



## Artículo original

# Comparación de dos dosis de $^{131}\text{I}$ (20 vs 29 mCi) en el tratamiento del hipertiroidismo autoinmune

José Roberto Gómez-Cruz\*

## Resumen

**Antecedentes:** Ocurre en aproximadamente el 0.5% de las mujeres adultas. El tratamiento del hipertiroidismo autoinmune (HiperTA) incluye beta bloqueadores, metimazol (MTZ) y radioyodo ( $^{131}\text{I}$ ). Las dosis de  $^{131}\text{I}$  varían desde 10 hasta 29 millicuries (mCi) y la posibilidad de desarrollar hipotiroidismo está relacionado con la cantidad administrada. **Objetivo:** Comparar las tasas de hipotiroidismo conseguidas con 20 ó 29 mCi de  $^{131}\text{I}$ , como tratamiento de HiperTA. **Métodos:** Pacientes mayores de 18 años, con hipertiroidismo primario clínica y bioquímicamente, más uno de los siguientes criterios: a) bocio difuso palpable, b) exoftalmos, c) gammagrama tiroideo con diagnóstico de bocio difuso. Se logró eutiroidismo con MTZ y recibieron de manera aleatoria 20 o 29 mCi de  $^{131}\text{I}$ . **Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes, edad  $38 \pm 11.8$  años, 19 mujeres (79%). Nueve pacientes recibieron 20 mCi de  $^{131}\text{I}$  y 13, 29 mCi. Tiempo de empleo de MTZ previo al  $^{131}\text{I}$ , 3 meses (2-6 meses). 8/9 pacientes (88%) del grupo de 20 mCi desarrollaron hipotiroidismo en un tiempo de 2-8 meses, el paciente que no lo desarrolló se encuentra eutiroides. El (100%) del grupo de 29 mCi, desarrollaron hipotiroidismo (2-4 meses). **Conclusión:** No existió diferencia en la tasa de hipotiroidismo logrado con 20 o con 29 mCi de  $^{131}\text{I}$ .

**Palabras clave:** Hipertiroidismo autoinmune, radioyodo, metimazol

## Introducción

El hipertiroidismo autoinmune (HiperTA) afecta principalmente a las mujeres con una relación de 8/1.<sup>1</sup> La prevalencia del HiperTA en la población es del 0.5-1%.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas incluyen retracción palpebral superior e inferior, quemosis, afección de músculos extraoculares, caída de cabello, temblor palpebral, lingual, y de manos, presencia de bocio, taquicardia, aumento del tránsito intestinal, baja de peso e intolerancia al calor, entre otros.<sup>3-7</sup> El tratamiento del hipertiroidismo tiene como

## Abstract

**Background:** The treatment of autoimmune hyperthyroidism includes beta blockers, methimazole (MTZ) and radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ).  $^{131}\text{I}$  doses vary from 10 to 29 mCi and the development of hypothyroidism is positively correlated with the administered amount. **Objective:** To compare the rate of hypothyroidism after 20 and 29 mCi doses of  $^{131}\text{I}$  in patients with autoimmune hyperthyroidism. **Methods:** Patients 18 years and older, with primary hyperthyroidism were selected according to the following criteria: a) diffuse palpable goiter, b) exophthalmos and/or c) thyroid scan with diffuse goiter. Patients were first treated with MTZ and after achieving the euthyroid state, they were randomized to receive either 29 or 20 mCi of  $^{131}\text{I}$ . **Results:** We included 22 patients, age  $38 \pm 11.8$  years, 19 women (79%). 9 patients received 20 mCi of  $^{131}\text{I}$  and 13, 29 mCi. Patients were treated with MTZ prior to the  $^{131}\text{I}$ , 3 months for 2-6 months. 8/9 patients (88%) of the 20 mCi group developed hypothyroidism after 2-8 months, the remaining patient is euthyroid. 13/13 patients (100%) of the 29 mCi group developed hypothyroidism in 2-4 months. **Conclusion:** Hypothyroidism develops at a similar rate after 20 and 29 mCi of  $^{131}\text{I}$ .

**Key words:** Autoimmune hyperthyroidism, radioiodine, methimazole.

objetivo disminuir las concentraciones en suero de las hormonas tiroideas para restablecer un estado eutiroides. Actualmente tenemos tres modalidades eficaces para tratar el HiperTA: las drogas de acción antitiroidea (DAT), el yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ) y la cirugía de la tiroides. La terapia con los agentes beta-bloqueadores es generalmente suficiente para controlar los síntomas del hipertiroidismo.

Las tionamidas inhiben la biosíntesis de las hormonas tiroideas e incluyen al metimazol (MTZ) y el propiltiouracilo.<sup>8-9</sup> Son útiles como tratamiento primario o para mejorar la tirotoxicosis antes (y en algunos casos después) de la terapia

\* Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz. «Dr. Rafael Lucio».

Fecha de recepción: 01-Noviembre-2010  
Fecha de aceptación: 10-Enero-2011

con yodo radioactivo ( $^{131}\text{I}$ ) o con cirugía.<sup>10</sup> La terapia a largo plazo con DAT puede conducir a la remisión en algunos pacientes; la duración es generalmente de 6 meses a 2 años.<sup>11-12</sup> Algunos médicos prefieren un tratamiento combinando con hormonas tiroideas y DAT para evitar ajustes frecuentes de las dosis de las DAT.<sup>13</sup> El  $^{131}\text{I}$  es el tratamiento más comúnmente usado en los Estados Unidos.<sup>14,15</sup> El  $^{131}\text{I}$  es seguro, el efecto secundario principal es el desarrollo del hipotiroidismo, haciendo necesario el reemplazo con hormonas tiroideas. La dosis de  $^{131}\text{I}$  varía según el centro; la tasa de hipotiroidismo depende de la dosis administrada, 68, 80 u 87% si se utiliza 10-14, 15-19 o 20-30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , respectivamente.<sup>16,17</sup> El presente estudio compara la tasa de hipotiroidismo en pacientes con hipertiroidismo después de recibir 20 o 29 mCi de radioyodo.

## Sujetos y métodos

### Sujetos

El protocolo fue aprobado por las comisiones de investigación y de ética del Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz «Dr. Rafael Lucio».

Se incluyeron pacientes del género masculino y femenino, mayores de 18 años, con hipertiroidismo (primario) documentado clínica y bioquímicamente, más uno de los siguientes criterios: a) bocio difuso palpable, b) exoftalmos, c) gammagrama tiroideo con diagnóstico de bocio difuso. Se excluyeron las mujeres embarazadas, con hipertensión arterial descontrolada (tensión arterial (TA) > 160/100 mmHg), glucosa en ayuno > 200 mg/dL, analfabetismo, diagnóstico de bocio multinodular tóxico, tiroiditis subaguda, adenoma tiroideo tóxico, exoftalmopatía grave (NOSPECS > 6), así como aquellos que habían recibido radioyodo con anterioridad.

Las determinaciones de T4 libre (T4L), T3 libre (T3L) y tirotrófina (TSH) se llevaron a cabo mediante inmunoensayos quimioluminescentes disponibles comercialmente. Los límites de detección fueron los siguientes: TSH 0.005 mUI/mL, T4L 0.023 ng/dL y T3L 0.26 pg/mL.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con MTZ 30 mg diarios y propranolol. Fueron citados cada 4 semanas para revisión clínica y determinación de TSH, T4L y T3L. Una vez lográndose el eutiroidismo, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 20 o 29 mCi de radioyodo, habiendo suspendido el MTZ 7 días antes, pero continuando el beta-bloqueador. El MTZ se reinició 7 días después de las dosis de radioyodo a dosis 15 mg diarios.

Los siguientes fueron los desenlaces investigados:

**Hipotiroidismo postradioyodo:** T4L y T3L por debajo del nivel inferior normal, con TSH mayor de 4mUI/mL después de 4 o más semanas de suspensión de MTZ.

**Recaída de hipertiroidismo** T4L y T3L por arriba de lo normal, con TSH inferior de 0.5 mUI/mL, después de 4 semanas de un perfil tiroideo dentro de rangos normales y sin el empleo de hormonas tiroideas.

**Fracaso de  $^{131}\text{I}$ :** TSH inhibida 12 meses después de la dosis de  $^{131}\text{I}$ , sin el uso de hormonas tiroideas, ni MTZ por lo menos un mes previo.

**Eutiroidismo:** TSH entre 0.5-3.5 mIU/mL, T3L y T4L dentro de rangos normales, después de 6 o más semanas de suspendido el MTZ.

## Análisis estadístico

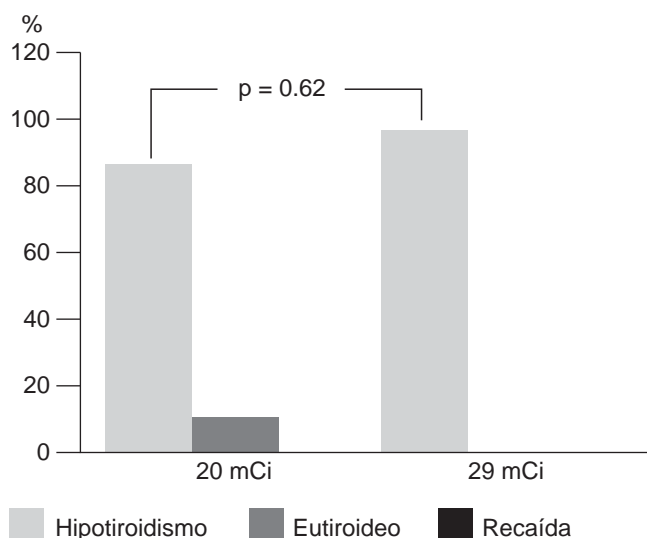
Las variables demográficas cualitativas se presentaron como porcentajes y razones, las continuas como promedios y desviaciones estándar. Para establecer diferencias entre los grupos, las variables categóricas se analizaron con prueba exacta de Fisher y las continuas con T de Student. Se consideró como significativo a un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se estudiaron 22 pacientes (17 mujeres, 77%) con una edad promedio de  $38 \pm 11.8$  años. Todos recibieron MTZ a razón de 30 mg diarios hasta alcanzar el eutiroidismo y fueron aleatorizados a recibir una u otra dosis de radioyodo. Nueve recibieron 20 y 13 recibieron 29 mCi de  $^{131}\text{I}$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características demográficas, clínicas o bioquímicas de los pacientes asignados a recibir una y otra dosis (*Cuadro I*). El 88% (8 de 9) de los pacientes que recibieron 20 mCi desarrollaron hipotiroidismo dentro de los 2 a 8 meses después de la dosis; el paciente que no desarrolló hipotiroidismo se encuentra clínica y bioquímicamente eutiroidismo.

**Cuadro I.** Características iniciales de los grupos.

	Dosis 20 mCi $^{131}\text{I}$ n = 9	Dosis 29 mCi $^{131}\text{I}$ n = 13	p
Edad años			
promedio $\pm$ DS	38 $\pm$ 15	38 $\pm$ 9.5	NS
Hombres n (%)	2 (22)	3 (23)	NS
Mujeres n (%)	7 (78)	10 (77)	NS
T3L pg/mL			
promedio $\pm$ DS	17.9 $\pm$ 7.9	14.8 $\pm$ 10.47	NS
T4L ng/dL			
promedio $\pm$ DS	3.13 $\pm$ 2.06	3.52 $\pm$ 1.8	NS
DS: desviación estándar, T3L: T3 libre, T4L: T4 libre, NS: no significativa.			



**Figura 1.** Porcentaje de hipotiroidismo logrado con 20 mCi comparado con 29 mCi.

Todos los pacientes que recibieron 29 mCi desarrollaron hipotiroidismo 2-4 meses después de la dosis (Figura 1).

## Discusión

Los resultados de este estudio no muestran diferencias en las tasas de hipotiroidismo logradas con la administración de 20 o de 29 mCi de  $^{131}\text{I}$ . La dosis ideal de  $^{131}\text{I}$  ha sido explorada de muy diversas formas; Torres y cols. reportan la experiencia con la administración de 10 mCi, con lo que en 81% de los casos se logró curación, mientras que en el 19% el hipertiroidismo persistió.<sup>18</sup> Estos autores encontraron que el fracaso terapéutico se asoció al tamaño del bocio y a la severidad del hipertiroidismo.<sup>18</sup> En un estudio posterior realizado por el mismo grupo, se administraron 10, 20 o 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  según el tamaño de la glándula y el nivel de T3, con lo que se logró un 99% de eficacia (54% desarrollaron hipotiroidismo y 45% eutiroidismo); después de 18 meses de la dosis, el 100% recibía ya tratamiento con levotiroxina.<sup>19</sup> Cadavid y cols. administró a todos sus pacientes con hipertiroidismo de Graves una dosis fija 30 mCi de  $^{131}\text{I}$  logrando el 100% de hipotiroidismo a un año.<sup>20</sup> A diferencia de los estudios citados, en el presente trabajo los pacientes fueron asignados para recibir su dosis de radioyodo en forma aleatoria sin tomar en cuenta los niveles de hormonas tiroideas ni el tamaño del bocio, y la intención fue comparar la conversión a hipotiroidismo. La distribución aleatoria permitió que las características iniciales de los grupos fueran similares. Estos datos le permiten al clínico, cuando se enfrenta a un

paciente con el diagnóstico de hipertiroidismo autoinmune independientemente del tamaño del bocio y de los niveles de las hormonas tiroideas, decidir la administración de 20 mCi de  $^{131}\text{I}$  con la confianza de lograr una tasa de hipotiroidismo similar a la que conseguiría con una dosis de 29 mCi lo que representa un ahorro del 20% de la dosis. Por supuesto, estos resultados deben ser corroborados en otros trabajos similares y con un mayor número de pacientes, ya que la principal debilidad de este ensayo es un número pequeño de sujetos incluidos, además de no haber medido el volumen de la glándula tiroidea.

## Bibliografía

1. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Volpe R, ed. Autoimmune endocrinopathies Vol. 15 of contemporary endocrinology. Totowa, N.J. Humana Press 1999; 141-162.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55-68.
3. Geffner DL, Hershman JM. B adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992; 93:61-68.
4. Wall JR. Graves' disease is a multi-system autoimmune disorders in which extraocular muscle damage and connective tissue inflammation are variable features. *Thyroid* 2002; 12: 35-36.
5. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87: 558-561.
6. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003; 168: 575-585.
7. Toft AD. Clinical Practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512-516.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 225-247.
9. Cooper DS. Which antithyroid drug? *Am J Med* 1986; 80: 1165-1168.
10. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3474-3481.
11. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Miyamoto T et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324: 947-953.
12. Raber W, Kmen E, Waldhausl W, Vierhapper H. Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 117-124.

13. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, Reschke K et al. Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a randomized study on the use of thyroxine. *Thyroid* 2000; 12: 1119-1128.
14. Glinoe D, Hesh D, LaGasse R. The management of hyperthyroidism due Graves' disease in Europe 1986: results of a international survey. *Acta Endocrinol* 1987; 185 (suppl): 9-37.
15. Kaplan M, Meier D, Dworkin H. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205-223.
16. Sakar S, Beierwaltes W, Gills et al. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with  $^{131}\text{I}$  for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976; 17: 460-466.
17. Hernández-Jiménez S, Pachón-Burgos A, Aguilar-Salinas CA, Andrade V, Reynoso R, Ríos A, Reza-Albarrán A et al. Radioiodine treatment in autoimmune hyperthyroidism: analysis of outcomes in relation to dosage. *Arch Med Res* 2007; 38: 185-189.
18. Torres P, Normandia A, Ayala M, Gómez G, Serrano I, González D. Tratamiento del hipertiroidismo con una dosis de 10 milicurios de  $\text{I}^{131}$  en la enfermedad de Graves Basedow. *Rev Endocrinol Nutr* 1997; 5: 63-66.
19. Hernández E, Torres P, Normandia M, Galindo M, Amador N, González D. Tratamiento del bocio tóxico difuso con dosis única de yodo radiactivo  $^{131}\text{I}$  calculada por el tamaño del bocio y las concentraciones séricas de triiodotironina (T3). *Rev Endocrinol Nutr* 2003; 11: 157-161.
20. Cadavid L, Jario J, Medina R. Conversión a hipotiroidismo en tratamiento con  $\text{I}^{131}$  por hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves. Hospital San José, enero 2005- diciembre 2008. *Repert Med Cir* 2009; 18: 231-236.

Correspondencia:  
José Roberto Gómez Cruz  
Centro de Especialidades Médicas  
del Estado de Veracruz.  
«Dr. Rafael Lucio»  
Av. Ruiz Cortines Núm. 2309.  
Col. Magisterial  
Jalapa, Veracruz. México 91020  
Tel: 01 2288 455000  
E-mail: tiroid@yahoo.com