodo. Asimismo, detallan que este es indispensable para el diagnóstico de dichos pacientes, ya que sin ello estos no podrán continuar con un tratamiento correspondiente a su condición clínica.
- Para realizar dicha prueba de forma adecuada, se debe estimular la TSH que favorece la captación y retención del radioyodo por las células tiroideas permitiendo su detección. Esta estimulación se puede realizar de dos maneras principalmente: El retiro del tratamiento hormonal sustitutivo (Levotiroxina) y la aplicación de rhTSH. La opinión de experto de los especialistas en medicina nuclear sostiene que la aplicación de rhTSH se debe realizar en pacientes que no toleran la suspensión de la terapia hormonal.
- La evidencia encontrada a la fecha indica que el rhTSH puede ser utilizado como una opción alternativa a la suspensión de tratamiento reemplazo hormonal tiroideo como preparación para un RCT con radioyodo en los pacientes descritos. Esta opción no ha demostrado un beneficio en la precisión diagnóstica del RCT, presentando solo un beneficio de corta duración al disminuir las molestias asociadas a la realización de la prueba.



- Así, si bien la evidencia no indica el uso de la tirotropina recombinante humana (rhTSH) como una primera opción para la preparación para un rastreo corporal total con radioyodo en los pacientes descritos, esta es útil y corresponde a la única alternativa de prueba diagnóstica en el caso de los pacientes que no puedan suspender el tratamiento hormonal por falta de tolerancia definida por el médico tratante, u otras causas médicas que contraindiquen el estado hipotiroideo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de la tirotropina recombinante humana (rhTSH) como preparación para un rastreo corporal total con radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, posterior al tratamiento, en los que se sospecha recurrencia y que no puedan suspender el tratamiento hormonal por falta de tolerancia, definida por el médico tratante, u otras causas médicas que contraindiquen el estado hipotiroideo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología del uso de la tirotropina alfa o tirotropina recombinante humana (rhTSH, por su nombre en inglés) como preparación para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo. Esta evaluación es específica para pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de tiroides diferenciado, en los que el retiro del tratamiento con levotiroxina no es tolerado. Se realiza esta evaluación a solicitud del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Así, el Dr. Daniel Santos Orihuela de la Red Asistencial Almenara, siguiendo la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015, vigente para la solicitud, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, la solicitud de uso fuera del Petitorio del medicamento según la siguiente pregunta PICO:

P	Mujer de 36 años con cáncer diferenciado de tiroides sometida a tiroidectomía y terapia con radioyodo. Sospecha de recurrencia del cáncer por anti-tiroglobulina elevado y tiroglobulina bajo. No se tolera la suspensión de levotiroxina
I	TSH rh: 0,9 mg/24 horas por 2 días
C	Sin comparador
O	Efectividad y Seguridad



Luego de reuniones técnicas con los médicos nucleares Dr. Daniel Santos Orihuela del Hospital Nacional Guillermo Almenara y la Dra. Arlene García Raymondi del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

P	Paciente con cáncer diferenciado de tiroides intolerante a la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia
----------	---

I	rhTSH para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo (131I)
C	Sin comparador
O	Eficacia y seguridad

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de tiroides es el tipo más común de cáncer endocrino y representa menos del 1% de todos los tumores humanos. La incidencia anual de este cáncer varía considerablemente por área geográfica, edad y sexo (1). Según reportes nacionales, el cáncer de tiroides es la décimo primera causa de cáncer, aumentando su frecuencia en mujeres (6ta causa de cáncer). Si bien la frecuencia de dicha patología es baja (492 casos anuales durante el periodo 2006 a 2011), ésta ha aumentado en los últimos años (2).

El tratamiento del cáncer de tiroides se basa en el retiro quirúrgico de dicha glándula de forma total, al que se le puede añadir ablación de tejido residual por radioyodo. Posterior a dicho procedimiento los pacientes deben recibir terapia hormonal con levotiroxina para reemplazar la producción hormonal normal y suprimir el nuevo crecimiento del tumor (3–5).

La mortalidad asociada al cáncer de tiroides bien diferenciado es baja en comparación a otros cánceres en nuestro país (2). A pesar de esto, estas personas se mantienen en riesgo de recurrencia por décadas después del diagnóstico, por lo que la vigilancia continua es muy importante (6,7).

En personas en seguimiento a largo plazo sin signos o síntomas positivos de enfermedad, es decir posteriores al año de tratamiento, este se basa en exámenes clínicos, mediciones de tirotrópina (TSH), tiroglobulina (Tg), anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) y ecografías de cuello. La alteración de estos factores presentaría evidencia de recidiva del tumor (3–5).

En personas en las que existe evidencia de una recidiva del cáncer, se sugiere la realización de pruebas diagnósticas como el RCT con radioyodo (131I). Para realizar dicha prueba de forma adecuada, se debe estimular la TSH que favorece la captación y retención de este radioisótopo por las células tiroideas permitiendo su detección. Esta estimulación se puede realizar de 2 formas principalmente, a través del retiro del tratamiento hormonal sustitutivo (levotiroxina) o de la aplicación de rhTSH.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

En pacientes en seguimiento posterior al tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides y en los que se sospecha recidiva del mismo, se sugiere la realización pruebas diagnósticas como el RCT con radioyodo. Para realizar esta prueba en los pacientes mencionados es necesario lograr una elevación de la TSH sérica y promover la captación del marcador en el tejido tiroideo facilitando su identificación.

La tirotropina alfa o rhTSH es una glicoproteína heterodimérica con propiedades bioquímicas comparables al TSH pituitario humano. La unión de esta sustancia con receptores de TSH en las células epiteliales tiroideas o en tejido tiroideo canceroso diferenciado estimula en éstas la captación de yodo y organificación, así como la síntesis y secreción de Tg (8).

El rhTSH se distribuye como un producto liofilizado estéril y no pirogénico para ser administrado por vía intramuscular después de su reconstitución. Cada vial contiene 1,1 mg de rhTSH, que después de su reconstitución presenta una concentración de 0,9 mg/mL. Al ser usado como preparación para el RCT con radioyodo (¹³¹I), el rhTSH se administra durante 2 días seguidos, administrándose el radioyodo a las 24 horas de la segunda dosis (8).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo tirotropina alfa, como se detalla a continuación (9):

Registro Sanitario	Marca	Composición por Vial	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo
BE00811	Thyrogen 0,9 mg	Tirotropina alfa 0,9 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	S/. 2478.93 por cada vial ¹

¹ El tratamiento considera 1 vial cada 24 horas por 2 días

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto al uso del rhTSH para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo para la detección de cáncer diferenciado de tiroides, intolerante la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia.

Se realizó una búsqueda de estudios en humanos que mostraron evidencia científica en relación a los puntos desarrollados en la pregunta PICO. Se dio preferencia a estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos aleatorizados; así como a guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado. La bibliografía usada en los artículos seleccionados, así como la información disponible por entes reguladores y normativos como la Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos, o FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y, a nivel nacional, la DIGEMID.



Se consideraron estudios que evaluaron el uso del rhTSH para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo para la detección de cáncer diferenciado de tiroides, intolerante la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia. Debido a la antigüedad de la presentación al mercado del producto a evaluar, se consideró incluir para la búsqueda estudios originales publicados desde el año 1990 hasta la actualidad. Se incluyeron estudios en inglés o español de las siguientes bases de datos o fuentes de información: MEDLINE, Web of Science (ISI Web Of Knowledge), ScienceDirect, biblioteca Cochrane, la plataforma de registro internacional de ensayos clínicos de la OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>) y el Registro de ensayos clínicos del NIH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información en las bases de datos y diversas fuentes de información se consideraron los siguientes términos generales: Recombinant human Thyrotropin, rhTSH, Thyrogen, Thyroid hormone withdrawal, whole-body scan, WBS, whole-body radioiodine scanning, y recurrent differentiated thyroid carcinoma.

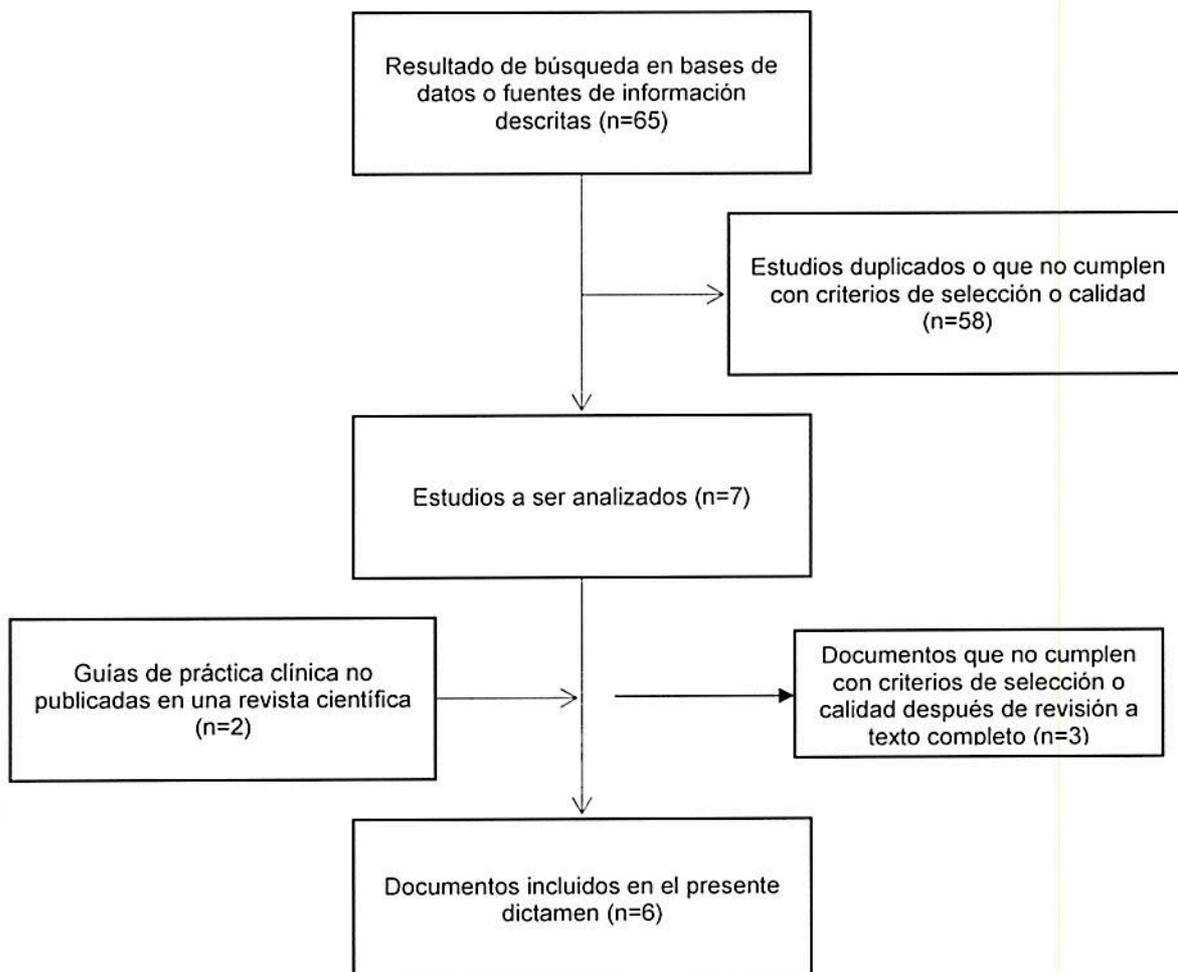
C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Se seleccionaron estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica, y estudios de validez diagnóstica; así como guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado. Asimismo, se revisó información de otros estudios y publicaciones pertinentes, como evaluaciones de tecnología sanitaria.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual para la evaluación del rhTSH para realizar un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo para la detección de cáncer diferenciado de tiroides, intolerante la suspensión de levotiroxina, con sospecha de recurrencia. Se presenta la información encontrada de acuerdo al tipo de evidencia revisada:

Guías de Práctica Clínica: Se revisaron las recomendaciones generales de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (Red Integral Nacional de Cáncer o NCCN por sus siglas en inglés), American Thyroid Association (Asociación Americana de Tiroides) y British Thyroid Association (Asociación Británica de Tiroides).

Evaluaciones de Tecnología Sanitarias (ETS): No se encontraron ETS que respondan a la pregunta PICO de interés

Revisiones Sistemáticas (RS) o Meta-análisis: Se incluye una revisión sistemática enfocada a evaluar la seguridad, eficacia y costo-efectividad del rhTSH usado como agente diagnóstico en pacientes post tiroidectomía que mantienen la terapia de supresión hormonal y en riesgo de recurrencia.

Estudios Primarios: Se incluyeron 2 estudios primarios publicados por Ladenson (1997) y Haugen (1999), los cuales evaluaron la eficacia de la administración de rhTSH en comparación al retiro de la terapia hormonal en pacientes con carcinoma de tiroides previamente tratado. Adicionalmente a estos documentos se encontraron 2 artículos (Robbins et al, 2001 y Mazzaferri et al, 2002 (10)) que no se incluyeron en el presente dictamen por problemas importantes en sus metodologías o falta de adaptación de los participantes a la pregunta PICO del presente documento.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



American Thyroid Association (2016) (3) en su guía para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer tiroideo diferenciado menciona el uso del RCT diagnóstico en tres casos clínicos primarios, en los que se incluye a los pacientes con anti-Tg, en riesgo de mediciones Tg falsas negativas, incluso cuando la ecografía de cuello es negativa. En relación a la preparación para el RCT, se indica que se puede usar de forma indistinta el rhTSH o la suspensión de la terapia hormonal, mencionando que el primero es una alternativa aceptable del segundo por sus resultados no inferiores y su mejor calidad de vida a corto plazo (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).



British Thyroid Association (2015) (4) en su guía para el manejo de cáncer tiroideo, recomienda el uso del rhTSH como método para la estimulación de Tg y preparación para el RCT en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado, en comparación a la suspensión de la terapia hormonal, debido a una mejor calidad de vida y costo efectividad (Nivel de evidencia 1+, Recomendación B). Así mismo, se indica que el rhTSH es la única opción segura posible en casos como pacientes con hipopituitarismo, enfermedad cardíaca isquémica severa, historia previa de alteraciones psiquiátricas precipitadas por hipotiroidismo y enfermedad avanzada o fragilidad.

NCCN (2015) (5) en su guía de carcinoma de tiroides indica el uso del RCT en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado con niveles estables o elevados de anti-Tg en la etapa de seguimiento y mantenimiento. Así mismo, se menciona que esta prueba

no es específica para carcinoma de tiroides en pacientes que no han tenido una tiroidectomía y ablación de tejido remanente. En relación a la preparación para el RCT, se indica que se puede usar de forma indistinta el rhTSH o la suspensión de la terapia hormonal, mencionando que el primero presenta menos síntomas y estados anímicos disfóricos en comparación al estado hipotiroideo causado por la suspensión hormonal (Consenso de los miembros basado en evidencia de bajo nivel).

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Blamey et al (2005) (11). Revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo fue evaluar la seguridad, eficacia y costo-efectividad del rhTSH usado como agente diagnóstico en pacientes post tiroidectomía que mantienen la terapia de supresión hormonal y en riesgo de recurrencia. La información obtenida para esta revisión sistemática se obtuvo a través de una búsqueda realizada a través de las siguientes bases de datos: Premedline Medline EMBASE, Cancerlit, Econlit y HealthSTAR, en las cuales se identificaron documentos publicados desde 1980 al 2002. Así mismo, se realizó una búsqueda secundaria en múltiples institutos y centros de evaluación tecnológica.

En esta revisión se identificaron 6 estudios comparativos de rhTSH. De dichas publicaciones 5 se usaron para la evaluación de la precisión diagnóstica y tres de éstos compararon resultados de RCT estimulado con rhTSH y con retiro de terapia hormonal (Ladenson et al 1997, Haugen et al 1999 y Robbins et al 2001). La revisión consideró a los 2 primeros estudios como los de mayor nivel de evidencia; a pesar de esto, los calificó con un puntaje de 9/16 en el score de calidad, desarrollado por los autores, que se usó en la evaluación. En relación al estudio de Robbins, este fue calificado con un puntaje de 0/16, no fue ciego y la selección del uso del rhTSH o retiro del tratamiento hormonal se dejó a los participantes por lo que no se incluye en el presente dictamen (12). Debido a que solo se consideraron los estudios de Ladenson y Haugen para la evaluación de eficacia, estos serán descritos y evaluados individualmente en la sección estudios primarios del presente documento.

Para la evaluación de seguridad, se usaron 3 estudios: los estudios de Ladenson y Haugen, así como un estudio de fase I/II (Meier et al 1994). Se decidió no incluir a este último en el presente dictamen por el número pequeño de participantes de forma total y por brazos (19 personas en un total de 7 brazos) y las limitaciones del diseño utilizado (13). Para la evaluación de calidad de vida la revisión solo consideró el estudio de Haugen, cuyos resultados serán descritos en la sección estudios primarios como se mencionó anteriormente.

La revisión concluye que el uso del rhTSH como agente diagnóstico aparenta ser seguro, pero tiene menor precisión diagnóstica que la preparación mediante suspensión temporal de la terapia hormonal. Si bien el estudio incluye un análisis de



costo-efectividad, este no es aplicable a nuestra realidad debido a las diferencias de costos directos e indirectos considerados en el análisis. Es importante mencionar que esta revisión sistemática se basa en un número de estudios pequeños debido a lo limitado de la información existente. Los estudios más pertinentes han sido discutidos posteriormente en el presente dictamen.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Ladenson et al (1997) (14). Estudio cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y efectos secundarios de la administración de rhTSH en comparación al retiro de la terapia hormonal en pacientes con carcinoma de tiroides previamente tratado.

Se reclutaron 152 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, previamente tratado, e indicación de RCT por sus médicos tratantes. 25 pacientes no completaron el estudio o fueron excluidos (14 por desviaciones del protocolo, 4 por efectos adversos, 4 por razones personales y 3 por falta de consenso en la lectura de imágenes por los revisores independientes), permaneciendo 127 participantes al final del estudio.

Se realizaron 2 RCT con yodo 131 en cada paciente. Para el primer examen se administró rhTSH (0,9mg cada 24 horas por 2 días) manteniendo la terapia hormonal tiroidea, 24 horas después de la segunda dosis se aplicó 131I oral (2 a 4 mCi -74 a 148 mBq-) y 48 horas después de la aplicación del radioyodo se realizó la prueba. Se continuó la terapia hormonal por un periodo mínimo de 2 semanas, después de las cuales se discontinuó hasta que los niveles séricos de tirotropina fueron mayores de 25mU por litro (Como mínimo 2 semanas extras). Posteriormente se aplicó 131I oral (Dentro del 20% de lo administrado previamente) y se realizó la otra prueba 48 horas después.



Las imágenes fueron evaluadas por 3 revisores independientes que desconocían la identidad de los pacientes, los centros o la secuencia de las pruebas. Se categorizó la calidad técnica de las imágenes y se estratificó la extensión aparente de la enfermedad por su captación de acuerdo a su localización. En número y locación de los focos de captación fueron comparados entre cada par de imágenes para clasificarlos como concordantes o discordantes. En las imágenes discordantes se consideró superior a la prueba con mayor número de focos o con una distribución más amplia de estos.



El estado clínico de los pacientes fue evaluado con la escala de Billewicz (Evaluación de signos y síntomas de hipotiroidismo) y la forma corta del perfil de estados del ánimo (Evaluación de 6 estados de ánimo: fatiga-inercia, depresión-melancolía, vigor-actividad, confusión-desorientación, tensión-ansiedad y cólera-hostilidad), al inicio del estudio y cada vez que el radioyodo fue administrado.

62 pacientes (48,82%) tuvieron un resultado positivo para una o ambas pruebas. Las 2 imágenes fueron equivalentes en 41 de los 62 pacientes (66,13%). Las imágenes obtenidas por estimulación con rhTSH fueron superiores en 3 pacientes (4,84%) y las obtenidas por retiro de la terapia hormonal fueron superiores en 18 pacientes (29,03%), observándose una diferencia significativa entre estas frecuencias ($p=0,001$). Al realizar la misma evaluación en el total de participantes, incluyendo a aquellos con resultados concordantes negativos, se consideraron equivalentes a 83,46%, observándose imágenes superiores asociadas a rhTSH en 2,36% y asociadas a retiro hormonal en 14,17% (No se menciona análisis comparativo para estos resultados).

La media de captación de ^{131}I fue más alta después del retiro de hormona tiroidea en comparación a la preparación con rhTSH de acuerdo al análisis por sondeo de tiroides ($n=47$, $0,4\pm 0,7\%$ vs $0,3\pm 0,7\%$, $p=0,004$) y al análisis por región de interés ($n=30$, $0,5\pm 0,9\%$ vs $0,3\pm 0,6\%$, $p=0,02$). Cuando se corrigió la media de captación tiroidea de radioyodo por diferencias en la retención del mismo en todo el cuerpo, el promedio de captación fraccional no difirió en ambos tipos de preparación.

Los pacientes presentaron más síntomas después del retiro de la terapia hormonal que después de la aplicación de rhTSH. Se encontraron diferencias significativas en todos los 14 signos y síntomas de hipotiroidismo registrados por la escala Billewicz ($p<0,001$) y todos los 6 estados del ánimo del perfil de estados del ánimo ($p<0,001$). La media de frecuencia cardiaca fue más lenta después del retiro de la terapia hormonal (78 ± 12 vs 68 ± 11 latidos por minuto, $p<0,001$). Así mismo, los pacientes tuvieron valores promedios más altos de colesterol (por 66%), triglicéridos (por 70%), ácido úrico (por 24%) y creatinina (por 44%) después del retiro de la terapia hormonal ($p<0,001$ para todos los análisis)

De los 152 pacientes participantes, 48 (31,58%) tuvieron efectos adversos asociados al rhTSH. El único efecto adverso común reportado fue la náusea (25 pacientes, 16,45%), indicándose que fue usualmente leve y de corta duración. No se brinda información acerca de los otros efectos adversos presentados o la severidad de los mismos.

Limitaciones del presente estudio fueron la falta de aleatorización en la secuencia de pruebas, lo que hace que los cambios biológicos producidos por las sustancias administradas en la primera prueba (rhTSH y radioyodo) puedan haber afectado a los resultados de la segunda prueba. Así mismo, la falta de estandarización de las dosis de radioyodo entre los participantes y la imposibilidad de cegar a los pacientes y médicos evaluadores, pudieron afectar también los resultados del estudio.

En relación a la evaluación clínica de los pacientes, no se describen claramente los resultados de las pruebas de evaluación clínica y laboratorio en ambos grupos indicando solo valores p agrupados. Este último hecho evita cuantificar la importancia de la magnitud de estas diferencias en la clínica del paciente.



Haugen et al (1999) (15). Estudio cuyo objetivo fue comparar el efecto de 2 regímenes de rhTSH contra el retiro de terapia hormonal como preparación para la realización de RCT con radioyodo para evaluar a pacientes con sospecha de remanentes tiroideos o cáncer diferenciado de tiroides.

Se reclutaron 229 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, previamente tratado, que requerían RCT con radioyodo. Todos los participantes contaban con niveles séricos de TSH $\leq 0,5$ mU/L, excluyéndose a personas con alteraciones médicas concurrentes de importancia o que hayan recibido agentes de contraste radiográfico que puedan interferir con la captación de radioyodo. 3 participantes no completaron el estudio, no explicándose el motivo. Así mismo, se consideró que 6 participantes contaban con resultados no evaluables por los revisores independientes, evaluando al final del estudio a los resultados de 220 participantes.

Los pacientes fueron aleatorizados en 2 brazos: En el primero (n=117) recibieron 0,9 mg de rhTSH cada 24 horas en 2 dosis, manteniendo la terapia hormonal tiroidea, 24 horas después de la segunda dosis se aplicó radioyodo oral ($4 \pm 0,4$ mCi $-148 \pm 14,8$ mBq-) y 48 horas después de dicha aplicación se realizó la prueba. Se continuó la terapia hormonal por un periodo mínimo de 2 semanas, después de las cuales se discontinuó hasta que los niveles séricos de tirotrópina fueron ≥ 25 mU/L (Como mínimo 2 semanas extras). Posteriormente se aplicó radioyodo oral (Misma dosis previa) y se realizó la otra prueba 48 horas después. En el segundo brazo (n=112), los pacientes recibieron 0,9 mg de rhTSH cada 72 horas en 3 dosis, posterior a las cuales se siguieron los mismos procedimientos que en el primer brazo.

Las imágenes fueron evaluadas por 3 revisores independientes que desconocían el orden de las pruebas. Se categorizó la calidad técnica de las imágenes y se clasificaron de acuerdo al lugar de captación y número de lesiones. La clasificación usada para todos los análisis fue el consenso de por lo menos 2 de los 3 revisores.

Se evaluaron los signos y síntomas de hipotiroidismo usando la escala de Billewicz. Así mismo se midió la calidad de vida usando el instrumento SF-36. Ambas pruebas se aplicaron en los pacientes al inicio del estudio y cada vez que el radioyodo fue administrado.

Un total de 108 pacientes (49,09%) tuvieron un resultado positivo para una o ambas pruebas. Ochenta y tres participantes (76,85%) contaban con imágenes concordantes. Las imágenes obtenidas por estimulación con rhTSH fueron superiores en 8 pacientes (7,41%) y las obtenidas por retiro de la terapia hormonal fueron superiores en 17 pacientes (15,74%). No se encontró una diferencia significativa en el número de imágenes superiores asociadas al rhTSH o al retiro de terapia hormonal en general ($p=0,108$) o en ningún brazo ($p=0,146$ y $p=0,581$ respectivamente). Al realizar la misma evaluación en el total de participantes, incluyendo a aquellos con resultados



concordantes negativos, se consideraron equivalentes a 88,64%, observándose imágenes superiores asociadas a rhTSH en 3,64% y asociadas a retiro hormonal en 7,73%. No se encontró una diferencia significativa en el número de imágenes superiores asociadas al rhTSH o al retiro de terapia hormonal en general ($p=0,108$) o en ningún brazo ($p=0,146$ y $p=0,581$ respectivamente).

Los pacientes presentaron más síntomas después del retiro de la terapia hormonal que después de la aplicación de rhTSH. Se encontraron diferencias significativas en todos los 14 signos y síntomas de hipotiroidismo registrados por la escala Billewicz ($p<0,01$). Así mismo, los pacientes reportaron mejor calidad de vida en el instrumento SF-36 después de la administración de rhTSH comparada con el retiro de la terapia hormonal en áreas como la función física, problemas con las actividades diarias como resultado de la salud física, dolor y problemas emocionales ($p<0,01$)

No se presentó una diferencia significativa de efectos adversos en ambos brazos ($p=0,08$). El evento más común fue la cefalea (9,2%), seguido de náusea (6,1%) y astenia (3,5%) dichos eventos se reportaron como generalmente leves y transitorios. No se reportaron efectos adversos serios directamente asociados a rhTSH.

El presente estudio, así como el descrito anteriormente, tampoco aleatorizó la secuencia de pruebas, a pesar de esto consideró modificar su metodología de acuerdo a la menor retención corporal de radioyodo causada por el hipotiroidismo posterior a la estimulación por rhTSH comparada con el retiro de la terapia hormonal. Así mismo, la imposibilidad de cegar a los pacientes y médicos evaluadores puede afectar también los resultados del estudio.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la evidencia publicada hasta el momento de la revisión (mayo 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de la tirotropina recombinante humana (rhTSH) como preparación para un rastreo corporal total (RCT) con radioyodo (^{131}I) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides posterior al tratamiento, en los que se sospecha recurrencia de la enfermedad y que no puedan suspender el tratamiento hormonal por falta de tolerancia.

Las guías de práctica clínica de ATA, BTA y NCCN para cáncer de tiroides diferenciado identifican al rhTSH como una opción viable como preparación para la RCT con radioyodo en este tipo de pacientes en los que no es viable la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal. La ATA y NCCN indican que ambas formas de preparación pueden ser usadas, sin dar una preferencia específica. En el caso de la BTA se prefiere el uso del rhTSH. Al evaluar la preferencia de la BTA por el uso de rhTSH, éstos se basan en estudios de calidad de vida y costo-efectividad para pacientes en los que se aplicó rhTSH para ablación de tejido tiroideo con radioyodo, caso diferente al presentado, y un estudio de evaluación económica francés, aunque en él solo se consideraron los costos indirectos de las formas de preparación y no los costos directos.

Adicionalmente a las guías mencionadas anteriormente, este dictamen incluye una revisión sistemática en la que se recopila toda la evidencia del uso de rhTSH para el diagnóstico de cáncer recurrente de tiroides hasta el año 2002. Se revisaron todos los artículos incluidos con respecto al uso de rhTSH como preparación para la realización de un RCT con radioyodo y se confirmaron los estudios de Ladenson et al. y Haugen et al. como los más adecuados para nuestra población de interés y pregunta PICO.

Los estudios primarios revisados presentan al rhTSH como una opción viable de preparación para la realización de un RCT con radioyodo. En el estudio de Ladenson et al. se indica que la calidad de las imágenes con el uso de rhTSH es inferior en comparación a la supresión hormonal, mientras que en el de Haugen et al. no se encuentra diferencia en la calidad de las imágenes con el uso de una u otra preparación para RCT. La diferencia de los resultados de ambos estudios se explica en el segundo estudio por la menor retención corporal de radioyodo causada por el hipotiroidismo posterior a la estimulación por rhTSH comparada con el retiro de la terapia hormonal. Este hecho fue considerado en el análisis del segundo estudio.

Con respecto a la metodología de los estudios revisados, la calidad de los mismos fue moderada debido a los sesgos de los estudios generados por naturaleza de la enfermedad y el medicamento evaluado. En los estudios no se pudo cegar a los



participantes directos por las diferencias de procesos en las 2 formas de preparación. Así mismo, no se pudo realizar una aleatorización de secuencia de pruebas debido a la posibilidad de necesitar la estimulación TSH después de las evaluaciones para tratamiento de ablación de tejido tiroideo con radioyodo. Algunos estudios sugieren que las dosis de escaneo de radioyodo pueden disminuir la captación posterior del mismo en el tratamiento de ablación (16,17), este hecho puede haber afectado los resultados de los estudios disminuyendo la captación de radioyodo para las imágenes asociadas a la suspensión de la terapia hormonal. A pesar de esto la calidad de las imágenes obtenidas con esta preparación no fue inferior a la preparación con rhTSH, lo que podría sugerir que este efecto no afectó a la captación de radioyodo en la segunda fase del estudio o que la suspensión de la terapia hormonal tendría un mayor efecto sobre la captación del yodo en comparación al rhTSH.

Si bien los estudios primarios presentados no detallan profundamente las características de seguridad del rhTSH, éste es aparentemente seguro presentando una frecuencia y severidad bajas de eventos adversos. La información reportada por los participantes sugiere que estos presentan una mejor calidad de vida durante la preparación con rhTSH en comparación con la suspensión de la terapia hormonal. Estos resultados podrían estar sesgados por la falta de ciego en los estudios primarios y la falta de suficiente información para evaluar si dicha diferencia tiene un impacto clínico importante. Si bien el beneficio clínico del uso de rhTSH no está claro en comparación con la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal, los estudios sugieren su uso como una alternativa razonable para la preparación de pacientes para RCT con radioyodo en los pacientes de interés, sobre todo en los que la suspensión de la terapia hormonal no es una opción viable debido a intolerancia a este tratamiento.



La opinión de experto de los especialistas en medicina nuclear que son parte de la presente evaluación sostiene que el rastreo corporal total con radioyodo se debe realizar en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de tiroides, posterior a tratamiento quirúrgico y ablación con radioyodo. Ellos detallan que esta prueba diagnóstica es indispensable para el diagnóstico de dichos pacientes, ya que sin ello éstos no podrán continuar con un tratamiento correspondiente a su condición clínica. Así mismo, sugieren el uso del rhTSH es una alternativa necesaria en pacientes que no toleren la suspensión de la terapia hormonal, específicamente en los siguientes casos: pacientes en los que no se elevan los valores de TSH por diversas causas, hipotiroidismo secundario, panhipopituitarismo y pacientes en los que no es recomendable la terapia supresiva por presentar riesgos importantes a su salud. Así, el RCT es indispensable para la evaluación de los pacientes, de acuerdo a los especialistas, y el uso de rhTSH sería la única alternativa disponible actualmente en el contexto peruano para la preparación de los pacientes de interés, en los que la suspensión de la terapia hormonal no es recomendable.



VI. CONCLUSIONES

- La evidencia encontrada a la fecha (mayo 2016) indica que el rhTSH puede ser utilizado como una opción alternativa a la suspensión de tratamiento reemplazo hormonal tiroideo como preparación para un RCT con radioyodo en los pacientes descritos. Esta opción no ha demostrado un beneficio en la precisión diagnóstica del RCT, presentando solo un beneficio de corto plazo al disminuir los efectos adversos asociados a la realización de la prueba.
- A pesar del tiempo de disponibilidad en el mercado del rhTSH, la evidencia de su uso como preparación para el rastreo corporal total con radioyodo, en pacientes con sospecha de recurrencia posterior al tratamiento de cáncer de tiroides, no es amplia. Esto se debe posiblemente al hecho de la existencia de estudios que evalúan su uso en casos similares como es el de ablación de tejido tiroideo con radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, los cuales han probado que el rhTSH estimula la absorción de radioyodo por el tejido.
- Actualmente, la rhTSH no se encuentra incluida en el incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para su uso como preparación para un rastreo corporal total con radioyodo. La preparación de uso actual para dicho procedimiento se basa en la suspensión temporal del tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo (levotiroxina), siendo el uso de rhTSH la única alternativa en casos en los que no se puede suspender dicho tratamiento.
- La opinión de experto de los especialistas en Medicina Nuclear que son parte de la presente evaluación sostiene que el rastreo corporal total con radioyodo se debe realizar en pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de tiroides, posterior a tratamiento quirúrgico y ablación con radioyodo. Ellos, detallan que esta prueba diagnóstica es indispensable para el diagnóstico de dichos pacientes, ya que sin ello estos no podrán continuar con un tratamiento correspondiente a su condición clínica. Así mismo, sugieren el uso del rhTSH en pacientes que no toleren la suspensión de la terapia hormonal, específicamente en los siguientes casos: Pacientes en los que no se elevan los valores de TSH por diversas causas, hipotiroidismo secundario, panhipopituitarismo y pacientes en los que no es recomendable la terapia supresiva por presentar riesgos importantes a su salud.
- Así, si bien la evidencia no es contundente con respecto al uso de la rhTSH como una primera opción para la preparación para un rastreo corporal total con radioyodo en los pacientes descritos, esta es útil y corresponde a la única alternativa disponible actualmente como prueba diagnóstica en el caso de los



pacientes que no puedan suspender el tratamiento hormonal por falta de tolerancia, definida por el médico tratante, u otras causas médicas que contraindiquen el estado hipotiroideo.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprueba el uso de la tirotropina recombinante humana (rhTSH) como preparación para un rastreo corporal total con radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides posterior al tratamiento, en los que se sospecha recurrencia y que no puedan suspender el tratamiento hormonal por falta de tolerancia, definida por el médico tratante, u otras causas médicas que contraindiquen el estado hipotiroideo. Las condiciones de uso se especifican en el Anexo N° 1.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usada la tirotropina recombinante humana (rhTSH) para rastreo corporal (RCT) con radioyodo se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, un informe trimestral consolidado de todas las atenciones confirmando la preparación adecuada a rastreo corporal total con radioyodo.

Desenlaces Clínicos:

Resultado de TSH 24 horas después de aplicación de dosis final de rhTSH



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild C, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editors. World cancer report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. 630 p.
2. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
4. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul 1;81:1–122.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma v2 2015 [Internet]. [cited 2016 May 29]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 Nov 1;97(5):418–28.
7. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(2):414–24.
8. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Thyrogen (Thyrotropin Alfa) NDA# 20-898 [Internet]. [cited 2016 May 29]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20898_Thyrogen.cfm
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Thyrogen [Internet]. [cited 2016 May 29]. Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/FichaProducto.aspx?idp=29579&ide=0018436>
10. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr 1;87(4):1490–8.



11. Blamey S, Barraclough B, Delbridge L, Mernagh P, Standfield L, Weston A. Using recombinant human thyroid-stimulating hormone for the diagnosis of recurrent thyroid cancer. *ANZ J Surg.* 2005;75(1-2):10–20.
12. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):619–25.
13. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):188–96.
14. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1997;337(13):888–96.
15. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant or Cancer 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877–85.
16. Park H-M, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid.* 1994;4(1):49–54.
17. Huic D, Medvedec M, Dodig D, Popovic S, Ivancevic D, Pavlinovic Ž, et al. Radioiodine uptake in thyroid cancer patients after diagnostic application of low-dose 131I. *Nucl Med Commun.* 1996;17(10):839.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la administración tirotropina recombinante humana (rhTSH) con radioyodo debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

Diagnóstico/condición de salud	Paciente postoperado de cáncer diferenciado de tiroides, con sospecha de recurrencia en el que se requiera realizar una evaluación diagnóstica mediante rastreo corporal total con radioyodo, debidamente sustentado por el médico tratante
Grupo Etario	Sin restricciones
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Intolerante la suspensión de levotiroxina por alguna de la siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none">• Pacientes que no elevan TSH por causas diversas• Hipotiroidismo secundario• Panhipopituitarismo• Pacientes donde no es recomendable retirar la terapia supresiva y presenta riesgos a su salud por permanecer en un estado hipotiroideo clínico por tiempo prolongado
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.	Solicitud firmada por el médico asistente tratante, adjuntando exámenes auxiliares que sustenten la intolerancia a la suspensión de levotiroxina. En casos en los que no se pueda demostrar la intolerancia a la suspensión de la terapia hormonal por medio de exámenes auxiliares, se debe presentar evidencias de signos y síntomas marcados de hipotiroidismo, posterior a la suspensión de la terapia hormonal mediante el uso de escalas estandarizadas como la escala de Billewicz



<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada trimestralmente para el seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>Documentación del uso de la rhTSH para la preparación del rastreo corporal total con radioyodo (131):</p> <ul style="list-style-type: none">• Resultado de niveles de TSH 24 horas después de aplicación de dosis final de rhTSH
---	---

