



**Universidad**  
Zaragoza

# Terapia con I131 en el hipertiroidismo. Revisión de guías de referencia. Adecuación y resultados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

---

I131 therapy in hyperthyroidism. Review of reference guidelines. Adequacy and results in Lozano Blesa University Clinical Hospital

**Autor**

**Pablo Melguizo Ábalos**

**Tutor**

**Enrique Prats Rivera**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Universidad de Zaragoza - Facultad de Medicina**

**2018-2019**

# Índice

Resumen .....	2
Introducción.....	4
Material y métodos .....	10
Resultados.....	13
Discusión .....	26
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32

# Resumen

---

**Introducción.** El objetivo de este trabajo es analizar las principales guías sobre el tratamiento con yodo 131 en el hipertiroidismo y estudiar su adecuación a la práctica clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza, así como analizar los resultados obtenidos en el mismo.

**Material y métodos.** Hemos realizado un estudio epidemiológico sobre pacientes hipertiroides tratados con yodo 131 en el HCULB durante el año 2017, incluyéndolos en una base de datos Excell para su análisis posterior. Como criterios de inclusión hemos incluido pacientes tratados con primera dosis de yodo 131 que tuvieran al menos 1 año de seguimiento clínico. Así mismo se ha realizado una revisión bibliográfica y de las principales guías clínicas sobre el manejo del hipertiroidismo.

**Resultados.** Se han incluido en el estudio un total de 49 pacientes, 23 con enfermedad de Graves Basedow (GB), 17 con bocio multinodular tóxico (BMN) y 9 con nódulo tóxico (NT). El éxito terapéutico global ha sido del 86% (61% hipotiroidismo y 25% eutiroidismo). Hemos encontrado diferencias en dependencia del tipo de hipertiroidismo y de la edad de los pacientes, existiendo una mayor tasa de curación en pacientes de más de 60 años y con bocios nodulares. La tasa de hipotiroidismo fue menor en los BMN que en el GB o NT. No se han encontrado complicaciones de consideración.

**Conclusiones.** El tratamiento con yodo 131 en el HCULB se ajusta a las recomendaciones de las principales guías clínicas, consiguiendo una importante tasa de curación, con baja incidencia de efectos secundarios.

**Palabras clave.** Hipertiroidismo, Graves Basedow, bocio multinodular, adenoma tóxico, yodo 131, antitiroideos.

## Abstract

**Introduction.** The objective of this work is to analyze the main guidelines on the treatment with iodine 131 in hyperthyroidism and to study its adaptation to the clinical practice of the Lozano Blesa Clinical University Hospital (HCULB) of Zaragoza, as well as to analyze the results obtained in it.

**Material and methods.** We conducted an epidemiological study on hyperthyroid patients treated with iodine 131 in the HCULB during 2017, including them in an Excell database for further analysis. As inclusion criteria, we included patients treated with the first dose of iodine 131 who had at least 1 year of clinical follow-up. Likewise, a literature review and the main clinical guidelines on the management of hyperthyroidism have been carried out.

**Results.** A total of 49 patients were included in the study, 23 with Graves Basedow disease (GB), 17 with toxic multinodular goiter (BMN) and 9 with toxic nodule (NT). The overall therapeutic success has been 86% (61% hypothyroidism and 25% euthyroidism). We have found differences depending on the type of hyperthyroidism and the age of the patients, with a higher cure rate in patients over 60 years of age and with nodular goiters. The rate of hypothyroidism was lower in the BMN than in the GB or NT. No significant complications have been found.

**Conclusions.** Treatment with iodine 131 in the HCULB is in accordance with the recommendations of the main clinical guidelines, achieving an important cure rate, with a low incidence of side effects.

**Keywords.** Hyperthyroidism, Graves Basedow, multinodular goiter, toxic adenoma, iodine 131, antithyroid.

# Introducción

---

## Control hormonal del tiroides

Las hormonas tiroideas son aquellas sustancias producidas por la glándula tiroides encargadas de acelerar las reacciones metabólicas del organismo. Su acción sobre los diferentes sistemas y aparatos del cuerpo le da una gran importancia clínica, por lo que el correcto control de los niveles de hormona tiroidea es muy importante para el correcto funcionamiento del cuerpo.

El control se efectúa mediante el eje hipotálamo-hipofisario, que es el encargado de estimular la producción de hormona tiroidea a través de un sistema de regulación por feedback negativo. De esta forma los altos niveles de hormonas tiroideas inhiben el eje y la producción de la hormona estimulante del tiroides (TSH), la cual además de estimular la producción y liberación de hormona tiroidea, produce el trofismo de la glándula. Mediante este mecanismo se controla la concentración de hormonas tiroideas a nivel plasmático.

Sin embargo se ha visto que hay un segundo nivel de control a nivel tisular, de forma que algunos tejidos tienen unas proteínas llamadas yodotironinas deiodinasas que mediante unas enzimas (D1, D2 y D3) regulan la acción de las hormonas tiroideas de forma independiente a su concentración en el torrente circulatorio (1) exceptuando la acción de D1 sobre la concentración de T3 en suero. Estas enzimas modulan el metabolismo de las hormonas tiroideas en diferentes tejidos (cerebro, hígado, riñones, tiroides, músculo esquelético). En particular, reacciones de las deiodinasas (además de descarboxilaciones) sobre la T3 pueden generar metabolitos con efectos contrarios a la T3 original (2).

## Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es un síndrome que desencadena un aumento del metabolismo producido por el incremento en el suero las hormonas tiroideas T4 libre y T3 libre (3) aunque podemos encontrarnos con aumentos aislados de T3 libre (toxicosis por T3). Se ha conformado esta entidad con gran prevalencia a nivel mundial, alcanzando el 4% de media en Europa, mientras que en Estados Unidos es alrededor del 2% (4). Por otro lado

existe un 1-2% de personas que presentan un hipertiroidismo subclínico y que puede producir efectos cardiovasculares (fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca), óseos (osteoporosis) (5) y cognitivos (demencia) a largo plazo (6).

Entre las diferentes patogenias causantes de enfermedad podemos encontrar el aumento del tejido epitelial o la hiperestimulación de éste, la tiroiditis en sus diferentes formas, los tumores metastásicos, y aquellas causas iatrogénicas causadas por algunos fármacos (amiodarona) y en especial por varios antineoplásicos (3). Desde un punto de vista etiológico realizamos una clasificación que nos localice el origen de la patología, en hipertiroidismos primarios donde la etiología más frecuente es autoinmune debido a enfermedad de Graves-Basedow (GB), secundarios y terciarios, éstos dos últimos por un aumento de la función del eje hipotálamo-hipofisario normalmente por la presencia de un adenoma hipofisario (ver tabla 1).

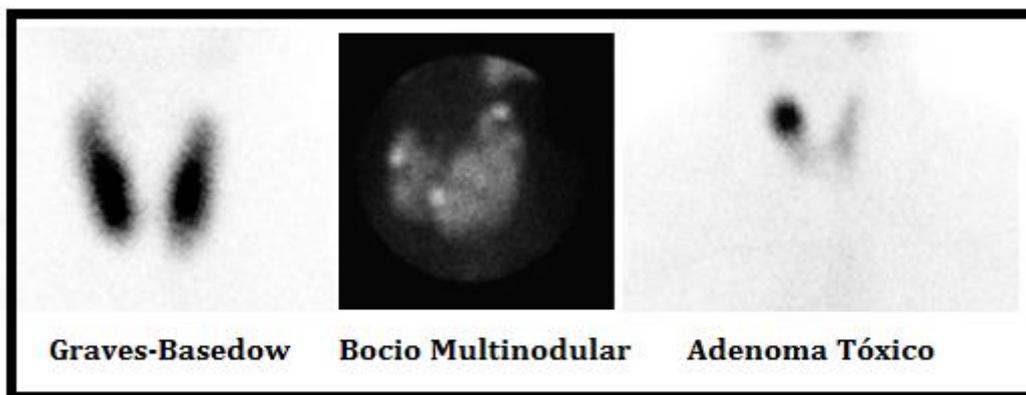
**Tabla 1. Etiología del hipertiroidismo**

<b>TIPOS DE HT</b>	<b>ETIOLOGÍA</b>
<b>Graves Basedow</b>	Autoinmune
<b>Enfermedad de Plummer</b>	Bocio multinodular tóxico
<b>Adenoma tóxico</b>	Adenoma tiroideo
<b>Enfermedad de De Quervain</b>	Tiroiditis subaguda o tiroiditis indolora
<b>Inducido por Yodo</b>	Amiodarona
<b>Facticia</b>	Ingesta de T4 o T3
<b>Secundario</b>	Adenoma hipofisario, Resistencia hipofisaria a HT
<b>Terciario</b>	Aumento TRH por el hipotálamo
<b>Tejido tiroideo ectópico</b>	Estruma ovárico, MT de Ca. folicular de tiroides
<b>Tumor trofoblástico</b>	Coriocarcinoma, mola hidatiforme, Carcinoma embrionario de testículo

La sospecha clínica de hipertiroidismo suele corresponder al paciente que presenta algunos de los síntomas característicos: taquicardia, disnea, diaforesis, intolerancia al calor, nerviosismo, temblor, insomnio, debilidad muscular, aumento del ritmo deposicional, pérdida de peso con aumento del apetito, hiperpigmentación (4). La determinación de TSH junto a las hormonas tiroideas nos confirma el diagnóstico sindrómico de hipertiroidismo y nos distingue el origen del problema en el eje hipotálamo-hipofisario (TSH elevada), o en la glándula tiroides (TSH disminuida).

La forma en que capta el tiroides el tecnecio radiactivo en la gammagrafía diagnóstica define el cuadro clínico en las situaciones de TSH disminuida, con diferentes patrones: difusa en GB, focal en el adenoma tóxico (NT), o múltiple en el bocio multinodular tóxico (BMN) (Figura 1). Las situaciones de TSH disminuida sin captación de isótopo, corresponden al resto de enfermedades causantes de hipertiroidismo (7). La utilización del test de captación tiroideo de  $I^{131}$  para el diagnóstico es discutida en las diferentes guías aunque se prefiere empezar con ecografía de la tiroides, y determinación de anticuerpos para GB, especialmente en Europa, Japón y Corea (4).

**Figura 1. Tipos de hipertiroidismo en la gammagrafía**



## **Hipertiroidismos captantes de isótopo**

Las características clínicas típicas de los tipos de hipertiroidismo captantes de isótopo (Tabla 2) nos ayudan a orientar, junto con la ecografía tiroidea, el diagnóstico diferencial.

**Tabla 2. Clínica diferencial del hipertiroidismo captante de isótopo**

<b>HT. CAPTANTE DE ISÓTOPO</b>	<b>CLÍNICA DIFERENCIAL (TSH ↓)*</b>
<b>Graves Basedow</b>	Exoftalmus, diplopía, edema periorbital, mixedema pretibial, acropaquias, vitíligo parcheado. Bocio difuso.
<b>Enfermedad de Plummer</b>	Uñas quebradizas. Bocio multinodular. Curso insidioso.
<b>Adenoma tóxico</b>	Bocio uninodular.

\* TSH: disminuida por origen tiroideo de la enfermedad (feedback negativo).

### **Bocio difuso: GB**

La enfermedad de GB tiene una base patogénica inmunitaria. Está provocada por unos autoanticuerpos (estimuladores, bloqueadores y de escisión) con diferentes funciones (8), que actúan sobre los receptores de hormona estimuladora del tiroides (TSHR) en las células foliculares del tiroides (9), que sumado a factores ambientales como tabaco, el estrés, el puerperio (10) o la deficiencia de vitamina D (11), favorecen la aparición de la enfermedad. Se ha observado una respuesta citotóxica de los linfocitos T sobre unos antígenos producidos por los linfocitos B. Los estudios nos dicen que hay un mayor riesgo de padecer la enfermedad en los polimorfismos de un nucleótido del gen del TNF-alfa (rs1800629) (12), de la IL6 (174 G/C) (13) o la IFN-gamma (14) entre otros, por su capacidad de alterar los niveles de citoquinas, las cuales tienen un papel importante en la tolerancia o no a la enfermedad tiroidea autoinmune (15). También guarda relación con el uso de radiación, tanto externa como interna, por encima de un 5%, incluso mayor que su efecto contrario, el hipotiroidismo, de causa más lógica (16). Se ha descrito en los últimos años que las plaquetas participan en la modulación linfocitaria y, por tanto, en la inflamación de la glándula tiroides en estos pacientes. Existe una relación con la púrpura trombocitopénica inmune, que se puede explicar por el aumento de la actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial o que directamente los mismos mecanismos autoinmunes puedan provocar ambas condiciones (17).

## **Bocios nodulares: BMN y NT**

En ambos cuadros se produce una mutación sobre el TSHR (18) lo que originaría uno o varios adenomas. En los adenomas tóxicos se produce un crecimiento nodular independiente de la TSH, capaz de producir hormona tiroidea debido a la activación crónica de la cascada de cAMP. La primera mutación que se descubrió que intercedía en este proceso es la del gen encargado de estimular la subunidad alfa de la proteína G (Gs alfa) (19).

Aunque entre ambas patologías existe una relación no bien conocida entre niveles crónicos de TSH, mutaciones en el gen de TSHR y niveles de yodo, en el bocio multinodular tóxico existen unos factores añadidos. Éstos incluyen la heterogeneidad de la función de los distintos folículos tiroideos (diferentes células epiteliales de unos folículos a otros), factores de crecimiento (inmunoglobulina estimuladora del tiroides) y genes bociogénicos, la presencia o ausencia de yodo, abnormalidades genéticas (translocaciones de los cromosomas 5 y 19) y aumento de niveles de IgG, IgA y de los linfocitos T (20).

## **Terapia metabólica e hipertiroidismo**

El isótopo  $I^{131}$  emite dos tipos de radiación, la gamma que se utiliza a modo diagnóstico en las gammagrafías, y la radiación beta que se emplea como tratamiento. El yodo se introduce en las células foliculares del tiroides de forma exclusiva y es ahí donde hace su efecto terapéutico. Es por ello que se ha constituido como una herramienta fundamental en los hipertiroidismos captantes de yodo (21).

El tratamiento de las enfermedades captantes de yodo es discutido según las diferentes guías. Como premisa es importante destacar que el efecto de la terapia con yodo radioactivo en estas enfermedades tiene una intención curativa, de hecho algunas guías dicen que no sólo es curación la situación de eutiroidismo sino también la de hipotiroidismo. A pesar de ser una técnica muy usada, especialmente según la American Thyroid Association (ATA) en Estados Unidos como primera opción terapéutica, en Europa, la European Thyroid Association (ETA), en el caso de GB, prefiere iniciar el tratamiento con fármacos antitiroideos y reservar el yodo como segunda opción. Un último recurso es la cirugía, que tiene sus indicaciones y que en caso de extirpación de la totalidad del tiroides, crea un estado de hipotiroidismo en el paciente.

## **Hipótesis**

El tratamiento del hipertiroidismo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza, encuadrado en la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear (UCMMN) de Aragón, se realiza de acuerdo con las principales guías clínicas de referencia, consiguiendo una importante tasa de curación de la enfermedad, con baja incidencia de efectos secundarios.

## **Objetivos**

1. Comparar los protocolos de actuación de las principales guías de referencia sobre la utilización de yodo radioactivo para el tratamiento del hipertiroidismo.
2. Revisión de los pacientes tratados de hipertiroidismo con  $I^{131}$  en el HCULB durante el año 2017.
3. Analizar si el tratamiento efectuado se ajusta a lo recomendado por las guías clínicas analizadas.
4. Valorar la eficacia del tratamiento con  $I^{131}$  teniendo en cuenta la tasa de curación e incidencia de complicaciones, entre otros parámetros.

# Material y métodos

---

## Tipo de estudio

Se trata de un estudio epidemiológico: descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo de serie de casos históricos con el objetivo de investigar la evolución de la función tiroidea en pacientes hipertiroideos tras la administración de I<sup>131</sup> con fines curativos.

Así mismo se realiza una revisión científica sobre las guías de referencia en el tratamiento de esta patología, tanto de Estados Unidos como de Europa y se mide la adecuación de sus recomendaciones a la práctica clínica del estudio. También se comparan resultados entre la bibliografía y los datos obtenidos del estudio.

## Revisión bibliográfica

Se procede a la revisión de las principales guías de referencia nacionales e internacionales sobre el manejo del hipertiroidismo que abordan las patologías en las que existe indicación de tratamiento ablativo con I<sup>131</sup>: GB, BMN y NT. De igual modo se revisarán los datos de la evidencia científica y se investigará su correlación con los resultados obtenidos en el estudio.

Las bases de datos que nos han servido para la obtención de la revisión bibliográfica son Pubmed, Alcorze y Biblioteca Cochrane. Los descriptores que hemos utilizado son: hyperthyroidism, hyperthyroidism treatment, graves disease, multinodular goiter, nodular goiter, iodine 131. En la búsqueda de artículos, la Biblioteca de la Facultad de Medicina ha facilitado aquellos que no estuvieran disponibles en texto completo de libre disposición. Para la obtención de las guías de práctica clínica, la página web de la American Thyroid Association (ATA): <https://www.thyroid.org/>; y de la European Thyroid Association (ETA): <https://www.eurothyroid.com/>.

## Revisión de historias clínicas

Pedimos consentimiento al HCULB para la realización de la investigación y el acceso a las historias clínicas electrónicas (HCE) con compromiso de confidencialidad y respetando el secreto profesional.

Se procede a la revisión de las HCE de todos los pacientes que recibieron tratamiento con  $I^{131}$  para su hipertiroidismo durante el año 2017, en el HCULB de Zaragoza. Si se considera necesario, se solicitan las historias clínicas en formato papel para completar datos que no aparezcan en HCE. Analizar si los pacientes reciben la información necesaria para su tratamiento con  $I^{131}$ , así como las normas de radioprotección.

Todos los datos recogidos se incorporan a una hoja de cálculo Excell, desde la cual se sacarán los resultados de la búsqueda y servirá de base para la discusión con la evidencia científica vigente hasta la fecha a través de la bibliografía publicada.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

Se han valorado todos los pacientes tratados con  $I^{131}$  en el HCULB (UCMMN) en 2017, en los que disponíamos, al menos, de datos de un año de su evolución clínica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de hipertiroidismo, por criterios analíticos y clínicos.
- Gammagrafía de tiroides previa en un plazo no superior a 12 meses.
- Indicación de  $I^{131}$  para su tratamiento.
- Hayan completado tratamiento con  $I^{131}$ .
- Primera dosis terapéutica.
- Disposición de datos analíticos y/o clínicos que informen de los valores de TSH antes y después del tratamiento, o de tratamiento que explique el estado tiroideo.
- Año de tratamiento 2017.
- Seguimiento al menos del año 2017 y 2018.

Criterios de exclusión:

- Segundas o sucesivas dosis de  $I^{131}$  en el año 2017.
- Pacientes que no dispongamos de información suficiente para determinar estado anterior al tratamiento y su evolución al menos 1 año.

## **Datos analizados**

Para el análisis de los resultados realizaremos un estudio estadístico de los datos obtenidos y se contrastarán con las guías de referencia. Los individuos que cumplen con

los criterios de inclusión, entran en la realización de una base de datos donde se analizan los siguientes parámetros:

- Número de historia clínica.
- Edad y sexo.
- Diagnóstico.
- Patología asociada referente a: tirotoxicosis, síntomas cardiológicos (palpitaciones, taquicardias e insuficiencia cardíaca), la osteoporosis, la oftalmopatía y síntomas del SNC (nerviosismo, temblor, depresión).
- Si recibe tratamiento previo a la ablación.
- Dosis de I<sup>131</sup>.
- Valores de TSH antes y después del tratamiento con I<sup>131</sup>.
- El estado tiroideo residual de la tiroides y, en caso de hipotiroidismo, el tiempo transcurrido.
- Complicaciones del tratamiento con I<sup>131</sup>.

## Autorización

Para el acceso a datos personales de la historia clínica de los pacientes se obtiene un consentimiento de la dirección del HUCLB de Zaragoza, que aceptan la utilización de los mismos siempre que sea de forma anónima para dicho estudio de investigación. Los documentos que hemos cumplimentado para el estudio son:

1. Solicitud de autorización para realización de proyectos de investigación dentro del sector Zaragoza III.
2. Acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación.
3. Compromiso de confidencialidad de alumno.
4. Comité de ética de Ceica

# Resultados

---

## Guía de la American Thyroid Association

### 1. Graves Basedow

En Estados Unidos, según los criterios de la ATA (22), se prefiere iniciar el tratamiento con  $I^{131}$ , sin embargo durante los últimos 20 años se ha empezado a usar más los fármacos antitiroideos (ATD) para GB no complicada, suponiendo casi la equiparación con la anterior técnica. No hay evidencia de otras terapias en esta enfermedad (potasio yodado).

**$I^{131}$ :** dosis 10-15 mCi (370-555 MBq). En aquellos pacientes sintomáticos y en los asintomáticos cuando tengan algún factor de riesgo, se recomienda el bloqueo beta adrenérgico por la posible exacerbación del hipertiroidismo inicial tras el tratamiento con  $I^{131}$ , asociado a metimazol o carbimazol hasta 2-3 días pre tratamiento y 3-7 días post tratamiento. De igual modo cualquier comorbilidad producida por el hipertiroidismo debe ser corregida farmacológicamente antes del tratamiento con  $I^{131}$ . Evaluación de TSH, T3 y T4 durante 6 meses tras tratamiento con  $I^{131}$  cada 4-6 semanas, o hasta que el paciente se vuelve hipotiroideo y estable con terapia de reemplazo hormonal. Si la respuesta es mínima a los 3 meses o insuficiente a los 6 meses se puede añadir segunda dosis.

**ATD:** se plantea un posible poder inmunosupresor con tasas de normalización del estado tiroideo mayores que la remisión espontánea sin tratamiento. Se indican el metimazol en todos los pacientes que eligen tratamiento farmacológico y en las tormentas tiroideas. Se recomienda realizarse una analítica antes de iniciar el tratamiento, donde se recoja hemograma completo, en especial glóbulos blancos, transaminasas y bilirrubina. Entre metimazol (1 dosis de 5 – 40 mg) y propiltiouracilo (3 dosis de 50 – 150 mg) se recomienda el primero porque se administra en una dosis diaria y tiene menores efectos adversos. Si a los 12-18 meses no se consigue el control de las hormonas tiroideas se considera tratamiento con  $I^{131}$  o tiroidectomía. Los datos de remisión varían entre estudios de EEUU, Europa y Japón, siendo mayores en estos dos últimos.

**Tiroidectomía:** la resección total tiene 0% de recurrencia, mientras que la subtotal es de 8% a los 5 años. Es condición necesaria el estado eutiroideo pretratamiento, utilizando ATD con o sin beta bloqueantes, y unas gotas de KI (solución de lugol 40 – 56 mg, o solución oral de potasio yodado 50 – 100 mg) en el preoperatorio (3 veces al día, 10 días antes de la cirugía). Excepcionalmente, de no ser posible esto porque se debe intervenir urgentemente, se proporciona beta bloqueantes, KI, glucocorticoides y colestiramina. Los principales efectos adversos son la hipocalcemia debida a hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente. Considerar tratamiento de la hipocalcemia. En caso de tomar ATD y beta bloqueantes, deben interrumpirse precirugía (ATD) o inmediatamente posterior a ésta (beta bloqueantes). Administrar terapia de reemplazo hormonal.

**Embarazo:** se debe realizar un test de embarazo en las 48 horas previas a la aplicación de  $I^{131}$  y se contraindica si hay prueba positiva o si deseo gestacional durante los 6 meses posteriores al tratamiento. Se recomienda el uso de propiltiouracilo en el primer trimestre. Los ATD se administran a dosis mínimas suficientes para que la TSH alcance valores 1.5 los de normalidad en no embarazadas. La tiroidectomía debe usarse solamente ante fracaso farmacológico, y será preferiblemente en el segundo trimestre. Si tras el parto se produce tirotoxicosis sintomática, se recomiendan beta bloqueantes.

**Niños y adolescentes:** pueden ser tratados con las tres modalidades. En menores de 5 años se contraindica el uso de  $I^{131}$ . Entre 5 y 10 años la dosis de  $I^{131}$  debe ser menor de 10 mCi. Los ATD (metimazol a 5-10 mg por día) usados durante 1-2 años se consideran de primera línea debido a que en algunos casos remite la enfermedad. Sin embargo, la mayoría necesitarán  $I^{131}$  (interrumpir metimazol 2-3 días antes) o cirugía. El bloqueo adrenérgico es aconsejado si síntomas de hipertiroidismo. Si no hay remisión a los 2 años, considerar  $I^{131}$  o cirugía, aunque si hay buena tolerancia farmacológica se puede optar por continuar con metimazol.

**Oftalmopatía por GB:** la primera medida a informar al paciente es sobre la importancia de dejar de fumar en caso de ser fumador. Tanto en fumadores como en no fumadores, sin orbitopatía, el tratamiento mediante las tres opciones se consideran igual de aceptables. En pacientes con orbitopatía leve se aconseja  $I^{131}$  y glucocorticoides. En aquellos con orbitopatía moderada o severa, se prefiere ATD o cirugía. Y en aquellos con orbitopatía inactiva,  $I^{131}$  sin corticoides.

## 2. Bocio multinodular y nódulo tóxico

Está indicado el tratamiento con  $I^{131}$  o cirugía. Sólo en unos pocos casos se puede valorar el uso de ATD a bajas dosis. Hay mayor riesgo de fracaso terapéutico en el uso de  $I^{131}$  (6-18% en NT y 20% en BMN) que en la cirugía (<1%).

**$I^{131}$ :** en función del tamaño bocio se da una cantidad de dosis calculada, normalmente mayor que en GB. La dosis varía entre 10-20 mCi (370-740 MBq). En aquellos pacientes sintomáticos y en los asintomáticos cuando tengan algún factor de riesgo, se recomienda el bloqueo beta adrenérgico 3-7 días post  $I^{131}$ . Si la respuesta es mínima a los 3 meses o insuficiente a los 6 meses se puede añadir segunda dosis.

**ATD:** en casos seleccionados, donde la esperanza de vida es limitada, cuando hay riesgo quirúrgico elevado, si no está disponible el  $I^{131}$  o si así lo prefiere. La dosis diaria debe ser baja (5-10 mg), con monitorización estrecha los primeros meses.

**Tiroidectomía:** es condición necesaria el estado eutiroideo pretratamiento, utilizando ATD (metimazol) con o sin beta bloqueantes. Lobectomía ipsilateral o istmosectomía en función de la localización del nódulo. Interrumpir precirugía el metimazol y posteriormente a ésta de forma progresiva el beta bloqueante. Administrar terapia de reemplazo hormonal. En caso de persistencia o recurrencia, tratar con  $I^{131}$ .

## 3. Hipertiroidismo subclínico

Tratar cuando la TSH es persistentemente  $< 0.1$  mU / L, y se recomienda en pacientes con 65 o más años, factores de riesgo cardíaco, enfermedad cardíaca u osteoporosis, mujeres posmenopáusicas que no toman estrógenos o bifosfonatos, y en sintomáticos. Si TSH son baja pero mayor de 0.1 mU / L, el tratamiento se considerará si factores de riesgo. El tratamiento es igual que en hipertiroidismo clínico salvo: en GB leve se recomienda no tratar por la posible remisión espontánea. En el BMN,  $I^{131}$  sin la toma de ATD previo, y en síntomas compresivos o sospecha de malignidad, la cirugía. El uso de beta bloqueantes si únicamente factor de riesgo cardiovascular (fibrilación auricular).

## 4. Tormenta tiroidea

Ingresar en la UCI y proporcionar ATD junto a beta bloqueantes, yoduro inorgánico, corticoesteroides, paracetamol, enfriamiento con mantas, reposición de volumen, soporte nutricional y monitorización de función respiratoria.

# Guía de la European Thyroid Association

## 1. Graves Basedow

En Europa, según la ETA (23), se prefiere como primera línea de tratamiento los ATD, tales como metimazol, propiltiouracilo o carbimazol, especialmente en personas jóvenes o como tratamiento previo al uso de  $I^{131}$  o cirugía. No hay evidencia de otras terapias en esta enfermedad (potasio yodado).

**$I^{131}$ :** las dosis que se pueden utilizar son entre 185 y 555 MBq (5 – 15 mCi). Se recomienda si tras el uso de ATD, el paciente continua hipertiroidismo o con títulos altos de anticuerpos anti TSHR. Se indica también si los ATD producen efectos adversos, presencia de arritmias cardíacas o parálisis periódica tirotóxica. La normalización de la TSH se da entre los 3 y los 12 meses en el 50-90% de los casos, aunque hay datos de que entre el 5 y el 50% desembocan en hipotiroidismo después del primer año. Si el paciente tomaba ATD se recomienda suspensión de los mismos una semana antes y después. Los pacientes ancianos con síntomas cardíacos precipitados por el hipertiroidismo deben ser tratados con terapia curativa, normalmente con  $I^{131}$ .

**ATD:** las dosis iniciales de metimazol son 10-30 mg por día, mientras que para el carbimazol es 15-40 mg diarios o en el caso de propiltiouracilo 100 mg cada 8 horas. Se aconseja el uso de metimazol siempre que no esté la paciente embarazada. La valoración de los resultados de la terapia farmacológica se debe realizar a los 12-18 meses del inicio del tratamiento, que es cuando se producen las mayores tasas de remisión del hipertiroidismo. Si tras ese tiempo persisten altos los anticuerpos contra TSHR, se puede prolongar el tratamiento otros 12 meses u optar por terapia radioactiva. Los beta bloqueantes son útiles para el control de los síntomas adrenérgicos y se recomiendan siempre.

**Tiroidectomía:** se ofrece ante fracaso de tratamiento farmacológico o radioactivo. Importante en bocios muy grandes, hiperparatiroidismos concomitantes, sospecha de nódulos malignos o si el paciente lo prefiere. La mejor técnica es la tiroidectomía total puesto que conlleva el mismo riesgo de complicación que la cirugía subtotal bilateral pero la tasa de recurrencia de hipertiroidismo es menor. Para prevenir tirotoxicosis, debe tomarse ATD pretratamiento. La solución de yoduro de potasio preoperatoria (10 días previos) mejora el pronóstico operatorio (reduce el sangrado operatorio).

**Embarazo:** se contraindica el  $I^{131}$  en caso de embarazo, amamantamiento o deseo de embarazo en los siguientes seis meses. El fármaco a administrar debe ser el propiltiouracilo tanto en el primer trimestre de gestación como si se desea embarazo, en las dosis más bajas posibles. Tras las 16 semanas de gestación se puede regresar al metimazol. Si la dosis de ATD es baja, se puede suspender a partir de las 6-10 semanas de embarazo. Vigilar los niveles de anticuerpos contra TSHR. En el postparto las indicaciones son similares a los no lactantes, se prefiere metimazol ante propiltiouracilo.

**Niños y adolescentes:** evitar tratamiento con propiltiouracilo. El tratamiento indicado es el metimazol a largo plazo. Si se desea terapia definitiva, la tiroidectomía.  $I^{131}$  en niños en edad post puberal.

**Oftalmopatía por GB:** en casos leves, moderados y severos, pero inactivos, el tratamiento no cambia el del hipertiroidismo. En los casos leves y activos también se puede realizar las tres terapias, pero en caso de  $I^{131}$  se debe acompañar de profilaxis esteroidea, y en el caso de ATD, se debe administrar suplementos de selenio durante 6 meses. Finalmente en moderados a severos y activos, se recomienda el uso de ATD. Si hay una amenaza importante para la vista el tratamiento debe ser inmediato con ATD y esteroides intravenosos a altas dosis, con o sin descompresión orbitaria en función de la respuesta a corticoides a las 2-4 semanas.

## **2. Hipertiroidismo subclínico**

En GB subclínica, se recomienda el uso de ATD como primera opción. Su indicación se reserva a aquellos pacientes mayores de 65 años con valores persistentes de TSH  $< 0.1$  mU / L. Podría valorarse el tratamiento en mayores de 65 años con TSH por debajo de los límites de normalidad y en menores de 65 años con TSH  $< 0.1$  mU / L y sintomáticos. Se usa  $I^{131}$  ante intolerancia a ATD y cuando existe un bocio muy grande. En los bocios nodulares se utiliza con más frecuencia  $I^{131}$ . Si el yodo se administra sin toma previa de ATD podría preservarse con mayor frecuencia tejido normal tiroideo y aumentar el porcentaje de eutiroideos tras tratamiento.

## **3. Tormenta tiroidea**

Los pacientes con GB que desarrollan tormenta tiroidea, deben ingresar en la UCI y recibir ATD junto a beta bloqueantes, corticoesteroides, enfriamiento con mantas, reposición de volumen, soporte nutricional y monitorización de la función respiratoria.

# Estudio epidemiológico

## Pacientes seleccionados y excluidos

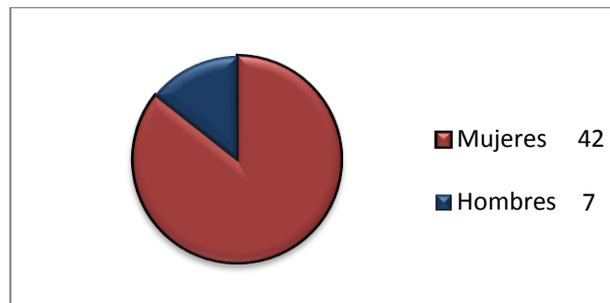
Se han incluido 49 de los 52 pacientes que durante el año 2017 se efectuó tratamiento con  $I^{131}$  por su diagnóstico de hipertiroidismo. Las causas de exclusión de los 3 sujetos eliminados del estudio fueron:

- Individuo 1: recibe segunda dosis de  $I^{131}$ .
- Individuo 3: recibe tercera dosis de  $I^{131}$ .
- Individuo 34: recibe segunda dosis de  $I^{131}$ .

## Características de los pacientes: edad y sexo

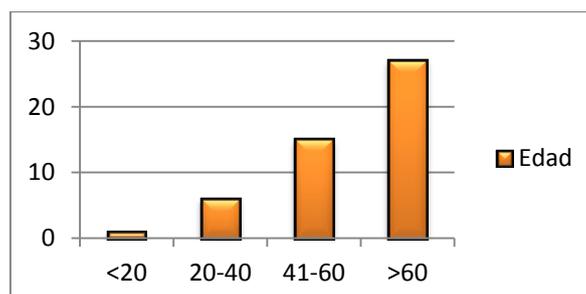
Existe una manifiesta mayoría de sujetos del sexo femenino (n = 42, 86%) respecto al masculino (n = 7, 14%) (Figura 2). De los 7 varones, 6 tenían la enfermedad de GB.

**Figura 2. Distribución por sexo**



La media de edad fue de 60 años, aunque existe gran dispersión entre la edad de los sujetos (entre 18 y 97 años) (Figura 3). Menores de 20 años un paciente (GB); entre 20 y 40 años 6 pacientes, (5 GB, 1 NT); entre 41 y 60 años 15 pacientes (10 GB, 2 BMN, 3 NT); y mayores de 60 años 27 pacientes (15 BMN, 7 GB, 5 NT) (Figura 2).

**Figura 3. Distribución por grupos de edad**

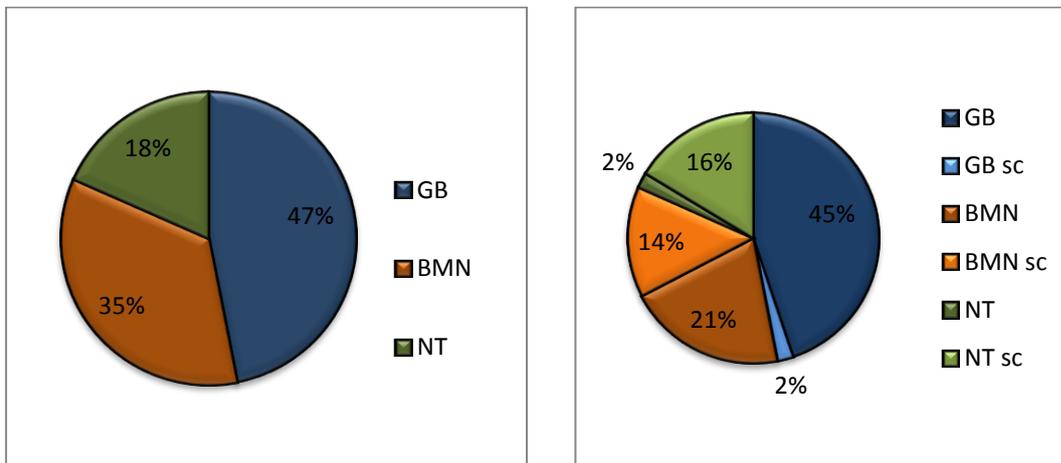


## Tipos de hipertiroidismo

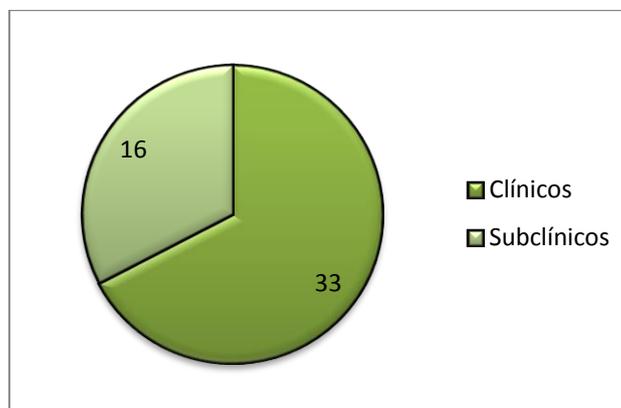
Para el estudio se han incluido los hipertiroidismos que son subsidiarios de terapia metabólica con  $I^{131}$ . Éstos presentan la enfermedad de GB, el BMN y el NT. Es importante distinguir si estos hipertiroidismos de diagnóstico bioquímico son clínicos o subclínicos, en función de si producen patología y/o sus cifras de T4.

Casi la mitad de los pacientes presentaban GB (n = 23, 47%), en segundo lugar el BMN (n = 17, 35%) y por último los NT (n = 9, 18%) son los que menos representan en el total de sujetos (Figura 4-5). 2/3 de los pacientes (n = 33) tenían hipertiroidismo clínico, y 1/3 eran subclínicos (n = 16) (Figuras 6).

**Figuras 4 y 5. Tipos de hipertiroidismo según etiología**



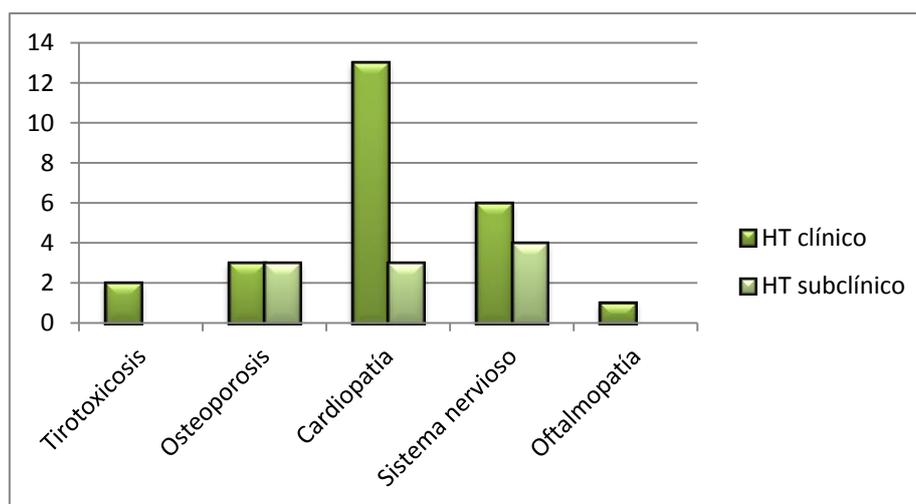
**Figura 5. Tipos de hipertiroidismo según clínica**



## Patología asociada

Las manifestaciones estudiadas (Figura 7), en las que se incluye osteoporosis, patología cardíaca (arritmias), patología del sistema nervioso (nerviosismo, depresión), oftalmopatía y tirotoxicosis, fueron más frecuentes en aquellos sujetos clasificados como hipertiroidismos clínicos.

**Figura 6. Patología asociada al hipertiroidismo**



## Tratamiento previo con ATD

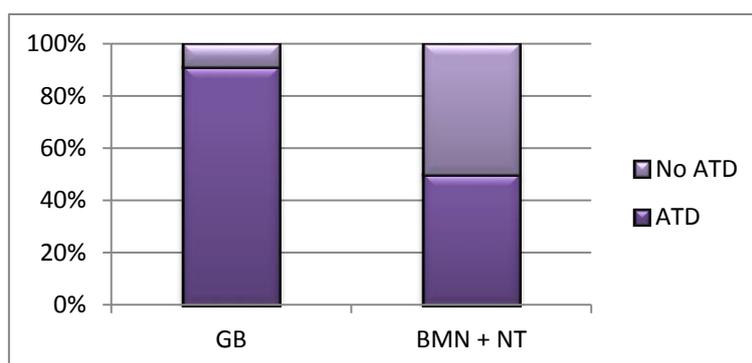
De los 33 hipertiroidismos clínicos, el 88% recibió tratamiento con ATD. En el otro lado, los subclínicos que no recibieron tratamiento con ATD suponen el 69% (Tabla 3).

**Tabla 3. Tratamiento con ATD en función del hipertiroidismo**

	Tratamiento	No tratamiento
<b>HT clínico</b> <b>N = 33</b>	29 (88%)	4 (12%)
<b>HT subclínico</b> <b>N = 16</b>	5 (31%)	11 (69%)

En los 23 pacientes con GB, recibieron tratamiento con ATD 21 (91%). Por otro lado, la suma de los bocios nodulares (BMN y NT) fue de 26, siendo 13 de ellos tratados con fármacos (50%) (Figura 8).

**Figura 7. Tratamiento con ATD en función del tipo de hipertiroidismo**



### Dosis recibida

- Dosis para los GB fue de 10 mCi en todos los pacientes.
- En los BMN, una dosis de 10 mCi en 8 pacientes, y de 15 mCi en otros 9, en dependencia de los hallazgos de la gammagrafía diagnóstica.
- Los casos de NT, la dosis estándar fue de 15 mCi en todos los pacientes (Tabla 4).

**Tabla 4. Dosis de radioisótopo según patología**

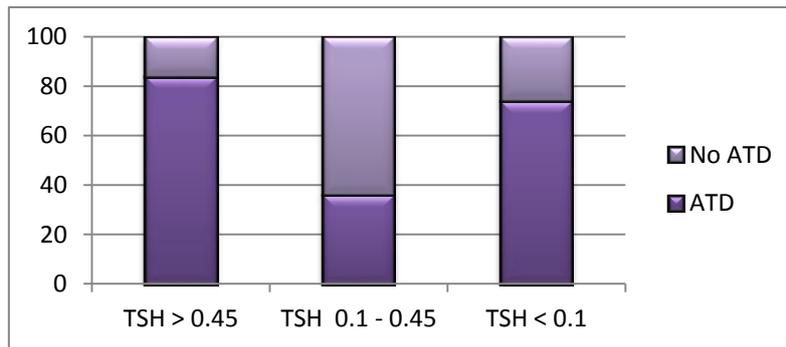
	Dosis 10 mCi	Dosis 15 mCi
<b>GB</b>	23	0
<b>BMN</b>	8	9
<b>NT</b>	0	9

### TSH pre-tratamiento

Los valores de TSH usados como referencia para el diagnóstico del estado tiroideo dependen de cada laboratorio. En el momento del tratamiento, algunos pacientes tenían unas cifras de TSH normalizadas. Sin embargo la mayoría permanecían con TSH por debajo del límite inferior con o sin tratamiento farmacológico. Hasta 19 sujetos presentaban cifras de TSH casi inapreciables, con valores inferiores a 0.1. Otros 19 tenían cifras de TSH mayores de 0.45. Los 11 restantes mantenían valores bajos de TSH entre 0.1 y 0.45.

Por otro lado se ha registrado los valores de TSH en su última determinación pre tratamiento con  $I^{131}$ , y se han clasificado según tratamiento previo con ATD (Figura 9).

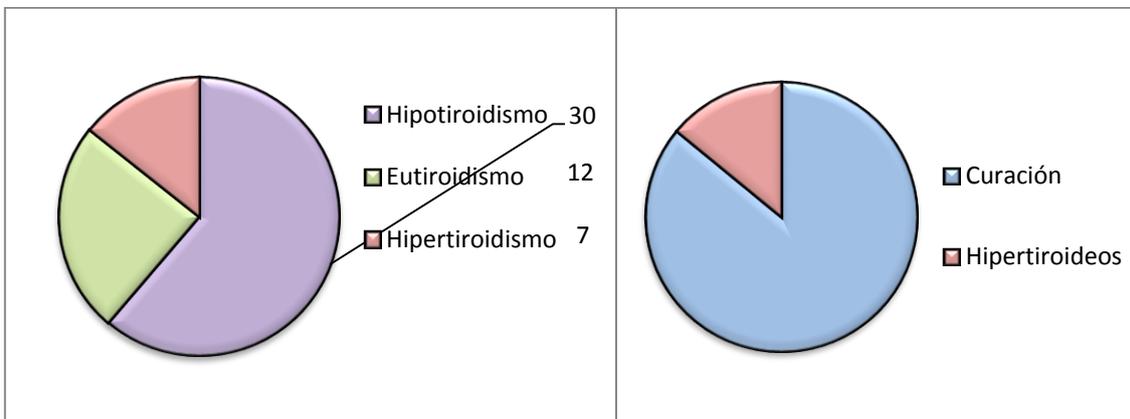
**Figura 9. Valores de TSH pre-tratamiento según toma o no de ATD**



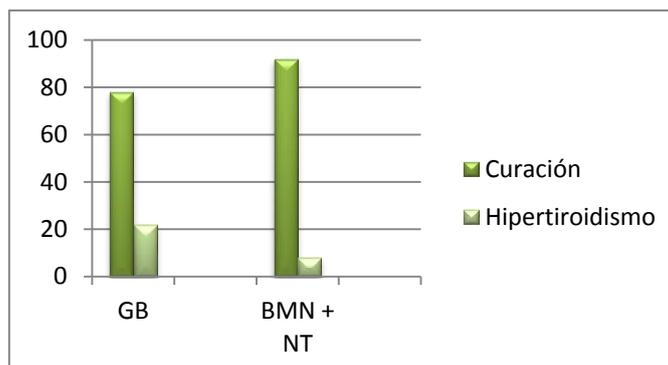
**Respuesta al tratamiento**

30 pacientes (61%) desarrollaron un hipotiroidismo residual post tratamiento con I<sup>131</sup>, 12 (25%) consiguieron una normo función tiroidea y 7 (14%) permanecieron en estado de hiperfunción a pesar del tratamiento (Figura 10). Se consideraron curados el 86% de los pacientes (Figura 11), siendo del 100% en BMN, y del 78% en los GB y NT. Si agrupamos en bocios nodulares, el 92% se curaron (Figura 12).

**Figuras 10 y 11. Resultado post tratamiento con I<sup>131</sup>**



**Figura 12. Porcentaje de curación**

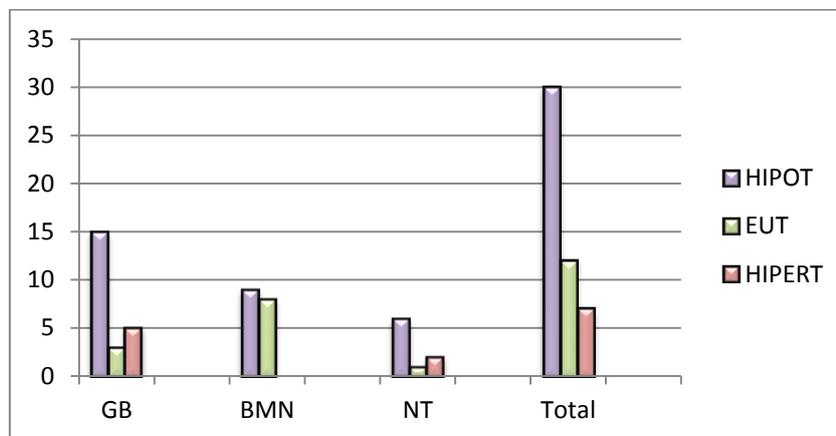


## 1. Según etiología

En todos los grupos fue más prevalente el hipotiroidismo excepto en el BMN subclínico, donde lo más frecuente fue la normofunción de la glándula tiroidea.

Aunque las cifras de hipertiroidismo post dosis  $I^{131}$  fueron mayores en GB y NT (22% en ambos) respecto a las de eutiroidismo (13 y 11% respectivamente), en el global de los pacientes se dieron más casos de normalización de la función tiroidea (24% eutiroides vs 14% hipertiroideos) (Figura 13).

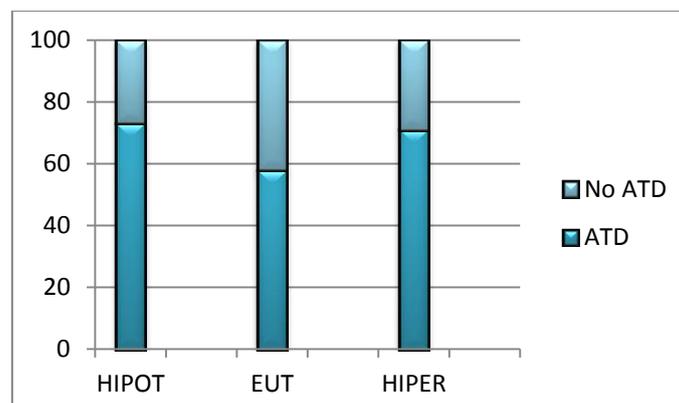
**Figura 13. Resultado del tratamiento con  $I^{131}$  según patología**



## 2. Según toma previa de ATD

En función a la toma previa de ATD, hay mayor porcentaje de pacientes que tomaban fármacos en los tres resultados posibles. 73% en el caso del hipotiroidismo, 58% en eutiroidismo y 71% en hipertiroidismo, utilizaron ATD previo al tratamiento con  $I^{131}$  (Figura 14).

**Figura 14. Resultados del tratamiento con  $I^{131}$  según toma previa de ATD**

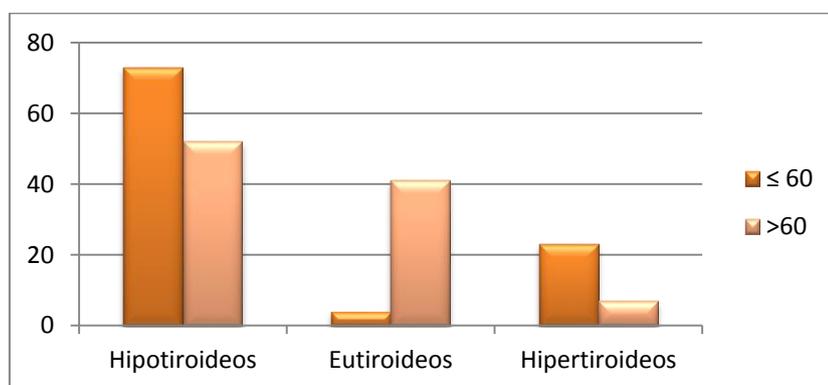


### 3. Según edad

El porcentaje de hipotiroidismos fue menor cuanto más edad tenían los pacientes, mientras que los eutiroidismos fueron claramente mayores en el grupo de mayores de 60 años (11 de los 12 eutiroides del estudio). 4 de los 7 hipertiroidismos fueron en el grupo de 41 a 60 años.

Si agrupamos en mayores y menores de 60 años, vemos que las tasas de hipertiroidismo son mayores en pacientes menores de 60 años (23% vs 7%). Dicho de otra manera, la tasa de curación de los mayores de 60 años es del 93%, mientras que en menores de 60 años es del 77% (Figura 15).

**Figura 15. Resultados del tratamiento con I<sup>131</sup> según edad**

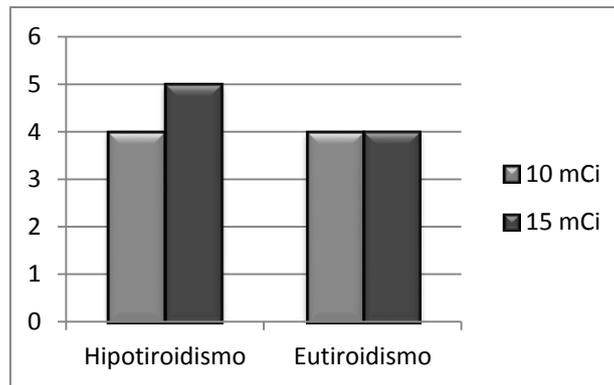


### 4. Según dosis

De los 49 pacientes, 31 recibieron una dosis de 10 mCi, y 18 dosis de 15 mCi. En ambos supuestos, el 61% de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo. En eutiroidismo quedó el 23% de aquellos pacientes que recibieron 10 mCi, mientras que fue de un 28% de los que se les administró la dosis de 15 mCi. Si sumamos estos datos, las tasas de curación fueron de 84 y 89% respectivamente en las dosis mencionadas.

En el caso del BMN, podemos analizar y comparar los resultados según la dosis (Figura 16). En ningún caso apareció ningún caso de persistencia del hipertiroidismo, por lo que el 100% de los pacientes se curaron, e incluso tuvieron altas tasas de eutiroidismo.

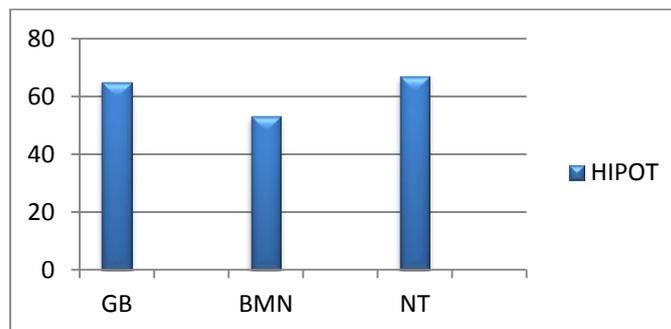
**Figura 16. Resultado del tratamiento con I<sup>131</sup> según la dosis en BMN**



### **Complicaciones del tratamiento con I<sup>131</sup>**

Ningún paciente tuvo complicaciones relevantes que hubiera requerido atención médica en relación con la administración de I<sup>131</sup>, calculado por la presencia de informes de urgencias o comentarios escritos en la historia clínica. Se asume la presencia de efectos de escasa importancia sin que se consideren dentro de este análisis. Aunque no hemos considerado el hipotiroidismo como una complicación pues es recogido por las guías como un resultado posible de curación, el porcentaje global fue del 61%, siendo del 65% en el GB, 66% en los NT y menor, 53%, en los BMN (Figura 17).

**Figura 17. Porcentajes de hipotiroidismo**



### **Protocolo de administración de I<sup>131</sup>. Normas de protección radiológica**

Los pacientes firman el consentimiento informado tras ser explicados los beneficios y riesgos del procedimiento. Se les ha explicado los protocolos de protección radiológica. De tomar ATD deben suspenderlos 5 días antes de la administración de I<sup>131</sup>. La adecuación de la dosis oral de I<sup>131</sup> se realiza en función de la gammagrafía diagnóstica. En el caso de mujeres en edad fértil se realiza un test de embarazo previo al tratamiento para descartar un posible embarazo en caso de dudas.

# Discusión

---

## Principales guías clínicas

Existen diferencias entre las dos guías de referencia, la ATA y la ETA. Ambas detallan el manejo de la enfermedad de GB, pero sólo la estadounidense expone el tratamiento para BMN y NT. La British Thyroid Association y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición remiten a las recomendaciones propuestas por la ATA.

En GB la ATA prefiere iniciar el tratamiento con  $I^{131}$ , mientras que la ETA con los ATD. Se han visto porcentajes de remisión mayores en Europa que en EEUU, por lo que se va equiparando en el país americano el tratamiento farmacológico con el radioactivo. Para el BMN y el NT, la ATA recomienda el tratamiento con  $I^{131}$  o con cirugía en función del tamaño del bocio o de la presencia de clínica compresiva.

## Variables de edad y sexo

Existe diferencias entre la edad de mínima subsidiaria de terapia radioactiva: según la guía americana a partir de los 5 años se podría utilizar, mientras que la guía europea no lo recomienda hasta la pubertad. En nuestro estudio la persona más joven en recibir tratamiento fue una mujer de 18 años que llevaba 3 años tomando ATD. No hay diferencias de sexo en cuanto a tratamiento según las guías ni en indicación ni en dosis.

Parece haber una relación entre la edad y la efectividad de la terapia con yodo. La muestra de nuestro estudio no sigue una distribución normal, puesto que la mayoría de participantes tienen más de 40 años. Sin embargo se ha visto una tendencia al hipotiroidismo en los pacientes más jóvenes, mientras que en mayores de 60 años el 41% quedaron eutiroideos. Este hecho es importante, sin embargo, en personas mayores donde la patología acompañante tiene efectos más graves sobre la salud, la verdadera importancia reside en el porcentaje de pacientes que quedan hipertiroideos. Respecto este grupo, no se han visto diferencias importantes entre los grupos de edad con la muestra del estudio.

En personas de 40 años o menos, hay 6 diagnósticos de GB por 1 de bocio de características nodulares. Sin embargo, en los pacientes mayores de 40 años, la relación

se invierte, de forma que hay 17 GB por 25 nodulares. Esto, relacionado con lo anteriormente expuesto, podría interferir entre las variables de edad y diagnóstico. Es posible que el análisis en función la edad enmascare la diferencia entre tratamiento con  $I^{131}$  en bocios de tipo difuso y los bocios de tipo nodulares ya que tal y como se muestra en el estudio, GB se da más frecuentemente en personas jóvenes mientras que los bocios nodulares en personas más mayores. A su vez, son las causas más comunes de hipertiroidismo en esos grupos de edad. Además ambos se dan más en mujeres que en hombres (24).

## **Pacientes subclínicos que toman ATD**

Las guías recomiendan tratar a los pacientes con hipertiroidismo subclínico en determinadas ocasiones, principalmente  $TSH < 0.1$  mU / L y personas mayores de 65 años (la ATA contiene más supuestos que la ETA). En la práctica clínica esto no siempre es así, se presentan ciertas dificultades diagnósticas y diferentes ofertas terapéuticas. En el estudio, hay un grupo de sujetos que siendo considerados como hipertiroidismos subclínicos presentan clínica relacionada con esta patología: arritmias, nerviosismo, etc. Ello aporta validez al tratamiento de su hipertiroidismo. A modo general,  $I^{131}$  se utiliza en los BMN y NT, mientras que los ATD en GB persistentes, pero siempre debe ser valorado de forma individual atendiendo a la edad, clínica y valores de TSH (25). Aunque estas medidas generales están reconocidas por las guías, la evidencia es débil acerca del tratamiento en situaciones en las que la TSH está por debajo de los límites de la normalidad pero por encima de 0.1 mU / L; lo que conlleva siempre a individualizar el tratamiento (26). En cualquier caso es imprescindible hacer un buen diagnóstico diferencial ya que en los hipertiroidismos subclínicos de causa desconocida se discute si deben recibir tratamiento (25-26).

De los 16 pacientes que cumplen características de hipertiroidismo subclínico, sólo 5 pacientes recibieron tratamiento previo con ATD. Los 11 pacientes que no recibieron tratamiento con ATD, utilizaron directamente el  $I^{131}$  (todos tenían BMN o NT).

## **ATD vs $I^{131}$ en GB**

La principal diferencia terapéutica entre las diferentes corrientes es si iniciar tratamiento con  $I^{131}$  o con ATD en pacientes con GB. Aunque la guía estadounidense se inclina por

la terapia radioactiva, reconoce que las tasas de remisión a largo plazo con ATD en Europa y Japón son mayores (entre 50 y 68%). Algunos estudios defienden la eficacia de la terapia metabólica por encima de la farmacológica, pero a costa de un porcentaje importante de pacientes que desarrollan un hipotiroidismo (27). El beneficio del  $I^{131}$  respecto a los ATD de reducir más las recurrencias (28) se debe valorar con el mayor riesgo de padecer o agravar la oftalmopatía con esta terapia (29). Sin embargo si al  $I^{131}$  se le suma tratamiento con prednisona, la incidencia de oftalmopatía es menor aún que con ATD (30). En cualquier caso se tendrá en cuenta la opinión del paciente, quien con todas las ventajas y desventajas de cada tratamiento decidirá cuál desea recibir (31).

Las guías informan de un periodo de máxima eficacia de tratamiento con ATD en GB de 12 a 18 meses. La guía europea señala la opción de alargar el tratamiento otros 12 meses adicionales, sin embargo hay estudios que no han visto beneficios en prolongarlo más allá de los 18 meses. La suspensión de los ATD en pacientes con anticuerpos anti TSHR, especialmente antes de los 6 meses del inicio de tratamiento, ha demostrado un mayor número de recurrencias (32). Del mismo modo no se recomienda el uso de tiroxina de manera concomitante (33). Una revisión de 587 artículos sobre los efectos de la terapia con ATD a largo plazo (tratamiento mayor de 24 meses) en el hipertiroidismo, reportó resultados favorables, llegando a estimar alrededor del 60% la remisión del hipertiroidismo en adultos (34).

En nuestro estudio partimos de la base que todos los pacientes reciben  $I^{131}$ , por lo que aquellos que toman ATD y remite su hipertiroidismo no son contemplados. De los 21 que tienen GB y se les administra ATD, sólo 6 lo toman en un periodo de 1 a 2 años aproximadamente, mientras que el resto lo mantienen al menos más de 2 años. Ningún paciente recibió tiroxina. Algunos de ellos corrigieron sus cifras de TSH (8 tenían cifras de TSH dentro de los rangos de normalidad en el momento del tratamiento con  $I^{131}$ ) pero mantuvieron su enfermedad de base (bocio difuso), por lo que se procedió al tratamiento radioactivo tras diagnóstico gammagráfico, en ocasiones años después del diagnóstico sintromico.

La ATA recomienda utilizar beta bloqueantes y ATD (interrumpir los ATD los días previos y posteriores) post tratamiento con  $I^{131}$  si hay sintomatología o factores de riesgo, y la ETA también prefiere suspenderlos ATD en caso de tomarlos previamente. En nuestro estudio los pacientes suspendieron el tratamiento con ATD 5 días antes del

tratamiento con  $I^{131}$ . La adyuvancia de los ATD al  $I^{131}$  podría disminuir la eficacia del  $I^{131}$  (35), sin embargo la terapia radioactiva puede empeorar, principalmente, ciertos síntomas cardíacos, por lo que el tratamiento previo farmacológico debe valorarse (36), especialmente cuando hay factores de riesgo o gran sintomatología.

## **Dosis yodo**

En las guías analizadas, las dosis de referencia de  $I^{131}$  son 10-15 mCi para GB, entre 10 y 20 mCi para BMN y NT, y menos de 10 mCi en niños. Algunos estudios han intentado comparar dosis entre la estimada (fija) y la calculada (en función de la captación individual de  $I^{131}$ ), pero no se han visto diferencias significativas, e incluso hay resultados contradictorios entre ensayos (37).

Según los datos analizados acerca de la curación del hipertirodismo en función de la dosis, parece razonable pensar que las dosis de referencia en cada una de las patologías consiguen unas altas tasas de remisión (84-89%).

La única patología de las tres que tuvo diferentes dosis fue el BMN. La dosis elegida en cada uno de estos casos se decidió mediante la gammagrafía: bocios con características difusas se utilizó 10 mCi, mientras que aquellos nodulares se procedió con 15 mCi. Por otro lado, se ha analizado en estudios que la administración de tirotropina recombinante humana (rhTSH) parece reducir el tamaño del bocio en los BMN, necesitando dosis más bajas de  $I^{131}$  para producir el mismo efecto (38). Esta relación entre el tamaño del bocio nodular y la dosis de  $I^{131}$ , se observa con un mayor éxito terapéutico con menor dosis cuando los valores de TSH son bajos (39). En nuestro estudio ningún paciente recibió rhTSH ya que no entra dentro de las indicaciones según las guías actuales, pero sí ATD en algunos casos. Sin embargo no se vieron diferencias significativas entre aquellos que recibieron una dosis de 10 o una de 15 mCi. Cabe señalar que el 100% de los sujetos se curaron, por lo que la elección de una dosis u otra fue correcta o, en otro análisis, la dosis en BMN parece no cambiar el resultado.

## **Cómo influye el tipo de hipertirodismo en los resultados de la terapia con $I^{131}$**

A pesar de las diferentes patologías, dosis utilizadas, edad de los pacientes y medicación previa, los resultados de la intervención con una única dosis de  $I^{131}$  arrojan una curación

en la mayoría de los pacientes (86%). Dentro de estos pacientes, el 29% quedaron en condiciones ideales de eutiroidismo y el 71% restante en hipotiroidismo.

El hipotiroidismo fue más frecuente en todas las etiologías excepto en el BMN subclínico. Es discretamente más frecuente el hipotiroidismo en GB que en los bocios nodulares. Entre GB y NT no aparecen diferencias significativas en cuanto a curación (78%), aunque los estudios sitúan mayor incidencia de hipotiroidismo en GB que en NT (40), resultando eutiroides la mayoría de los pacientes en los bocios nodulares (41-42). Si agrupamos los nódulos tóxicos, las tasas de curación son del 92% frente al 78% de los GB. Las guías sitúan porcentajes de curación de más del 80% (ATA) y de hasta el 90% (ETA) en GB. En los bocios nodulares, las tasas de curación que dice la ATA es entre 75 y 80%.

Con los datos del estudio y las guías, se apoya el tratamiento con  $I^{131}$  en todos los casos de hipertiroidismo comentados, en especial en los bocios de tipo nodular, siendo más discutido en los GB por las corrientes europeas. Cabe señalar que, en el engranaje de datos y variables, el sexo, la dosis, las características del bocio y su manifestación clínica determinan de forma independiente el pronóstico tras una dosis única de  $I^{131}$  (43).

## **Seguimiento y complicaciones**

No se detectaron complicaciones graves causadas por la terapia radioactiva. Nadie tuvo que ser atendido en ningún servicio médico, por causas debidas al tratamiento. Se ha asociado el tratamiento con  $I^{131}$  con posibles consecuencias nocivas, siendo la más importante el mayor riesgo de cáncer de tiroides a largo plazo sin evidencia firme de causalidad comprobada (44).

# Conclusiones

---

1. Según las guías analizadas, el  $I^{131}$  es una terapia de utilidad en el tratamiento del hipertiroidismo. En los bocios nodulares las guías coinciden en la utilización de  $I^{131}$  como primera línea de tratamiento. En el caso de la enfermedad de GB, la ATA aconseja  $I^{131}$  de inicio, mientras que la ETA recomienda iniciar tratamiento con ATD.
2. Las pautas terapéuticas sobre el tratamiento con  $I^{131}$  seguidas en el HCULB se ajustan a las recomendaciones de las guías clínicas.
3. En nuestra experiencia, el  $I^{131}$  es un tratamiento eficaz en el hipertiroidismo con un éxito terapéutico del 86%.
4. Existen diferencias en las variables de edad y tipo de bocio, de forma que pacientes mayores de 60 años y en enfermos de BMN o NT tuvieron tasas más altas de curación (y eutiroidismo) que pacientes más jóvenes o con GB.
5. La tasa de hipotiroidismo en nuestro estudio ha sido del 61%, con menor incidencia en el BMN.
6. En el seguimiento clínico de los pacientes no hemos detectado complicaciones de importancia.

# Bibliografía

---

- (1) LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Dec 3;9:737.
- (2) Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic Effects of the Intracellular Regulation of Thyroid Hormone: Old Players, New Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 11;9:474.
- (3) Louzada RA, Carvalho DP. Similarities and Differences in the Peripheral Actions of Thyroid Hormones and Their Metabolites. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 19;9:394.
- (4) De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-18.
- (5) Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 1;95(11):710-6.
- (6) Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4945-54.
- (7) Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 1;93(5):363-70.
- (8) Morshed SA, Davies TF. Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):727-34.
- (9) Yoo WS, Chung HK. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Sep;31(3):379-85.
- (10) Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Jun;31(2):213-22.
- (11) Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May 21;7(5):3813-27.

- (12) Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of *TNF- $\alpha$*  promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018 Mar 21;38(2).
- (13) Imani D, Rezaei R, Razi B, Alizadeh S, Mahmoudi M. Association Between IL6-174 G/C Polymorphism and Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Med Iran*. 2017 Nov;55(11):665-71.
- (14) Struja T, Kutz A, Fischli S, Meier C, Mueller B, Recher M, et al. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. *BMC Med*. 2017 Sep 25;15(1):174.
- (15) Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*. 2011 Oct;31(10):721-31.
- (16) Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. *J Radiat Res*. 2018 Apr 1;59(suppl\_2):ii98-ii107.
- (17) Tomczyńska M, Saluk-Bijak J. The mutual cooperation of blood platelets and lymphocytes in the development of autoimmune thyroid diseases. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):17-24.
- (18) Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agretti P, Fiore E, Cetani F, et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):492-8.
- (19) Luft FC. Toxic thyroid adenoma and toxic multinodular goiter. *J Mol Med (Berl)*. 2001;78(12):657-60.
- (20) Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Mar;27(1):151-68.
- (21) Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012 Aug 28;15(2):120-3.
- (22) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421.

- (23) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86.
- (24) Mathew P, Rawla P. Hyperthyroidism. *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
- (25) Mai VQ, Burch HB. A stepwise approach to the evaluation and treatment of subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2012 Sep-Oct;18(5):772-80.
- (26) Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):R325-R37.
- (27) Yuan J, Lu X, Yue Y. Comparison of curative effect of <sup>131</sup>I and antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2018 Dec;43(4):511-6.
- (28) Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3671-7.
- (29) Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 18;2.
- (30) Ren Z, Qin L, Wang JQ, Li Y, Li J, Zhang RG. Comparative Efficacy of Four Treatments in Patients with Graves' Disease: a Network Meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 May;123(5):317-22.
- (31) Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):618-35.
- (32) Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, Fukuda Y, Harusato I, Tsukamoto Y, et al. 2011 Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J* 58:95–100.
- (33) Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD003420.

- (34) Azizi F, Malboosbaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017 Oct;27(10):1223-1231.
- (35) Burch H, Cooper D. Management of Graves Disease A Review. *JAMA*. 2015 Dec;314(23):2544-54.
- (36) Prasek K, Płazińska MT, Królicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015;18(2):110-6.
- (37) De Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov;161(5):771-7.
- (38) Graf H. Recombinant human TSH and radioactive iodine therapy in the management of benign multinodular goiter. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb;172(2):R47-52.
- (39) Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope <sup>131</sup>I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012 Apr 24;15(1):7-13.
- (40) Beslic N, Licina S, Sadija A, Milardovic R. Incidence of Hypothyroidism after Radioactive Iodine-I131 Treatment in Dependence of Hyperthyroidism Etiology and Therapy Dose. *Med Arch*. 2017 Aug;71(4):270-273.
- (41) Adamali HI, Gibney J, O'Shea D, Casey M, McKenna TJ. The occurrence of hypothyroidism following radioactive iodine treatment of toxic nodular goiter is related to the TSH level. *Ir J Med Sci*. 2007 Sep;176(3):199-203.
- (42) Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCance D, Mullan K, et al. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J*. 2013 May;82(2):85-8
- (43) Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3611-7.
- (44) Al Eyadeh AA, Al-Sarihin K, Etewi S, Al-Omari A, Al-Asa'd RA, Haddad FH. Thyroid cancer post radioactive iodine treatment for hyperthyroidism - case series and review of the literature. *Endokrynol Pol*. 2017;68(5):561-6.