

Original

Resultados a corto plazo del tratamiento con ^{131}I en pacientes con bocio multinodular: influencia del grado de hipertiroidismo asociado y otras variables

D. Boj Carceller^{a,*}, P. Liévano Segundo^b, P. Navarro Beltrán^b, A. Sanz París^a, P. de Castro Hernández^a, M. Monreal Villanueva^a y D. Abós Olivares^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de junio de 2010

Aceptado el 10 de enero de 2011

On-line el 9 de abril de 2011

Palabras clave:

Hipertiroidismo subclínico

Hipertiroidismo

Radioyodo

Bocio multinodular

Hipotiroidismo

Anticuerpos antitiroideos

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la efectividad del tratamiento con radioyodo y la incidencia de hipotiroidismo posterior en pacientes con hipertiroidismo subclínico o hipertiroidismo clínico asociado a bocio multinodular (BMN).

Métodos: Estudio retrospectivo de 69 pacientes consecutivos con BMN tratados con ^{131}I , con una dosis fija ponderada de 16 mCi (592 MBq), durante el año 2008 y seguidos durante seis meses. Se clasificaron en dos grupos: hipertiroidismo subclínico e hipertiroidismo clínico. Comparamos la tasa de éxito y la incidencia de hipotiroidismo.

Resultados: En el 82,09% de los pacientes se corrigió la disfunción tiroidea; entre los pacientes con hipertiroidismo clínico la proporción fue del 100% y con hipertiroidismo subclínico del 78,13% ($p=0,105$). La incidencia global de hipotiroidismo fue de 16,42%; 25,00% entre los que presentaban hipertiroidismo clínico y 14,55% entre los hipertiroidismos subclínicos ($p=0,400$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los resultados según el grado de descenso de TSH en los pacientes con hipertiroidismo subclínico. Siete individuos presentaron anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) antes del tratamiento; la incidencia de hipotiroidismo fue superior en ellos (57,14% vs 11,67%; $p=0,011$). La prevalencia de arritmias cardíacas fue cuatro veces mayor en el grupo de hipertiroidismo clínico. El tratamiento previo con tiamazol afectó de manera positiva a los resultados.

Conclusiones: Una dosis fija ponderada de ^{131}I es altamente efectiva y segura para el control del hipertiroidismo clínico y subclínico asociado al BMN. Los pacientes con anticuerpos anti-TPO positivos parecen tener un elevado riesgo de desarrollar hipotiroidismo postyodo.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Short-term results of treatment with ^{131}I in patients with multinodular goiter: effect of the associated degree of hyperthyroidism and other variables

A B S T R A C T

Objective: To assess the effectiveness of radioactive iodine (RAI) therapy and the incidence of hypothyroidism post RAI in patients with subclinical hyperthyroidism or clinical hyperthyroidism with Multinodular Goiter (MNG).

Methods: A retrospective study of 69 consecutive patients treated with ^{131}I for MNG during the year 2008 observed for six months. All patients received a single fixed dose of 16 mCi (592 MBq) weighted by the gland size. They were categorized into two groups: subclinical hyperthyroidism or clinical hyperthyroidism. We compared the success rate and the incidence of hypothyroidism.

Results: The thyroid dysfunction was corrected in 82.09% of the patients. Success rate was 100% in the clinical hyperthyroidism group and 78.13% in the subclinical hyperthyroidism group ($P=0.105$). The overall incidence of hypothyroidism was 16.42%; 25.00% of patients with clinical hyperthyroidism and 14.55% with subclinical hyperthyroidism developed this secondary effect ($P=0.400$). No statistically significant differences were found in the success rate in the incidence of hypothyroidism when the results were analyzed according to the thyrotropin decrease in patients with subclinical hyperthyroidism. Seven patients had positive anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) before therapy. The incidence of hypothyroidism was significantly higher in them (57.14% vs 11.67%; $P=0.011$). Cardiac arrhythmias were four times more frequent in patients with clinical hyperthyroidism. Previous treatment with thiamazol positively affected the outcome.

Keywords:

Subclinical hyperthyroidism

Hyperthyroidism

Iodine radioisotopes

Multinodular goiter

Hypothyroidism

Thyroid autoantibodies

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianna.bc@hotmail.com (D. Boj Carceller).

Conclusions: A single fixed weighted dose of ^{131}I is highly effective and safe for the control of clinical and subclinical hyperthyroidism due to MNG. Patients with anti-TPO antibodies may have a high risk of developing post-iodine hypothyroidism.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de hipertiroidismo en la edad tardía de la vida aumenta hasta el 2% en las mujeres, siendo el bocio multinodular tóxico (BMNT) la etiología más frecuente¹. La falta de yodo en la dieta es la principal causa subyacente. Actualmente España presenta áreas con déficit de yodo a pesar de la introducción de sal yodada y la suplementación de alimentos procesados².

El BMNT es una enfermedad, de predominio en mujeres después de los 50 años de edad, en la que en el contexto de un bocio multinodular (BMN) de largo tiempo de evolución se desarrolla hipertiroidismo.

En los pacientes con BMN se recomienda la determinación anual de tirotrópina (TSH) sérica. Si la concentración está por debajo del rango normal del laboratorio de referencia, es preciso determinar la concentración sérica de tiroxina libre (T4L), y si ésta es normal, la concentración de triyodotironina libre (T3L). El hipertiroidismo subclínico se define por la existencia y persistencia de TSH disminuida con hormonas periféricas dentro de la normalidad, pudiendo existir síntomas o signos sutiles de tirotoxicosis. Respecto al valor de TSH para el diagnóstico de hipertiroidismo subclínico, algunos endocrinólogos han sugerido una concentración plasmática menor que el límite inferior de la normalidad (0,45 mUI/L), mientras que para otros se precisa una concentración plasmática menor de 0,1 mUI/L³. El hipertiroidismo clínico se establece con unas concentraciones suprimidas o bajas de TSH sérica y elevación de la concentración de T4L y/o T3L por encima de las concentraciones de referencia.

Las principales consecuencias del hipertiroidismo subclínico son las alteraciones de la función cardiaca, el metabolismo óseo y la posible progresión al hipertiroidismo clínico. En el estudio Framingham⁴, el hipertiroidismo subclínico fue un factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular en personas mayores de 60 años en las que el riesgo se triplicó para concentraciones de TSH inferiores a 0,1 mUI/L.

Estudios realizados en mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo subclínico muestran un mayor grado de osteopenia que las mujeres con función tiroidea normal⁵. La incidencia de fracturas de cadera y vertebrales es mayor en las mujeres con más de 65 años y TSH baja⁶.

Se ha descrito un incremento de la tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes con TSH baja⁷.

Respecto a las opciones terapéuticas del BMNT, las tionamidas son inefectivas a largo plazo para retornar al estado eutiroideo⁸; no obstante, los pacientes con síntomas de hipertiroidismo son subsidiarios de recibir medicación antitiroidea previa al tratamiento definitivo con radioyodo para normalizar la función tiroidea y aliviar la clínica. Los pacientes ancianos y con enfermedad cardiaca de base son especialmente candidatos a este tratamiento que depleciona las reservas de hormona tiroidea, puesto que son más vulnerables a un posible hipertiroidismo transitorio (tiroiditis) inducido por el radioyodo.

El radioyodo es el tratamiento más popular del hipertiroidismo en EE.UU.⁹ y una opción terapéutica segura y eficaz, con menor morbi-mortalidad respecto a la cirugía¹⁰.

La mayoría de estudios que revisan los factores pronósticos y efectos secundarios del tratamiento con radioyodo consideran en conjunto a tres entidades nosológicas distintas: bocio tóxico difuso (enfermedad de Graves), bocio tóxico multinodular y adenoma tóxico¹¹⁻¹⁴.

El objetivo principal del estudio ha sido evaluar la efectividad del tratamiento con ^{131}I en el BMN según el grado de hipertiroidismo clínico o subclínico, y la incidencia de hipotiroidismo a los 6 meses de su administración.

Los objetivos secundarios han incluido: determinación de la prevalencia de complicaciones clínicas asociadas a cada grupo, análisis de resultados en función del nivel de supresión de TSH en los pacientes con hipertiroidismo subclínico, influencia de los anticuerpos antitiroideos en el desarrollo de hipotiroidismo secundario y valoración del efecto del tratamiento previo con tiamazol.

Pacientes y métodos

Estudiamos a 69 pacientes con BMN pretóxico o tóxico tratados con ^{131}I de forma consecutiva en el servicio de Medicina Nuclear de nuestro hospital entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2008. Los datos se obtuvieron del registro de pacientes de dicho servicio. Excluimos aquellos que habían recibido este tratamiento con anterioridad y los que no tenían seguimiento clínico en el sector sanitario del centro. Clasificamos a los enfermos en función del grado de hipertiroidismo previo a cualquier opción terapéutica en dos grupos: hipertiroidismo subclínico (TSH baja, T4L y T3L normal) e hipertiroidismo clínico (TSH baja, T4L y/o T3L alta).

Recogimos las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, clínica asociada al hipertiroidismo (fibrilación auricular, otras arritmias cardiacas y osteopenia u osteoporosis), TSH sérica (rango normal de referencia: 0,34-5,60 $\mu\text{UI/L}$), T4L (rango normal de referencia: 0,58-1,64 ng/dL), T3L (rango normal de referencia: 2,19-4,71 pg/mL), anticuerpos antitiroglobulina en suero (anti-Tg, rango normal de referencia: 0-5 UI/mL), anticuerpos antiperoxidasa en suero (anti-TPO, rango normal de referencia: 0-9 UI/mL), anticuerpos frente al receptor de la TSH (TSI, rango normal de referencia: negativos < 1,5 U/L), uso o no de fármaco antitiroideo, principio activo y dosis al día, dosis de ^{131}I administrada (mCi), episodio o no de tirotoxicosis inducida por el ^{131}I , y tipo de tratamiento posterior al radioyodo si fue necesario.

Dividimos el grupo de hipertiroidismo subclínico en tres categorías según el grado de disminución de la concentración de TSH: $\leq 0,1 \mu\text{UI/L}$; entre 0,11-0,20 $\mu\text{UI/L}$ y entre 0,21-0,34 $\mu\text{UI/L}$ para valorar diferencias en la respuesta al tratamiento con radioyodo.

El servicio de Medicina Nuclear administra una dosis de ^{131}I fija ligeramente modificada por el tamaño de la glándula. Los fármacos antitiroideos, si son prescritos se retiran 5 días antes del tratamiento y se reinician si es necesario 5 días después.

Definimos la proporción de éxito (estado eutiroideo o hipotiroidismo) y la incidencia de hipotiroidismo a los 6 meses ($5,95 \pm 2,26$ meses). Consideramos al paciente como éxito si pasaba al estado eutiroideo, es decir, si la concentración de TSH y hormonas tiroideas estaban dentro de los límites de la normalidad, o si el paciente con hipertiroidismo clínico había pasado a hipertiroidismo subclínico; hipertiroidismo si la concentración de T4L estaba elevada, persistía una TSH < 0,34 mUI/L en el caso de hipertiroidismo subclínico o se habían reintroducido las tionamidas, e hipotiroidismo si la concentración de T4L estaba disminuida o al paciente se le había pautado ya tratamiento sustitutivo.

La determinación de las concentraciones de hormonas tiroideas, así como de los diferentes anticuerpos antitiroideos, se realizó en el servicio de Bioquímica de nuestro hospital. Las hormonas TSH, T3L y T4L fueron medidas por inmunoensayo de quimioluminiscencia. La determinación de TSH fue realizada por un ensayo inmunométrico

Tabla 1
Características principales de los pacientes

Característica	Global	Hipertiroidismo subclínico (n = 56)	Hipertiroidismo clínico (n = 13)	Significación estadística
Edad ^a	68,77 ± 11,05	67,54 ± 11,10	74,08 ± 9,45	0,054
Sexo, hombre/mujer	17/51	13/43	5/8	0,301
TSH ^a	0,10 ± 0,10	0,11 ± 0,10	0,04 ± 0,08	0,022
T4L ^a	1,28 ± 0,45	1,11 ± 0,24	2,01 ± 0,38	< 0,001
Anticuerpos antiTPO ^b	7/69	4 (7,14%)	3 (23,08%)	0,118
Anticuerpos TSI ^b	2/69	1 (1,79%)	1 (7,69%)	- ^c
Arritmia cardiaca ^b	14/69	7 (12,50%)	7 (53,85%)	0,003
Osteopenia u osteoporosis ^b	7/69	6 (10,71%)	1 (7,69%)	- ^c
Dosis tiamazol (mg/día) ^a	2,61 ± 3,92; 0,00 (5,00)	1,52 ± 2,4; 0,00 (2,50)	7,31 ± 5,54; 5,00 (10,00)	< 0,001
Dosis de ¹³¹ I (mCi) ^a	15,77 ± 2,26; 16,0 (2,0)	15,55 ± 2,27; 15,9 (2,0)	16,69 ± 2,03; 16,0 (2,2)	0,275

^a Valores expresados como media ± desviación típica, mediana (rango intercuartílico).

^b Valores expresados como número de individuos con el factor y su porcentaje del total.

^c No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.

de tercera generación (ensayo Access HYPERSensitive hTSH), con una sensibilidad funcional de 0,01 uUI/ml.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y como proporción para las variables cualitativas. Se presenta también la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas "dosis de tiamazol al día" y "dosis de ¹³¹I administrada". El test exacto de Fisher se ha usado para comparar proporciones entre los dos grupos, el test de la *t* de Student para comparar medias y el test de la U de Mann-Whitney para comparar medias cuando no se ha podido asumir la normalidad con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. El nivel de significación estadística ha sido $p < 0,05$. El análisis estadístico se ha realizado con la ayuda del software SPSS Statistics versión 17.0 y Epilinfo versión 6.

Resultados

La muestra estuvo formada por 69 pacientes, 51 mujeres y 18 hombres, destacando la presencia del sexo femenino (73,91%). La edad media al diagnóstico de disfunción tiroidea fue de 68,77 ± 11,05 años. El 81,16% presentaba hipertiroidismo subclínico y el 18,84% hipertiroidismo clínico. No hubo ningún caso de tirotoxicosis a expensas de T3. En los varones, la proporción de hipertiroidismo clínico fue de 27,78% y en las mujeres de 15,69% ($p = 0,301$). Se registró antecedente de arritmia cardiaca en el 20,29% de los pacientes y de osteopenia u osteoporosis en el 10,14%. La prevalencia de trastornos del ritmo cardiaco fue 4,31 veces más frecuente en los pacientes con tirotoxicosis clínica ($p = 0,003$),

mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la pérdida de masa ósea.

Siete pacientes presentaban anticuerpos anti-TPO positivos (10%) y dos de ellos también TSI positivos (2,9%); ningún paciente presentó anticuerpos anti-Tg. La dosis media de tiamazol diaria (única tionamida empleada) previa al tratamiento con ¹³¹I fue de 2,6 mg (rango: 5,00 mg). Los sujetos con hipertiroidismo clínico necesitaron más dosis diaria de tiamazol antes de recibir el ¹³¹I ($p \leq 0,001$).

La actividad media de ¹³¹I administrada fue de 15,77 mCi ± 2,26. Las características de los pacientes, tanto globales como desglosadas según el tipo de hipertiroidismo, se resumen en la [tabla 1](#).

La proporción de éxito a los 6 meses de administrar el ¹³¹I fue del 82,09%. El 78,13% de los pacientes con hipertiroidismo subclínico y el 100% de los que presentaban hipertiroidismo clínico consiguieron el éxito; no obstante no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar grado de hipertiroidismo y éxito ($p = 0,105$); tampoco al contrastar la proporción de éxito de los pacientes con hipertiroidismo subclínico según el grado de supresión de la TSH ($p = 1,000$).

La incidencia de hipotiroidismo a los 6 meses del ¹³¹I fue del 16,42%. Los pacientes con hipertiroidismo clínico presentaron con mayor frecuencia este efecto secundario, sin embargo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,400$), ni al comparar la incidencia de este efecto adverso según el grado de descenso de la TSH. En la [tabla 2](#) se exponen los resultados principales del tratamiento.

La edad no fue un factor determinante en la reversión del hipertiroidismo ($p = 0,302$) ni en la aparición de hipotiroidismo secundario al ¹³¹I ($p = 0,682$).

Tabla 2
Proporciones de éxito y complicaciones a los 6 meses del tratamiento con ¹³¹I

Característica	Éxito	Significación estadística	Hipotiroidismo	Significación estadística
<i>Grado de hipertiroidismo</i>				
Clínico	12/12 (100,00%)	0,105	3/12 (25,00%)	0,400
Subclínico	43/55 (78,18%)		8/55 (14,55%)	
<i>Hipertiroidismo subclínico</i>				
TSH ≤ 0,10	25/32 (78,13%)	1,000	6/32 (18,75%)	0,664
TSH 0,11-0,20	9/11 (81,81%)		1/11 (9,09%)	
TSH > 0,20	9/12 (75%)		1/12 (8,33%)	
<i>Anticuerpos antitiroideos (antiTPO)</i>				
Positivos	5/7 (71,43%)	0,600	4/7 (57,14%)	0,011
Negativos	50/60 (83,33%)		7/60 (11,67%)	
<i>Tiamazol previo</i>				
Sí	29/30 (96,67%)	0,005	7/30 (23,33%)	0,199
No	26/37 (70,27%)		4/37 (10,81%)	

La incidencia de hipotiroidismo en los pacientes con anticuerpos anti-TPO positivos fue del 57,14%, significativamente superior respecto a los que no presentaban dichos anticuerpos (RR 4,9; IC 95%: 1,90-12,62).

Al evaluar el efecto del tratamiento con antitiroideos (tiamazol), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de éxito a favor de los que tomaron este fármaco, pero no se encontraron diferencias para la incidencia de hipotiroidismo a los 6 meses. Se analizaron los resultados según el grado de hipertiroidismo: los pacientes con hipertiroidismo subclínico que tomaron tiamazol previo al radioyodo (34%) alcanzaron más el efecto deseado ($p=0,041$). El 92% de los pacientes con hipertiroidismo clínico recibió tratamiento previo, y el 100% alcanzó objetivos.

Dos pacientes, ambos con hipertiroidismo subclínico, anticuerpos tiroideos negativos y sin tratamiento previo con tiamazoles presentaron tirotoxicosis transitoria inducida por ^{131}I de intensidad leve.

Una paciente con hipertiroidismo subclínico fue diagnosticada de carcinoma papilar de tiroides al año de recibir tratamiento con ^{131}I .

Discusión

Hay pocos datos basados en la evidencia sobre el manejo del hipertiroidismo subclínico, pero cuando las concentraciones de TSH son persistentemente bajas, la intervención terapéutica parece indicada, especialmente si la TSH es $< 0,1$ mUI/L y son pacientes mayores de 60 años, con riesgo elevado de enfermedad cardíaca, osteopenia u osteoporosis o aquejan síntomas de tirotoxicosis¹⁵. En dos estudios no aleatorizados con mujeres postmenopáusicas que presentaban bocio multinodular e hipertiroidismo subclínico a las que se les pautó tratamiento con fármacos antitiroideos o yodo radiactivo se demostró una densidad mineral ósea superior respecto a las mujeres no tratadas a los dos años^{16,17}. En otro estudio no aleatorizado de pacientes con hipertiroidismo subclínico, los fármacos antitiroideos disminuyeron las complicaciones cardíacas¹⁸.

No hay estudios que evalúen la eficacia del tratamiento con ^{131}I según el grado de hipertiroidismo clínico/subclínico asociado al BMN.

La dosis de ^{131}I usada en el presente trabajo es una dosis fija ponderada por el tamaño del tiroides. La actividad de ^{131}I a administrar, ha sido motivo de múltiples estudios y aproximaciones. La medicina basada en la evidencia no ha demostrado superioridad de las dosis calculadas –individualizadas– sobre las dosis fijas en cuanto al objetivo principal: suprimir el hipertiroidismo.

Los métodos dosimétricos utilizan distintas fórmulas (Marinelli, Emrich, . . .), que incluyen el tamaño del tiroides (habitualmente determinado por ecografía) y la captación de radioyodo¹⁹, por lo que son más complejos e implican visitas repetidas de los pacientes al hospital. Tienen la teórica ventaja de que al incluir las anteriores variables pueden evitar fallos en el tratamiento en caso de bocios grandes y captaciones de yodo bajas. Y a largo plazo, quizás el eutiroidismo podría conseguirse con mayor frecuencia en comparación con las aproximaciones más simplistas¹⁹. Las dosis fijas habitualmente administradas en la enfermedad de Graves (EGB) oscilan entre los 5-15 mCi (185-555 MBq). Tradicionalmente, para tratar el adenoma tóxico y el bocio multinodular se han empleado mayores actividades. Sin embargo, en un estudio que utilizaba dos dosis fijas de ^{131}I de 185 y 370 MBq no se encontraron diferencias en la tasa de éxito entre pacientes con EGB y BMNT¹¹.

En Europa, muchos centros han optado por administrar dosis empíricas²⁰. Sin embargo, incluso los partidarios de éstas, consideran que el volumen tiroideo debe tenerse en cuenta al planificar el tratamiento¹¹. En esta línea nosotros administramos una dosis de

^{131}I fija ponderada por el tamaño de la glándula determinado por gammagrafía que oscila entre 8,5-22,5 mCi.

Hemos obtenido una proporción de éxito del 82,09% a los 6 meses del tratamiento con ^{131}I , ligeramente superior a otros estudios¹¹ que valoran el resultado en este momento temporal (71,4%) y similar a otros trabajos (81,1% a los tres años)¹³.

La normalización de la concentración de TSH se ha conseguido en el 78,18% de los pacientes con hipertiroidismo subclínico. El hipertiroidismo clínico ha revertido en el 100% de los pacientes. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de éxito entre los pacientes con hipertiroidismo clínico y los que presentaban hipertiroidismo subclínico al diagnóstico.

La prevalencia de arritmias cardíacas en nuestra serie fue cuatro veces superior en los pacientes con hipertiroidismo clínico (53,8 frente al 12,5% del grupo con tirotoxicosis subclínica), lo cual justificaría el tratamiento del hipertiroidismo en fases precoces. Sin embargo, al comparar la media de edad entre ambos grupos ($67,54 \pm 11,10$ años frente a $74,08 \pm 9,45$ años) se roza la significación estadística, por lo que la edad podría ser una variable de confusión y quizás las complicaciones clínicas se asocien más a ésta que a la progresión a hipertiroidismo clínico. Para evaluar tal efecto, sería interesante realizar estudios de intervención, aleatorizados y controlados, de mayor tamaño, que consideraran la incidencia de complicaciones clínicas cuando el hipertiroidismo es tratado en fase subclínica.

Hay pocos trabajos publicados sobre la incidencia de hipotiroidismo post ^{131}I en cohortes constituidas exclusivamente por enfermos con BMN. Los datos oscilan entre el 1-50%¹⁰. Abós et al encuentran una tasa de hipotiroidismo del 8,4% al año de tratamiento con ^{131}I utilizando un protocolo de dosis fija en una población similar a la que procede nuestra muestra. Sin embargo, concluyen que las diferencias en las tasas de hipotiroidismo encontradas en los pacientes de la misma área geográfica entre BMN y nódulo autónomo tóxico (27,08%) hacen necesaria la concurrencia de otros factores para su posible explicación²¹.

Se han empleado múltiples esquemas de dosis para minimizar este efecto secundario, con escaso consenso, pues aunque la incidencia de hipotiroidismo en un período temprano se reduce con dosis calculadas, la incidencia a largo plazo es elevada e impredecible^{22,23}. Nosotros aplicamos una dosis fija ligeramente modificada por el tamaño de la glándula. Otros factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo son la presencia de anticuerpos antitiroideos (positivos), la etiología del hipertiroidismo (Graves), la administración de antitiroideos (no tratamiento previo), el tamaño del bocio (no palpable) y la dosis de ^{131}I ²⁴.

Los pacientes que reciben fármacos antitiroideos previamente al radioyodo parecen presentar peores resultados, por lo que se aconseja que la administración de tiamazoles se interrumpa al menos tres días antes del radioyodo y se reintroduzcan 2-3 días después²⁰. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados concluye que la administración de estos fármacos una semana antes o después puede interferir en los resultados del tratamiento: mayor tasa de fracaso (RR: 1,28) y menor incidencia de hipotiroidismo secundario (RR: 0,68)²⁵. Aún existe cierta controversia sobre si el propiltiouracilo ofrece peores resultados respecto al metimazol; el anterior meta-análisis no arrojó diferencias.

En nuestro trabajo, los pacientes que recibieron tiamazol presentaban mejores resultados. Podría pensarse en un sesgo de información, en el que la recogida de datos sobre la reintroducción del tiamazol y su tiempo de mantenimiento no hubiera sido adecuada. En tal caso, el tiamazol sería un coadyuvante a la consecución del éxito y un adyuvante a una menor tasa de hipotiroidismo, hecho éste último que no se ha podido demostrar. Además, es poco probable que los pacientes con hipertiroidismo subclínico (82% de la muestra) precisen de medicación antitiroidea postablación,

con lo que de existir tal sesgo cobraría escasa importancia en los resultados de nuestro estudio. El error sistemático no justifica los resultados, ni la consistencia los avala, por lo queda en manos del azar y de las limitaciones propias de este tipo de estudio una explicación alternativa de los mismos.

Pocos trabajos enfatizan la contribución de los anticuerpos anti-tiroideos en el desarrollo de hipotiroidismo tras la administración de ¹³¹I^{26,27}. En el nuestro hemos registrado incidencias notablemente superiores de hipotiroidismo en los pacientes con anti-TPO positivos (57,14% frente a 11,67). Ahmad et al²⁴ predicen que la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos y la enfermedad de Graves son los dos factores que más influyen en el desarrollo de este efecto indeseado.

La incidencia de hipotiroidismo en el grupo con hipertiroidismo clínico ha sido superior (25,00%); no obstante, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes con hipertiroidismo subclínico (14,55%). Los pacientes con hipertiroidismo subclínico y TSH suprimida también han presentado una incidencia de hipotiroidismo superior (18,75%) respecto a las otras categorías, pero sin hallar significación estadística. Estos pacientes presentan un perfil tiroideo más próximo al hipertiroidismo clínico, por lo que era de esperar que los resultados se asemejaran más a tal grado de funcionalidad.

En el presente estudio analizamos los resultados del tratamiento con radioyodo en pacientes con BMN e hipertiroidismo subclínico o clínico a corto plazo. Es posible que la remisión del hipertiroidismo fuera superior tras un periodo de seguimiento más prolongado, aunque la consecución de hipotiroidismo a los 6 meses ya se considera como éxito terapéutico.

Los resultados en el grupo con hipertiroidismo clínico se deben interpretar con cautela por su escaso tamaño muestral (13 individuos). Hemos definido como éxito en éstos el paso a hipertiroidismo subclínico. Podría pensarse que es un criterio poco exigente, con el que no se ha alcanzado significación estadística, pero si la evaluación es a corto plazo, cabe teorizar que revertir un mayor grado funcional conlleva una mayor demora.

En nuestra muestra, una paciente fue diagnosticada de carcinoma papilar de tiroides al año de recibir este tratamiento, aunque el tiempo transcurrido entre la administración del radioyodo y el diagnóstico del tumor nos lleva a pensar que probablemente sea un hallazgo incidental. Cabe hacer referencia al potencial carcinógeno asociado al tratamiento con ¹³¹I porque se ha documentado un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de tiroides (incremento probablemente debido al exceso de riesgo concomitante a la enfermedad nodular tiroidea), intestino delgado, mama, estómago y riñón²⁸⁻³⁰; pero hasta la fecha no se ha demostrado aumento de la mortalidad por cáncer después de seguir a 35.593 pacientes durante 21 años³¹.

Conclusiones

Nuestros resultados indican que el ¹³¹I en un rango fijo de dosis es un tratamiento efectivo y seguro para controlar el hipertiroidismo clínico y subclínico asociado al BMN.

No hemos encontrado diferencias significativas en la respuesta a un rango fijo de dosis de ¹³¹I en función del grado de hipertiroidismo.

La presencia de anticuerpos anti-TPO podría constituir un predictor importante de desarrollo de hipotiroidismo post-yodo.

El uso previo de tiamazol no parece condicionar negativamente los resultados del ¹³¹I a corto plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Lapresta Moros, del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Bibliografía

- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991;229:415-20.
- Isidro San Juan ML, Vidal Casariego A, Argueso Armesto A, Álvarez Castro P, Vidal Pardo JI, Cordido Carballido F. Iodine deficiency disorder persistence after introduction of iodized salt in a previously endemic goiter area. *An Med Interna.* 2004;21:171-4.
- Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:44-52.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-52.
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4278-89.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001;134:561-8.
- Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001;358:861-5.
- Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic goiter. *Semin Nucl Med.* 2000;30:88-97.
- Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid.* 1991;1:129-35.
- Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med.* 1999;159:1364-8.
- Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3611-7.
- Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoglu A, Ersoz HO, Ukinc K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine.* 2004;25:55-60.
- Tarantini B, Ciuli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, et al. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:594-8.
- Ghadban WK, Zirie MA, Al-Khateeb DA, Jayyousi AA, Mobayedh HM, El-Aloosy AS. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Success rate and influence of thyrostatic medication. *Saudi Med J.* 2003;24:347-51.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;29:228-38.
- Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:421-4.
- Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1998;48:285-90.
- Sgarbi JA, Villaca FG, Garbelina B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1672-7.
- Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29 Suppl 2:S471-8.
- Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (¹³¹)iodine. *J Nucl Med.* 2002;43:856-61.
- Abós MD, Banzo J, Razola P, García F, Prats E. Tratamiento con ¹³¹I del bocio multinodular tóxico. Valoración de un protocolo de dosis fijas. *Rev Esp Med Nucl.* 2000;19:182-6.
- Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol.* 1995;43:325-9.
- Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol.* 1991;34:71-6.
- Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:767-75.
- Walter S M.A., Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2007;334:

- 514.
26. Lundell G, Holm LE. Hypothyroidism following ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in relation to immunologic parameters. *Acta Radiol Oncol.* 1980;19:449-54.
 27. Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, et al. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid 'hot' nodule. *Acta Endocrinol.* 1986;113:500-7.
 28. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA.* 1998;280:347-55.
 29. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:976-98.
 30. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet.* 1999;353:2111-5.
 31. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer.* 2007;109:1972-9.