

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán**

Departamento de Endocrinología

**Efectividad del ^{131}I en pacientes
con enfermedad de Graves**

T E S I S

Que para obtener el Título de:
**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y
METABOLISMO**

PRESENTA

DR. ALVARO PACHÓN BURGOS

DR. JUAN A. RULL RODRIGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN



DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
TUTOR DE TESIS

MÉXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO



HOJA DE FIRMAS

INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

México, D.F.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Juan A. Rull Rodrigo
Profesor Titular del curso

Dr. Sergio Hernández Jiménez
Tutor de Tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Indice

1. Resumen	
2. Introducción	1
Antecedentes	1
Justificación	5
Objetivos	5
Hipótesis	5
3. Materiales y métodos	6
Criterios de inclusión y exclusión	6
Variables del estudio	6
Definición de variables	6
Análisis	8
4. Resultados	9
5. Discusión	14
6. Referencias bibliográficas	17

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe controversia sobre la dosis de yodo radioactivo óptima para el tratamiento de la enfermedad de Graves (EG). Se han propuesto diferentes formas de aplicación de yodo radioactivo, desde aquéllas basadas en dosimetría de alta precisión y determinación de volumen glandular por ultrasonido, hasta dosis fijas altas.

OBJETIVO

Demostrar la efectividad del ^{131}I y los factores del paciente que se asocian a mayor curación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrolectiva de los pacientes con hipertiroidismo autoinmune tratados por primera vez con ^{131}I durante 1980 a 1997. Se excluyeron a pacientes con hipertiroidismo por nódulo tiroideo o bocio multinodular, con cáncer de tiroides o con seguimiento menor de 1 año después de la aplicación del ^{131}I . Se analizaron variables demográficas, características de la enfermedad y evolución clínica y bioquímica, identificando remisión, persistencia o recurrencia del hipertiroidismo y tiempo de seguimiento.

RESULTADOS

Un total de 505 pacientes fueron analizados en el período de 1980 a 1997. El promedio de edad fue de 35.1 ± 12 años, con una relación femenino a masculino de 5 a 1, un índice de masa corporal de 22.6 ± 3.4 , historia familiar de distiroidismo de 19.4%, tabaquismo de 36.6% y uso de bebidas alcohólicas de 9.9%. El tamaño de la tiroides fue de 2.2 ± 1.1 veces lo normal y la presencia de oftalmopatía fue de 35.4%. El valor inicial de T4 fue de 220 ± 86.9 nmol/L y los pacientes recibieron una dosis de ^{131}I de 16.9 ± 4.9 mCi. El tiempo de seguimiento fue de 137.1 ± 71.4 meses. El tratamiento con ^{131}I demostró ser efectivo, logrando una tasa de curación de 80.2%. Sin embargo utilizando una dosis alta de ^{131}I (≥ 20 mCi), la tasa de curación alcanza un 87%, siendo superior a dosis menores (RR: 0.53, IC 95% (0.35-0.78), $p < 0.001$). De los factores de riesgo analizados, solo el tamaño glandular (igual o mayor de tres veces lo normal) RR: 2.34 (1.63-3.36), $p < 0.001$, la presencia de oftalmopatía RR: 1.72 (1.21-2.44), $p < 0.003$ y dar una dosis insuficiente de ^{131}I (menor de 20 mCi) RR: 1.90 (1.27-2.84), $p < 0.001$.

CONCLUSIONES

Con dosis ≥ 20 mCi se obtuvo un porcentaje de curación mayor que lo observado con dosis menores. La presencia de oftalmopatía y una glándula tiroides igual o mayor de 3 veces lo normal son factores de riesgo asociado a menor curación.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La enfermedad de Graves es una patología autoinmune caracterizada por hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y con menor frecuencia dermopatía. Aunque el escrutinio con la medición de hormona estimulante de tiroides (TSH) ha facilitado el diagnóstico de esta enfermedad, se deben identificar presentaciones clínicas atípicas o heterogéneas^{1,2}. Para su tratamiento se han utilizado tres modalidades terapéuticas: la administración de drogas de acción antitiroidea (DAAT), cirugía excisional y la aplicación de yodo radiactivo. Para la elección de la terapia se consideran varios factores como la edad del paciente, gravedad de la enfermedad, tamaño de la glándula tiroides, entre otros³.

La terapia con yodo radiactivo fue aplicada por primera vez en 1941 por físicos en el Hospital General de Massachusetts en Boston. El primero en utilizarse fue el ¹³⁰I, el cual tiene una vida media de 12.4 horas. En 1946, se comenzó a utilizar el ¹³¹I dado su relativo bajo costo, su conveniente vida media de 8 días y su adecuada efectividad terapéutica convirtiéndose en una de las terapias estándar para el hipertiroidismo⁴. Su administración es por vía oral, en solución o en forma de cápsulas; se incorpora rápidamente dentro de la tiroides y a través de sus emisiones beta, produce inflamación, daño en la célula folicular dentro de las primeras 6-18 semanas y finalmente fibrosis¹.

El principal objetivo de la terapia consistía en el control del hipertiroidismo con posterior eutiroidismo sostenido evitando el desarrollo de hipotiroidismo que requería tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas⁵. Actualmente el hipotiroidismo post-radiación es más aceptado en comparación a las décadas precedentes, sin embargo no existe un método de dosis única de tratamiento que pueda lograr este objetivo. La evolución de estos enfermos se ve afectada por un gran número de variables como edad, género, y tamaño de la glándula, gravedad y duración del estímulo tiroideo autoinmune subyacente, la radiación administrada a la glándula y el uso previo de fármacos antitiroideos⁶ por lo que existe controversia sobre la dosis óptima de yodo radiactivo para el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Se han propuesto diferentes metodologías para determinar la dosis de ¹³¹I, desde aquellas basadas en dosimetría de alta precisión y determinación de volumen glandular por ultrasonido, hasta dosis fijas altas^{5,7-13}. En general, existen dos tipos de administración de yodo radiactivo:

-aplicar una dosis fija para todos los pacientes, independientemente del tamaño de la glándula tiroidea y de su captación de ¹³¹I.

- prescribir una dosis corregida de acuerdo al tamaño de la tiroides (determinado clínicamente o por estudios de imagen) y su capacidad de concentración de yodo.

Otros autores incluyen además el uso de pequeñas dosis repetidas, tantas como sean necesarias y las dosis fijas escalonadas basadas en el tamaño tiroideo estimado⁴.

La administración de una dosis única de ¹³¹I tiene como ventajas el control rápido del hipertiroidismo, disminuyendo la morbilidad y los costos asociados con dosis repetidas o a un tratamiento primario inefectivo o insuficiente. Aunque el ¹³¹I es relativamente barato, los costos se incrementan si se requieren medidas complejas como son el uso de exámenes de gabinete como la captación de yodo, el recambio del yodo en la tiroides, y la medición del volumen tiroideo^{4,5}. En una serie de 261 pacientes con enfermedad de Graves⁷ se administró una dosis promedio de ¹³¹I de 14.6mCi (540MBq), al año 86% logró el control de la enfermedad evolucionando al estado hipotiroideo o eutiroideo; 14% permaneció hipertiroides; y de los pacientes tratados exitosamente 83% tuvo hipotiroidismo persistente (más del 90% durante los primeros 6 meses), y sólo 3% lograron el eutiroidismo. De los pacientes que fallaron al tratamiento 12% tuvo hipertiroidismo persistente y 2% hipotiroidismo seguido de hipertiroidismo recurrente. Los pacientes que no respondieron al tratamiento, en comparación con aquellos que si respondieron, eran más jóvenes (34±14 años vs 43±16 años, p<0.01), tenían volúmenes glandulares mayores (73±41 gramos vs 48±15 gramos, p<0.01), niveles más altos de tiroxina en suero (19±4 µg/dL vs 16±5 µg/dL, p<0.01), mayor captación con ¹²³I a las 24 horas (66±13 % vs 57±14%, p<0.01), menores dosis de ¹³¹I (13.1±3.6mCi vs 14.8 ±4.2 mCi, p<0.02), el 100% usaba previamente drogas antitiroideas comparado con un 79% en el grupo exitoso (p<0.01) y tenían mayor frecuencia de oftalmopatía de Graves (58% vs 17%, p<0.01). Los pacientes con hipotiroidismo transitorio seguido de hipertiroidismo recurrente fueron más jóvenes (26±14 vs 42±16, p: 0.02), tenían mayor bocio (110±82 gramos vs 48±15, p<0.01) y la mayoría recibió tratamiento con propiltiouracilo antes de la administración de ¹³¹I (100 vs 41, p <0.01).

Kendall-Taylor¹⁴ examinó 225 pacientes con enfermedad de Graves y utilizó una dosis de 15mCi (555MBq) ¹³¹I, obteniendo en 64% de los pacientes hipotiroidismo y en 30% función tiroidea normal un año después. En un intento por determinar el método y la dosis de ¹³¹I ideal, Leslie y cols.⁶ seleccionaron 88 pacientes con enfermedad de Graves y los asignaron a 4 grupos. Los 2 primeros grupos recibieron dosis fijas de ¹³¹I y los otros dos dosis ajustadas de ¹³¹I de acuerdo a la captación de ¹³¹I a las 24 horas, siendo seguidos por un promedio de 80 meses (10-111 meses). El grupo de dosis fijas de ¹³¹I se dividió en dosis fija baja (6.46±0.16mCi) o alta (9.54±0.3mCi) y el grupo de dosis ajustada se dividió en dosis ajustada baja (8.5±4.4mCi) o alta (12.3±6.02mCi). Durante el seguimiento, 23.8% presentaron hipertiroidismo persistente/recurrente, 69.3% desarrollaron hipotiroidismo, y solo 6.8% tuvieron eutiroidismo. En esta serie los

resultados no tuvieron relación con las dosis de yodo utilizadas aunque el grupo de hipertiroidismo recurrente/persistente recibió dosis más bajas. En el análisis univariado, se identificó que las tasas más altas de hipertiroidismo se dieron en los pacientes más jóvenes ($p=0.016$), y en los que recibieron las dosis más bajas de ^{131}I (el grupo hipertiroidico 2.81 ± 1.52 MBq/g vs grupo eutiroidico 3.75 ± 1.01 MBq/g vs grupo hipotiroideo 3.67 ± 1.53 MBq/g , $p=0.015$). Los autores concluyen que las dosis fijas de ^{131}I son tan efectivas como las dosis calculadas para el tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

A pesar de las evidencias, aún no se define la dosis fija ideal de tratamiento, hay quienes argumentan que el porcentaje de pacientes que permaneció hipertiroidicos luego de 80 meses de seguimiento en esta serie, es inaceptablemente alta, y que las dosis administradas debiesen ser más grandes^{5,6}. En otro estudio, Al-Kaabi y cols.¹⁵ trataron un grupo de pacientes con hipertiroidismo con dosis fijas que variaban de 350 MBq (9.46mCi) -399 MBq (10.8mCi) hasta dosis mayores de 600 MBq (16.22mCi) y concluyeron que con 550MBq (14.86mCi) a 599MBq (16.19mCi) se obtienen resultados óptimos(93% de cura). Peters y cols.¹⁶ utilizaron dosis fijas de 15mCi y las compararon con dosis ajustadas por volumen de la tiroides por ultrasonido y la cinética del ^{131}I , concluyendo que se debe individualizar la dosis y utilizar como objetivo 200 Gy de dosis de radiación a la tiroides. Jarlov y cols.¹⁷ utilizaron diferentes dosis fijas de ^{131}I , 185MBq (5mCi), 370 MBq (10mCi) y 555 MBq(15mCi) en comparación con dosis ajustadas por volumen tiroideo determinado por ultrasonido y por captación de yodo a las 24 horas, hasta un máximo de 740 MBq (20mCi) encontrando que las dosis semicuantitativas son tan efectivas como aquellas muy elaboradas y el costo-efectividad es mayor, sin embargo en este estudio se incluyeron otros tipos de hipertiroidismo , por lo que no se puede aplicar a todos los pacientes con enfermedad de Graves.

Algunos autores proponen la administración de dosis bajas de 5 mCi de ^{131}I (185MBq), principalmente en aquellos pacientes con una enfermedad leve y sin complicaciones. Allahabadia y cols. compararon dosis fija de 5 y 10 mCi, encontrando una mayor tasa de éxito en el grupo de 10 mCi de 84.6% vs 66.6% en comparación con el de 5mCi ($p<0.0001$). El sexo masculino tuvo una porcentaje de curación más bajo que el sexo femenino (67.6 % vs 76.7%, $p=0.02$ respectivamente), mientras que los pacientes jóvenes (<40 años) tuvieron una menor tasa de curación respecto a los mayores de 40 años (68.9% vs 79.3%, $p\leq 0.0001$). Los pacientes con hipertiroidismo más severo ($p<0.0001$), y con bocio de tamaño mediano o grande (evaluado clínicamente) tuvieron menor probabilidad de responder luego de una dosis única de ^{131}I ($p<0.0001$). El uso de drogas antitiroideas 2 semanas antes o después de recibir el ^{131}I , resultó en una reducción significativa de la tasa de curación en aquellos pacientes que recibieron 5 mCi , pero no en aquellos que recibieron 10 mCi.

La experiencia clínica sugiere diferencias en la sensibilidad a la radiación en la tiroides de pacientes con enfermedad de Graves, incluso cuando se toma en consideración el volumen y la vida media del yodo⁴. La medición de la captación glandular del yodo ¹³¹I antes de recibir la dosis terapéutica (incluso si se usan dosis fijas) ha sido recomendada con el fin de prevenir una administración inapropiada a un paciente con una tiroiditis linfocítica silente aunque por definición en el paciente con enfermedad de Graves se debió demostrar una captación de ¹³¹I ≥ 20 % desde un inicio⁶.

El impacto de las DAAT en la evolución de pacientes tratados con ¹³¹I está en debate, la preponderancia de datos sugiere que el propiltiouracilo, no así el metimazol, reduce la eficacia terapéutica de la terapia del ¹³¹I^{6,7,19-22}. Alexander y cols.⁷ encontraron que todos los pacientes sin exposición a DAAT antes del tratamiento con ¹³¹I tenían mayor éxito en comparación con aquellos que recibieron tratamiento previo con DAAT. En este estudio solo 1 de 55 pacientes tratados con DAAT al menos durante 4 meses fallaron al tratamiento con ¹³¹I, por el contrario un grupo importante de pacientes que recibieron tratamiento con propiltiouracilo o metimazol por 4 meses o más requirieron un segundo tratamiento. Braga y Andrade¹⁹ concluyen que el metimazol no influye en el resultado del tratamiento con ¹³¹I.²¹ El tratamiento con carbimazol disminuye la tasa de éxito del tratamiento con ¹³¹I.

Se han descrito factores que influyen en la resistencia de la terapia con ¹³¹I que obligan a utilizar dosis más altas: Estos enfermos usualmente son más jóvenes, con bocios grandes (visibles o mayor de 40gr), hipertiroidismo severo y captación mayor.^{7,18,21} El trabajo de Alexander y Larsen⁷ añade varios factores que pudiesen influir en el éxito o no del tratamiento. Estos factores son género, edad del diagnóstico, niveles séricos de T4, captación de yodo a las 24 horas, dosis de ¹³¹I, uso de drogas antitiroideas o la presencia de oftalmopatía, sin embargo en recientes publicaciones estos factores no han influido en los resultados del tratamiento¹¹.

En la experiencia clínica de nuestra institución se han administrado dosis mayores de ¹³¹I (de 20 a 30 mCi) para el tratamiento de la enfermedad de Graves, aún mayores de las reportadas en la literatura como "altas" (15 mCi).

JUSTIFICACIÓN

La administración de ^{131}I ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Graves, sin embargo no existe acuerdo acerca de la forma de calcular la dosis. De la diversidad de opciones terapéuticas propuestas para el tratamiento de la enfermedad de Graves, existen aquellas muy complejas que utilizan gamagrama, ultrasonido, porcentaje de retención de yodo, entre otras, y que conlleva un alto costo para el paciente, sobre todo si a pesar de estos esfuerzos requiere una nueva dosis de ^{131}I posteriormente, esto aunado a las ausencias laborales, pérdidas económicas, la utilización de recursos humanos especializados y no menos importante el impacto en la familia. Ante este panorama, se hace necesario buscar métodos sencillos, efectivos y fácilmente aplicables en nuestra población.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la efectividad del ^{131}I en el tratamiento de pacientes con hipertiroidismo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar los factores asociados con persistencia del hipertiroidismo
- Determinar la magnitud de hipotiroidismo transitorio o persistencia del hipertiroidismo.

HIPÓTESIS ALTERNA

Dosis ≥ 20 mCi de ^{131}I se asocian con mayor tasa de éxito, menor persistencia del hipertiroidismo.

HIPÓTESIS NULA

Dosis ≥ 20 mCi de ^{131}I no se asocian con mayor tasa de éxito, ni menor persistencia del hipertiroidismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes que recibieron ^{131}I como terapia de la enfermedad de Graves en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 1980 al 1997. Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Graves en base a los síntomas y signos clásicos compatibles con esta entidad, con pruebas de funcionamiento tiroideo de hipertiroidismo, captación de ^{131}I mayor de 20% y títulos de anticuerpos antitiroideos .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de enfermedad de Graves tratados con ^{131}I durante el período que comprende este estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otros tipos de hipertiroidismo o tirotoxicosis (nódulo autónomo, bocio multinodular tóxico, facticio, fenómeno de Jod-Basedow)
- Pacientes con cáncer de tiroides
- Pacientes que han recibido dosis previa de ^{131}I
- Pacientes que recibieron ^{131}I luego de tratamiento quirúrgico.
- Pacientes con seguimiento menor a un año.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable independiente: dosis alta de ^{131}I

Variable dependiente: efectividad de la terapia en paciente con enfermedad de Graves

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad : tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.

Toxicomanías: consumo de alcohol, tabaquismo y drogas .

Tiempo de evolución del hipertiroidismo : tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico.

Dosis de ^{131}I : cantidad de ^{131}I administrada en mCi

Sexo: género

Historia familiar de distiroidismo: Antecedente familiar de patología tiroidea

Tamaño del bocio: tamaño de la glándula tiroides estimada clínicamente por un endocrinólogo (en comparación con lo normal) o por estudios de gabinete

(ultrasonido y gammagrama de tiroides), expresado en número de veces mayor al tamaño de la glándula tiroides normal.

Niveles de T4: valores de tiroxina sérica determinadas en nmol/L.

Captación de ^{131}I a las 24 horas : determinación en % de la capacidad de la glándula tiroides para captar el ^{131}I .

Drogas de acción antitiroidea : metimazol, carbimazol, propiltiouracilo.

Oftalmopatía: aumento de tejidos blandos o grasa peri o retroocular determinados por estudios de gabinete (TAC o RM de órbita) o la presencia a la exploración física de datos congestivos y/o inflamatorios asociado a proptosis ocular y limitación de movimiento de músculos extraoculares.

Persistencia del hipertiroidismo: elevación persistente de hormonas tiroideas, asociada o no a cuadro clínico de tirotoxicosis.

Recurrencia del hipertiroidismo: Paciente que durante el seguimiento post tratamiento con ^{131}I cursa con hipotiroidismo transitorio y posteriormente con elevación de hormonas tiroideas plasmáticas asociado o no a sintomatología de tirotoxicosis.

Eutiroideo: Paciente que al año de tratamiento tiene pruebas normales de función tiroidea y no requiere de sustitución con levotiroxina.

Hipotiroidismo transitorio: Paciente al cual se aplicó ^{131}I con elevación transitoria de TSH y posterior recurrencia de sus síntomas luego de haber tenido una aparente respuesta satisfactoria, en ausencia de DAAT o de yodo inorgánico.

Hipotiroidismo permanente: paciente que requiere tratamiento sustitutivo en forma constante al año de seguimiento.

Criterios de curación: paciente eutiroideo sin sustitución o con hipotiroidismo sustituido luego de un año de seguimiento clínico y/o bioquímico.

Criterios de no curación : Hipotiroidismo transitorio o recurrencia del hipertiroidismo, paciente que requiera uso de drogas antitiroideas o la persistencia de síntomas y datos bioquímicos de hipertiroidismo.

ANÁLISIS

Las variables cuantitativas continuas y discretas se analizaron con medidas de tendencia central (media y desviación estándar) y para las variables cualitativas nominales se calcularon proporciones con el SPSS versión 12. En la fase analítica se calculó significancia estadística con T de Student y chi cuadrado de Yates corregido y Fisher para las medias y proporciones, considerándose significativo un valor de $p < 0.05$ y se determinó la fuerza de asociación mediante el riesgo relativo con el programa StatCalc de EpiInfo 2002.

RESULTADOS

De 1980 a 1997 se obtuvieron los datos de 504 pacientes, los cuales se encuentran resumidos en la Tabla 1. El promedio de edad de los pacientes fue de 35.11 ± 12.6 años, con una relación femenino a masculino de 5:1 e índice de masa corporal de 22.6 ± 3.4 . El 19.4% tenían historia familiar de distiroidismo, 36.6% fumaban y el 9.9% consumían alcohol. El tiempo de evolución del hipertiroidismo previo al diagnóstico fue de 23 ± 34.6 meses. En su primera evaluación en el instituto, se anotaron los signos vitales, encontrándose la mayoría de los pacientes sin tratamiento, con frecuencia cardíaca de 97.1 ± 20.6 latidos por minuto, tensión arterial sistólica de 131.3 ± 19 mmHg y tensión arterial diastólica de 75 ± 11 mmHg. El tamaño de la glándula tiroides se estimó clínicamente como 2.28 ± 1.1 veces mayor de lo normal y la prevalencia de oftalmopatía fue de 35.4%. El valor de T4 inicial fue de 220 ± 86.9 nmol/L y el porcentaje de la captación gammagráfica de ^{131}I fue de $52.6 \pm 17.6\%$. El tiempo previo de tratamiento con metimazol fue de 18.5 ± 22 meses y con propanolol fue de 15.8 ± 18.1 meses. La dosis promedio terapéutica de ^{131}I fue de 16.9 ± 4.9 mCi. El promedio de tiempo de seguimiento fue de 137.1 ± 71.4 meses.

Al año de recibir ^{131}I , aquellos pacientes que se encontraban en el grupo que recibió una dosis $\geq 20\text{mCi}$ tuvieron un mayor porcentaje de curación (87% vs 75.1%) y menores porcentajes de recurrencia y persistencia (2.8% vs 4.5% y 10.2% vs 20.4%) del hipertiroidismo en comparación con el grupo de menor dosis (Tabla 2). Al analizar las características generales del grupo de pacientes curados y no curados, se encontró que en el grupo de pacientes no curados el tamaño de la glándula tiroides fue mayor (2.9 ± 1.2 vs 2.1 ± 1.1), la prevalencia de oftalmopatía fue mayor (48.5% vs 32.2%), y el 71.7% recibió una dosis de ^{131}I fue menor de 20mCi, lo cual fue estadísticamente significativo. (Tabla 1).

Al estudiar los diversos factores que pudiesen influir en la curación de los pacientes (sexo masculino, historia familiar de distiroidismo, tabaquismo, alcoholismo, tiroides igual o mayor a tres veces el tamaño normal, presencia de oftalmopatía y dosis de ^{131}I), se encontró que un tamaño de la glándula tiroides mayor o igual de 3 veces lo normal (RR:2.34, IC: 1.63-3.36, $p < 0.001$), la presencia de oftalmopatía (RR:1.72, IC: 1.21-2.44, $p=0.003$) y el uso de una dosis de ^{131}I menor de 20mCi (RR: 1.90, IC: 1.27-2.84, $p<0.001$) se asociaron a menor curación.

Tabla 1
Características generales de la población

	Población total (n=505)	Curados (n= 405)	No curados (n=100)	p**
Edad (m)*	35.1 ± 12.6	35.3 ± 12.6	34.6 ± 12.8	NS
Masculino (%)	15.0	15.3	14.1	NS
Historia familiar de distirodismo (%)	19.4	20.7	14.1	NS
Tabaquismo (%)	36.6	36.8	36.4	NS
Alcoholismo (%)	9.9	9.6	11.1	NS
Evolución del hipertiroidismo (m)	23.0 ± 34.6	21.9 ± 29.4	28.1 ± 50.8	NS
FC*	97.1 ± 20.6	96.4 ± 20.7	100 ± 20.5	NS
TA sistólica*	131.3 ± 19	130.4 ± 19.0	135.6 ± 19.1	NS
TA diastólica*	75.0 ± 11	74.9 ± 11.3	75.8 ± 10.0	NS
IMC*	22.6 ± 3.4	22.6 ± 3.4	22.7 ± 3.7	NS
Tamaño tiroides*	2.2 ± 1.1	2.1 ± 1.1	2.9 ± 1.2	< 0.001
Oftalmopatía (%)	35.4	32.2	48.5	0.003
T4 inicial (nmol/L)*	220.0 ± 86.9	218.9 ± 84.8	224.1 ± 96.2	NS
% captación ¹³¹ I *	52.6 ± 17.6	52.8 ± 17.6	51.7 ± 17.5	NS
T de tx previo con tapazol (m)*	18.5 ± 22.1	18.5 ± 21.7	18.8 ± 24.9	NS
T de tx previo con β bloq. (m)*	15.8 ± 18.1	15.5 ± 16.4	17.6 ± 24.0	NS
Dosis ¹³¹ I (mCi)*	16.9 ± 4.9	17.4 ± 4.8	15.3 ± 5.2	NS
Dosis ¹³¹ I ≥ 20 mCi (%)	42.7	46.4	28.3	< 0.001
Tiempo de seguimiento (m)*	137.1 ± 71.4	130.7 ± 70.5	164 ± 70	NS

* Media ± desviación estándar

** Significancia estadística p< 0.05

Tabla 2

Efectividad del ^{131}I según dosis de aplicación

Dosis (mCi)	Recurrencia (%) (n= 19)	Persistencia (%) (n= 81)	Curación (%) (n= 405)
< 20 mCi (n= 288)	4.5	20.4	75.1
≥ 20 mCi (n=216)	2.8	10.2	87

Tabla 3
Factores asociados a la efectividad del ¹³¹I

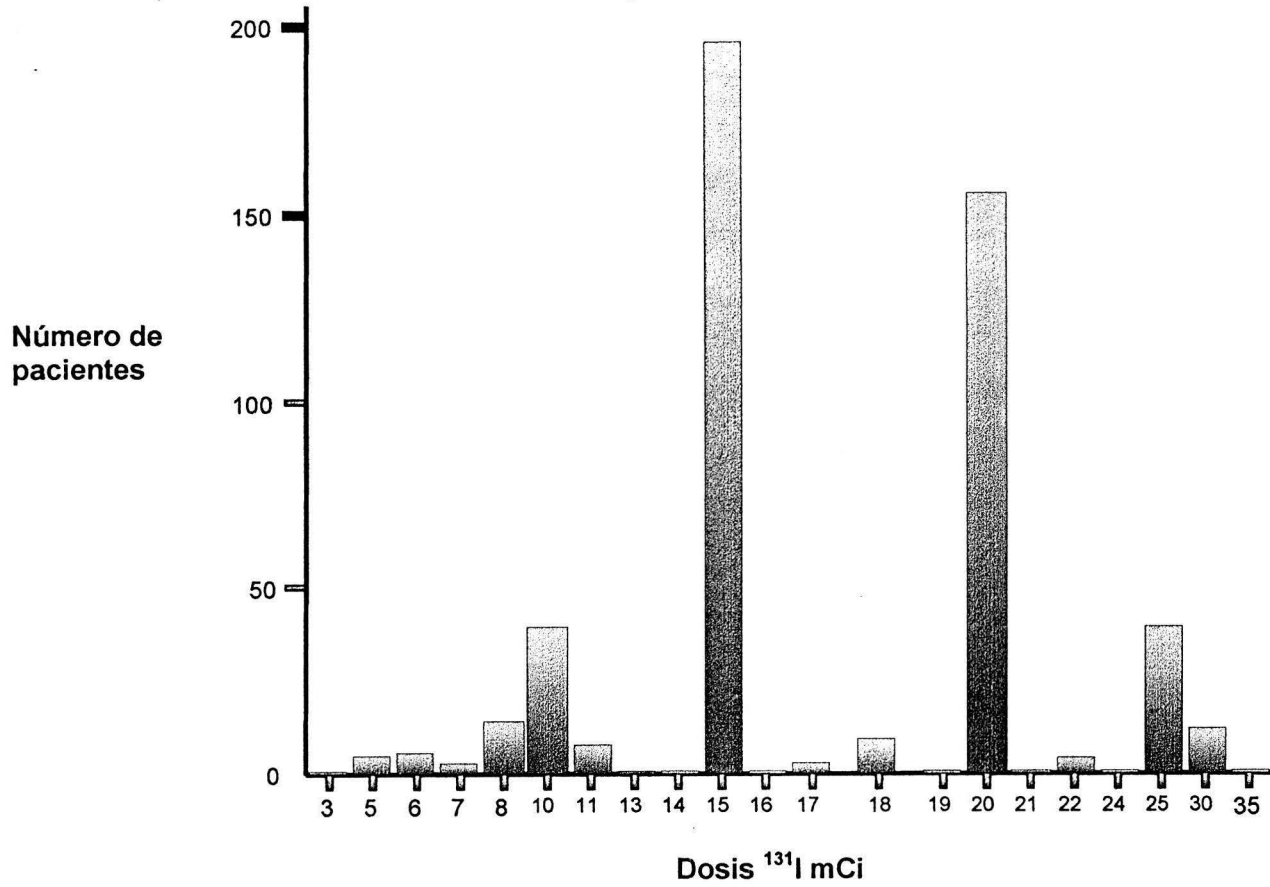
Factor	Curados (n=405)	No curados (n=100)	♦RR (IC: 95%)	P*
Sexo masc. (%)	15.3	14.1	0.93 (0.56-1.54)	0.89
Historia familiar (%)	20.7	14.1	0.68 (0.41-1.15)	0.17
Tabaquismo (%)	36.8	36.4	0.99 (0.68-1.42)	0.92
Alcoholismo (%)	9.6	11.1	1.14 (0.65-1.98)	0.79
Tiroides ≥3x (%)	34.3	60.6	2.34 (1.63-3.36)	< 0.001
Oftalmopatía (%)	32	48.4	1.72 (1.21-2.44)	0.003
Dosis < 20 mCi (%)	53.5	71.7	1.90 (1.27-2.84)	0.001

♦ RR: riesgo relativo con intervalo de confianza del 95%

* p: significancia estadística < 0.05

** 3x: tres veces el tamaño normal.

Figura 1
Distribución de la población de acuerdo a la dosis de ^{131}I



DISCUSIÓN

El ^{131}I ha sido utilizado para el tratamiento de enfermedad de Graves por más de sesenta años con eficacia y seguridad, sin embargo existe gran controversia acerca de la forma de calcular la dosis ideal a administrar para obtener una mayor tasa de curación y menor recurrencia y/o persistencia de la enfermedad. Uno de los problemas al que se enfrenta el médico al revisar la literatura consiste en que se utilizan diversos criterios para establecer el diagnóstico de la enfermedad²³, existencia de oftalmopatía y el tamaño de la glándula tiroidea, lo mismo que la definición de curación. Además de estos inconvenientes, existen diversos factores que se han asociado a una menor tasa de éxito, los cuales no son consistentes en los diversos estudios. Ante esta gran diversidad de información, el médico necesita datos firmes y aplicables a la práctica clínica. Uno de los factores que explican que a dosis similares de ^{131}I se obtengan diferentes tasa de éxito es la radiosensibilidad del individuo. Sin embargo, esta no es una variable que se evalúe fácilmente. Además cualquiera que sea el protocolo utilizado para calcular la dosis de ^{131}I , la mayoría de los pacientes desarrollará hipotiroidismo (efecto inducido por el ^{131}I y/o la enfermedad de base).⁷ En vista de que el hipotiroidismo no constituye más un motivo de gran conflicto y por el contrario representa una forma más fácil de controlar al paciente hipertiroideo, Nordyke²⁴ analizó 605 pacientes con dosis crecientes de ^{131}I , encontrando un aumento en la relación entre 5 y 10 mCi y el porcentaje de curación. El peso de la glándula también fue un factor determinante en la curación de este grupo de individuos. Sin embargo, la edad y el sexo no alcanzaron significancia estadística. Este estudio concluyó que la mínima dosis de ^{131}I que se debe aplicar a estos pacientes es de 10mCi y debe incrementarse conforme aumenta el tamaño de la glándula tiroidea. Los hallazgos encontrados en este estudio fueron reforzados por los resultados de tres estudios recientes^{5,6,7,25}. Recientemente Read y colaboradores^{26,27} realizaron un análisis retrospectivo de 116 pacientes menores de 20 años de edad, los cuales recibieron dosis bajas de ^{131}I (promedio de 5.3mCi) entre 1953 y 1973, con la finalidad de evitar el hipotiroidismo y con un seguimiento promedio de 36 años. Read encontró una alta tasa de persistencia del hipertiroidismo (36%), los cuales requirieron varias dosis adicionales para controlar la enfermedad. Al final del seguimiento no encontró casos de cáncer, leucemia, abortos espontáneos y anomalías congénitas en este grupo de pacientes.

Nuestra población de estudio fue de 505 mexicanos de diferentes estados del país, los cuales representan 17 años de experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, a lo largo de los cuales se demuestra la tendencia de incrementar la dosis del radiofármaco con la finalidad de disminuir la necesidad de repetir el tratamiento y/o causar mayores pérdidas económicas e incertidumbre al paciente y familiares del enfermo. Nuestros resultados demuestran la efectividad del ^{131}I al conseguir una tasa de curación de del 80.2% al año de seguimiento posterior a la administración del tratamiento.

Estudios recientes realizados por Larsen⁴ y Leslie⁶ sugieren que el aumentar la dosis de ¹³¹I pudiese mejorar la respuesta de los enfermos y evitar dosis subsiguientes. Alexander y Larsen⁴ encontraron que dar dosis más altas a las usuales es seguro, simple y evita la necesidad de un seguimiento muy largo para evaluar el efecto retardado de las dosis bajas, detalle muy importante sobre todo en pacientes que no acuden rutinariamente a su seguimiento luego de recibir la dosis de ¹³¹I. Además recomienda aumentar aún más las dosis en aquellos pacientes con un hipertiroidismo más severo como aquellos con una glándula de gran tamaño (4 veces lo normal). Por otro lado Leslie y colaboradores⁶ en un estudio prospectivo establecen que no hay ninguna ventaja en dar dosis ajustada por gramos de tejido tiroideo vs las dosis fijas. Esto es importante debido a que es un abordaje simple y evita aumentar el costo del tratamiento, ya que el ajustar la dosis implica además la utilización de diversos estudios de gabinete como gammagrama tiroideo o ultrasonido, que sólo encarecen el tratamiento y no mejoran los resultados. Esta posición es apoyada además por las guías de tratamiento con ¹³¹I del Reino Unido²⁸, sin embargo enfatiza, que sería recomendable que un paciente, de forma ideal tenga un gammagrama tiroideo con la finalidad de evitar administrarle yodo a un paciente con una tiroiditis silente.

En nuestra población de estudio queda claramente demostrado que una dosis ≥ 20 mCi constituye una dosis altamente efectiva, la cual consigue mayor tasa de curación (87% vs 75.1%), menor tasa de recurrencias (2.8% vs 4.5%) y una menor tasa de persistencia del hipertiroidismo (10.2% vs 20.4%) que dosis menores a ésta. Existen parámetros clínicos sencillos de determinar en el consultorio, como tamaño de la glándula y presencia de oftalmopatía, que permiten identificar aquellos enfermos con mayor severidad de la enfermedad y/o autoinmunidad, datos que alertan al médico sobre la necesidad de un tratamiento más agresivo y definitivo. La presencia de una glándula 3 veces mayor a lo normal o más, aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento a casi 2.5 veces. La presencia de oftalmopatía y el dar una dosis insuficiente se asocian a un mayor riesgo de fracaso o no curación a casi 2 veces.

Este estudio tiene como inconveniente el carácter retrospectivo, además de que los años que incluye (1980 a 1997), expresa el pensar de una diversidad de médicos y la tendencia del tratamiento con ¹³¹I a lo largo de los años tal como se demostró en otros escritos^{24, 26}. Sin embargo, como puntos a favor, es un estudio con un gran número de individuos, de los más grandes reportados en la literatura, con una amplia gama de dosis (3-35 mCi) que refleja los cambios a lo largo del tiempo que ha sufrido el tratamiento con ¹³¹I. Además, a pesar de los diversos criterios que pudieron prevalecer para decidir dar una dosis de ¹³¹I, dosis altas de ¹³¹I (≥ 20 mCi) obtienen resultados consistentes y existe menos variabilidad.

En conclusión, la dosis fija ≥ 20 mCi es una manera sencilla, segura, de ofrecer un tratamiento definitivo a un enfermo que amerita una solución pronta a su

problema y que no aumente los costos del tratamiento de su enfermedad. Dos parámetros sencillos de determinar en el consultorio y útiles en la toma de decisiones son la presencia de oftalmopatía y el tamaño de la tiroides.

BIBLIOGRAFIA

1. Ginsberg JO. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*.2003; 168 (5) : 575-585.
2. Davies TE, Larsen RE. Thyrotoxicosis. In: Larsen RE, Kronenberg HE, Melmed SH. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2003.p.374-401.
3. Topping OV, Tallstedt LE, Wallin GO. Graves'Hyperthyroidism: Treatment with Antithyroid Drugs, Surgery, or Radioiodine—A Prospective, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab*.1996; 8: 2986-93 .
4. Kaplan MI, Meier DO, Dworkin HO. Treatment of Hiperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am*.1998;27: 205-222.
5. Leslie WI, Ward LI, Salamon EL et al. A Randomized Comparison of Radioiodine Doses in Graves'Hyperthyroidism.*J Clin Endocrinol Metab*.2003; 88(3): 978-983.
6. Kalinyak JU, McDougall RO. Editorial : How Should the Dose of iodine-131 Be Determined in the Treatment of Graves'Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* .2003; 88 (3): 975-977.
7. Alexander ER, Larsen RE. High Dose ¹³¹I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves'Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 : 1073-1077.
8. Giovanella L, De Palma D, Ceriani L,et al. Radioiodine Treatment of hypertyroidism using a simplified dosimetric approach.*Radiol Med(Torino)*. 2000;100(6):480-483.
9. Haase A, Bahre M, Lauer I ,et al. Radioiodine therapy in Graves'hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.2000;108(2):133-137.
10. Howarth D, Epstein M, Lan L, et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease : a clinical outcome study.*Eur J Nucl Med*. 2001; 28(10): 1489-1495.
11. Rodado MA, García VI, García PO,et al. Results of treatment with calculated doses of radioiodine depending on gland size and morphology in graves' disease. Analysis of variables. *Rev Esp Med Nucl* . 2003; 22(2) : 76-81.
12. Lucas JE. Use of Thyroid Ultrasound Volume in Calculating Radioactive Iodine Dose in Hyperthyroidism. *Thyroid*. 2000; 10(2) : 151-155.
13. Franklyn JA, Daykin JA, Drolc ZO,et al. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods.*Clinical Endocrinology*.1991. 34: 71-76.
14. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WMN. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. *Br Med J* .1984; 289: 361-363.
15. Al-Kaabi JM, Hussein SS, Bukheit CS,et al. Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease. *Saudi Med J* ; 23: 1049-1053.
16. Peters H, Fischer C, Bogner U ,et al. Radioiodine therapy of Graves'hyperthyroidism : standard vs calculated ¹³¹I iodine activity. Results

- from a prospective, randomized, multicenter study. *Eur J Clin Invest* .1995; 25 : 186-193.
17. Jarlov A, Hegedust L, Kristensen L, et al. Is calculation of the dose in therapy of hyperthyroidism worth while?. *Clin Endocrinol*. 1995; 43:325-329.
 18. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8): 3611-3617.
 19. Braga M, Walpert N, Burch HB, et al. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid*. 2002; 12(2): 135-139.
 20. Andrade VA, Gross JO, Maia AN. The effect of Methimazole Pretreatment on the Efficacy of Radioactive Iodine Therapy in Graves' Hyperthyroidism: One-Year Follow-Up of a Prospective, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8):3488-3493.
 21. Sabri OS, Zimny MI, Schulz GE, et al. Success Rate of Radioiodine Therapy in Graves' Disease : The Influence of Thyrostatic Medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ; 84(4): 1229-1233.
 22. Imseis RA, Vanmiddlesworth L, Massie JA, et al. Pretreatment with Propylthiouracil But Not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrin Metab*. 1998; 83: 685-687.
 23. Monaco FA. Classification of thyroid diseases: Suggestions for a revision. Clinical Perspectives. *J Clin Endocrin Metab*. 2003; 88 (4): 1428 -1432.
 24. Nordyke RA, Gilbert FI. Optimal iodine ¹³¹I dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' diseases. *J Nucl Med*. 1991; 32: 411-416.
 25. Marina RO, García VI, Castrejón SO. Results of treatment with calculate doses of radiiodine depending on gland size and morphology in Graves' disease. Analysis of variables. *Rev Esp Med Nucl*. 2003; 22 (2): 76-81.
 26. Read CH, Michael TA, Menda YU. A 36-year retrospective análisis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrin Metab* . 2004; 88 (9): 4229-4233.
 27. Scott Ri. Editorial: Radioactive iodine use in childhood Graves' diseases: time to wake up and smell the ¹³¹I. . *J Clin Endocrin Metab*. 2004; 89 (9): 4227-4228.
 28. Radioiodine Audit Subcommittee 1995 Guidelines for the use of radiiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. *I R Coll Physicians Lond* 29: 464- 469.