

Originals

RADIOIODINE IN HYPERTHYROIDISM: LONG-TERM OUTCOMES

Background: Radioiodine treatment is a safe and effective therapeutic option for hyperthyroidism, although the incidence of subsequent definitive hypothyroidism is high.

Objective: To evaluate long-term thyroid function after radioiodine treatment in hyperthyroid patients.

Patients and method: We performed a retrospective study of 128 hyperthyroid patients administered ^{131}I between 1994 and 1999. We excluded 32 patients who were lost to follow-up. The 96 patients included were categorized into Graves' disease (GD), $n = 46$, toxic multinodular goiter (TMG), $n = 35$, and toxic adenoma (TA), $n = 15$. The mean time of follow-up was 7.3 ± 0.2 years and the mean ^{131}I dose was 12.2 ± 0.3 mCi.

Results: Among the 96 patients, hypothyroidism developed in 58.3%, normal thyroid function was achieved in 34.4% and some degree of hyperthyroidism persisted in 7.3%. More than one radioiodine dose was required in 19.8% ($n = 19$). In GD patients, hypothyroidism appeared in 87%, euthyroidism was achieved in 10.9%, and hyperthyroidism persisted in 2.1%. Ten patients required second ^{131}I doses. In the TMG group, hypothyroidism developed in 28.6%, euthyroidism was achieved in 54.3% and hyperthyroidism was present in 17.1%. Seven patients (20%) were administered a second radioiodine dose and two patients (5.7%) received a third dose. In the TA group, hypothyroidism developed in 40% and euthyroidism was achieved in 60%. Two patients (13.3%) received a second ^{131}I dose.

Conclusions: The incidence of definitive hypothyroidism was higher in the GD group than in the TMG and TA groups. The high percentage of TMG patients with persistent hyperthyroidism suggests the need for higher radioiodine doses in this group.

Key words: Radioiodine. Hyperthyroidism. Definitive hypothyroidism.

Tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo: resultados a largo plazo

DOLORES OLLERO GARCÍA-AGULLÓ^a, MARÍA TERESA HERRERA ARRANZ^a, EVA MARÍA CRUCES VEGA^a, JOSÉ IGNACIO LARA CAPELLÁN^a, MARÍA ÁNGELES GONZALO REDONDO^a, OLGA SÁNCHEZ-VILAR BURDIEL^a, PILAR RIOBÓ SERVAN^a, GREGORIA LAPEÑA^b Y ADELA ROVIRA LOSCOS^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz. Clínica de la Concepción. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

^bServicio de Medicina Nuclear. Fundación Jiménez Díaz. Clínica de la Concepción. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Introducción: El ^{131}I es una opción terapéutica eficaz para el tratamiento del hipertiroidismo, aunque en un alto porcentaje de pacientes se desarrolla hipotiroidismo definitivo.

Objetivo: Evaluar la función tiroidea a largo plazo de pacientes con hipertiroidismo tras el tratamiento con ^{131}I .

Pacientes y método: Se estudió retrospectivamente a 128 pacientes hipertiroides que recibieron ^{131}I entre 1994 y 1999. Se excluyó a 32 por pérdida en el seguimiento y se clasificó a los 96 sujetos incluidos, según la afección tiroidea, en GB (Graves-Basedow, $n = 46$), BMN (bocio multinodular, $n = 35$) y AT (adenoma tóxico, $n = 15$). El tiempo de seguimiento fue 7.3 ± 0.2 años y la dosis media de ^{131}I , 12.2 ± 0.3 mCi.

Resultados: De los 96 pacientes, en el 58,3% se desarrolló hipotiroidismo, el 34,4% mantenía normofunción tiroidea y el 7,3% restante permanecía con hiperfunción clínica o subclínica. El 19,8% ($n = 19$) precisó más de una dosis de ^{131}I . En el grupo GB, el 87% evolucionó a hipotiroidismo, el 10,9% persistía eutiroideo y el 2,1%, con hiperfunción; recibieron 2 dosis de ^{131}I 10 (21,7%) pacientes. Del grupo BMN, el 28,6% quedó hipotiroido; el 54,3%, eutiroideo y el 17,1%, con hiperfunción; 7 (20%) pacientes necesitaron 2 dosis y 2 (5,7%) pacientes, 3 dosis. En el grupo AT, el 40% desarrolló hipotiroidismo y el 60% mantenía normofunción tiroidea; 2 (13,3%) pacientes recibieron 2 dosis.

Conclusiones: La tasa de hipotiroidismo definitivo en el grupo GB es superior a la de los otros 2 grupos. El alto porcentaje de pacientes con BMN que persisten hipertiroides tras ^{131}I indica que son necesarias dosis superiores en este grupo.

Palabras clave: Radioyodo. Hipertiroidismo. Hipotiroidismo postisotópico.

Correspondencia: Dra. A. Rovira Loscos.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz.
 Avda. Reyes Católicos, 2. 28046 Madrid. España.
 Correo electrónico: arovira@fjd.es

Manuscrito recibido el 4-4-2005 y aceptado para su publicación el 5-7-2005.

INTRODUCCIÓN

El ^{131}I es un método eficaz y seguro empleado desde hace más de 50 años en el tratamiento del hipertiroidismo. En la enfermedad de Graves-Basedow es la primera opción terapéutica, fundamentalmente en Estados Unidos¹, mientras que en Europa, el ^{131}I se reserva, junto con la cirugía, para los casos en que el tratamiento médico ha fracasado². En el hipertiroidismo por enfermedad uninodular o multinodular, es el primer tratamiento a considerar en la gran mayoría de los pacientes^{1,3}.

El efecto del ^{131}I no es inmediato y el desarrollo posterior de hipotiroidismo es frecuente, por lo que se debe controlar la función tiroidea a largo plazo¹. Son pocas las contraindicaciones absolutas para la administración de ^{131}I , principalmente el embarazo y la lactancia. Se debe administrar con precaución en niños, en pacientes con bocio de gran tamaño y en caso de oftalmopatía grave activa⁴. Si se sospechase malignidad, es preferible optar por el tratamiento quirúrgico. En cualquier caso, la decisión de administrar ^{131}I a un paciente con hipertiroidismo debe ser individualizada, valorando las distintas opciones terapéuticas, con sus ventajas e inconvenientes^{2,4}.

El objetivo de este trabajo es analizar los resultados a largo plazo del tratamiento con ^{131}I en un grupo de pacientes con hipertiroidismo y establecer las posibles diferencias entre las distintas enfermedades de base, si las hubiere.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 128 pacientes con hipertiroidismo, a los que se administró ^{131}I entre 1994 y 1999. Los datos se analizaron en enero de 2004, por lo que el período de seguimiento osciló entre 5 y 10 años (tiempo medio de seguimiento, $7,3 \pm 0,2$ años). Del total de historias clínicas revisadas, se excluyó del análisis a 32 pacientes por pérdida de seguimiento. Los 96 pacientes incluidos fueron clasificados, según su enfermedad tiroidea de base, en 3 grupos: grupo GB (enfermedad de Graves-Basedow), que incluía a 46 (47,9%) sujetos; grupo BMN (bocio multinodular tóxico), con 35 (36,5%) sujetos, y grupo AT (adenoma tóxico), con 15 (15,6%) pacientes. En la tabla 1 se recogen las características de los distintos grupos.

Los criterios empleados para la clasificación fueron clínicos, analíticos, ecográficos y/o gammagráficos. Una minoría de pacientes no era seguida habitualmente en nuestra consulta y se los clasificó de acuerdo con el diagnóstico realizado por su endocrinólogo. En nuestro centro se administra a todos los pacientes una dosis fija de ^{131}I de aproximadamente 12 mCi (dosis media, $12,2 \pm 0,3$ mCi), preferiblemente después de alcanzar el eutiroídeo con fármacos antitiroideos, que se suspende al menos 72 h antes de la administración del ^{131}I . La decisión de instaurar nuevamente los antitiroideos tras el ^{131}I se valora individualmente en función de las dosis previamente recibidas, la edad y las comorbilidades del paciente. De cada paciente se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, afección de base, dosis de ^{131}I , necesidad de dosis posteriores de ^{131}I y estado de fun-

TABLA 1. Datos de los pacientes

Enfermedad	Grupo GB (n = 46)	Grupo BMN (n = 35)	Grupo AT (n = 15)	Grupo total (n = 96)
Edad (años)	$49,5 \pm 2^a$	$68,5 \pm 1,7$	$65,4 \pm 2,3$	$59 \pm 1,5$
Sexo (M/V)	31/15	33/2	15/0	79/17
Dosis de ^{131}I (mCi)	$11,8 \pm 0,2$	$12,9 \pm 0,8$	$11,7 \pm 0,5$	$12,2 \pm 0,3$

AT: adenoma tóxico; BMN: bocio multinodular tóxico; GB: enfermedad de Graves-Basedow.

^ap < 0,001 frente a los grupos BMN y AT.

ción tiroidea en enero de 2004 (hipotiroidismo, eutiroídeo y persistencia de hiperfunción tiroidea). Los pacientes en que se desarrolló hipotiroidismo en los primeros 6 meses tras el tratamiento fueron reevaluados posteriormente para descartar un hipotiroidismo transitorio.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o como porcentaje. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante análisis de varianza y test de la χ^2 . Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

El 82,3% (n = 79) de los pacientes eran mujeres y el 17,7% (n = 17), varones, y la edad media en el momento de administrarles el ^{131}I era $59 \pm 1,5$ años. Los pacientes del grupo GB eran significativamente más jóvenes que los de los grupos BMN y AT ($49,5 \pm 2$, $68,5 \pm 1,7$ y $65,4 \pm 2,3$ años, respectivamente; p < 0,001). La dosis media de ^{131}I empleada fue de $12,2 \pm 0,3$ mCi, sin diferencias significativas entre los grupos (GB, $11,8 \pm 0,2$; BMN, $12,9 \pm 0,8$; AT, $11,7 \pm 0,5$ mCi). Un total de 19 (19,8%) pacientes necesitó dosis posteriores de ^{131}I por persistencia o recidiva del hipertiroidismo tras la primera dosis empleada (y 2 de éstos, una tercera).

De los 96 pacientes, quedó hipotiroideo el 58,3% (n = 56) y permanecía eutiroideo al final del período de seguimiento el 34,4% (n = 33). Por tanto, en el 92,7% de los sujetos se consiguió la curación del hipertiroidismo. En el 7,3% restante (n = 7) persistía la hiperfunción tiroidea; 5 pacientes con hipertiroidismo subclínico y 2 en los que recidivó el hipertiroidismo, por lo que se reinició el tratamiento con antitiroideos. La tasa de hipotiroidismo definitivo entre los sujetos que recibieron más de una dosis fue del 57,9%.

Resultados en el grupo Graves-Basedow

De los 46 pacientes clasificados en el grupo GB, el 21,7% (n = 10) precisó una segunda dosis de ^{131}I . Ningún paciente necesitó más de 2 dosis.

Al final del período de seguimiento, en el 87% (n = 40) se había desarrollado hipotiroidismo definitivo y el 10,9% (n = 5) persistía en normofunción tiroidea. El hipertiroidismo se había resuelto, por tanto, en el 97,9% de este grupo. Un paciente varón de 38 años que recibió su primera dosis de ^{131}I (12,5 mCi) en marzo de 1999 estuvo eutiroideo hasta octubre de

TABLA 2. Resultados del estudio

	GB	BMN	AT	Significación ^a	Total
Eutiroidismo	5 (10,9%)	19 (54,3%)	9 (60%)	p < 0,001	33 (34,4%)
Hipotiroidismo	40 (87%)	10 (28,6%)	6 (40%)	p < 0,001	56 (58,3%)
Hipertiroidismo	1 (2,1%)	6 (17,2%)	0 (0%)	p = 0,018	7 (7,3%)
Curación ^b	45 (97,8%)	29 (82,9%)	15 (100%)	p = 0,018	89 (92,7%)
Dosis posteriores	10/46	7/35	2/15	—	19/96

AT: adenoma tóxico; BMN: bocio multinodular tóxico; GB: enfermedad de Graves-Basedow.

^aPrueba de la χ^2 .

^bCuración: pacientes curados del hipertiroidismo (con eutiroidismo o hipotiroidismo).

2003, cuando recidió el hipertiroidismo, por lo que se inició tratamiento con antitiroideos. Al análisis de los datos estaba pendiente de recibir una segunda dosis. En los que recibieron más de una dosis la tasa del hipotiroidismo fue del 100%.

Resultados en el grupo bocio multinodular

En este grupo, necesitó una segunda dosis de ^{131}I el 20% (n = 7) y una tercera, el 5,7% (n = 2).

El 54,3% (n = 19) de los sujetos permanecía en normofunción tiroidea cuando se analizaron los datos y en el 28,6% (n = 10) se había desarrollado hipotiroidismo definitivo. En el 82,9% de los sujetos de este grupo se logró el control del hipertiroidismo. El 17,2% (n = 6) restante permanecía en situación de hiperfunción tiroidea al final del período de seguimiento. De éstos, 5 presentaban hipertiroidismo subclínico sin tratamiento antitiroideo y 1, hipertiroidismo franco, por lo que se mantuvo el tratamiento con antitiroideos. De los 6 sujetos que permanecían hipertiroidos, 1 recibió su segunda dosis de ^{131}I en septiembre de 2004, 2 fallecieron y se decidió no tratar a los 3 restantes por su edad avanzada y enfermedades concomitantes.

Solamente 1 (14,3%) paciente de los que recibieron más de una dosis de ^{131}I quedó hipotiroido.

Grupo adenoma tóxico

El 13,3% (n = 2) de los sujetos de este grupo precisó una segunda dosis de ^{131}I . Ningún paciente necesitó más de 2 dosis de ^{131}I .

Al final del período de seguimiento, el 60% (n = 9) de los pacientes permanecían en normofunción tiroidea y en el 40% (n = 6) restante se había desarrollado hipotiroidismo definitivo. Por tanto, se puede considerar curados al 100% de los sujetos en este grupo.

Todos los pacientes que precisaron dosis posteriores de ^{131}I quedaron en normofunción tiroidea.

Comparación entre las distintas enfermedades de base

Al comparar las distintas enfermedades de base, se observó que la frecuencia de hipotiroidismo definitivo fue significativamente mayor en el grupo GB (el 87%, frente a AT, el 40%, y BMN, el 28,6%; p < 0,001). Los pacientes con AT alcanzaron con mayor frecuen-

cia el eutiroidismo (AT, 60%; BMN, 54,3%; GB, 10,9%; p < 0,001). La frecuencia de hipertiroidismo persistente tras el ^{131}I fue significativamente mayor en los pacientes con BMN (BMN, 17,2%; GB, 2,1%; AT, 0%; p = 0,018).

La tasa de curación (pacientes con eutiroidismo e hipotiroidismo definitivo) fue del 100% en el grupo AT y del 97,9% en el grupo GB, y levemente inferior en los pacientes con BMN (tabla 2).

DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento con ^{131}I es destruir la cantidad de tejido tiroideo suficiente para el control del hipertiroidismo¹. Es un tratamiento altamente eficaz, con tasas de curación que alcanzan el 100% tras una o varias dosis. Sin embargo, en un porcentaje muy importante de sujetos se produce hipotiroidismo definitivo. El desarrollo de hipotiroidismo definitivo es el principal efecto adverso del ^{131}I y su incidencia es variable en las distintas series. Es más significativa en los primeros 2 años tras la administración del ^{131}I , pero continúa aumentando de un 2 a un 3% anual^{1,3}. En nuestro trabajo, la tasa total de curación del hipertiroidismo es del 92,7%, aunque a expensas de un 58% de hipotiroidismo. Se ha descrito que uno de los factores determinantes en el desarrollo de hipotiroidismo definitivo a corto plazo es la dosis de ^{131}I empleada. A mayor dosis, la incidencia de hipotiroidismo definitivo a corto plazo es superior, pero el empleo de dosis menores no evita el hipotiroidismo a largo plazo⁵ y además aumenta la tasa de fracaso y recidivas⁶. Tampoco parece haber diferencias en la tasa de curación y de hipotiroidismo a largo plazo cuando se emplean dosis calculadas según el tamaño glandular o la captación de yodo^{1,7}, y muchos centros emplean dosis fijas de ^{131}I por su menor complejidad y mejor coste-efectividad.

Leslie et al⁷ compararon la administración de distintas dosis fijas (6,35 y 9,45 mCi) y calculadas (8,5 y 12,3 mCi) en la enfermedad de GB, y el resultado clínico final fue similar en todos los grupos, por lo que recomiendan la administración de dosis fijas, aunque no concretan la dosis óptima a prescribir.

Analizando nuestros resultados por grupos, la incidencia de hipotiroidismo definitivo en el grupo GB al-

canza el 87%, frente al 28,6% en el BMN y el 40% en el AT. La elevada tasa de desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes con GB se describe en la mayoría de las series^{5,8} incluso con períodos de seguimiento más cortos que el nuestro⁹⁻¹¹.

En pacientes con AT y BMN, el desarrollo de hipotiroidismo definitivo es habitualmente inferior al del GB^{8,11,12}. Los trabajos de Abós et al, con 119 pacientes con BMN¹³ y 96 con AT¹⁴ a los que se administró dosis fijas de 15 mCi, obtienen tasas de hipotiroidismo del 8,4 y el 27,08%, respectivamente. A pesar de emplear dosis superiores a las nuestras, la incidencia de hipotiroidismo es inferior, probablemente porque el tiempo de seguimiento es menor (seguimiento medio, 1,8 y 2,46 años respectivamente). Nygaard et al¹⁵ encuentran un 14% de hipotiroidismo en pacientes con BMN a los 5 años de recibir dosis calculadas de ¹³¹I (dosis media, 10 mCi).

Muchos autores consideran de forma diferente la administración de ¹³¹I en el AT y el BMN¹ y recomiendan el empleo de dosis mayores que en el GB^{3,4}. La captación de ¹³¹I en el BMN y el AT generalmente es menor que en el GB y se limita fundamentalmente a las zonas con autonomía funcional, por lo que en un porcentaje importante se consigue el eutiroidismo³. En nuestro trabajo, más del 50% del grupo BMN y el 60% del AT permanecían en normofunción tiroidea al final del seguimiento, en comparación con sólo el 10% en el grupo GB.

En el BMN, existe cierta “resistencia” al ¹³¹I y, por tanto, un mayor porcentaje de fracasos a dosis únicas de ¹³¹I cuando se las compara con dosis similares en pacientes con GB. Existe más controversia en relación con el AT, ya que algunos estudios encuentran una tasa de fracaso con el ¹³¹I mayor que en el GB, y otros no. Aunque en nuestro trabajo, la necesidad de dosis posteriores de ¹³¹I fue muy similar en los grupos GB y BMN (el 21,7 y el 20%) y ligeramente inferior en AT (13,3%) hay que considerar que el fracaso del tratamiento es mayor en el grupo BMN, ya que en este grupo 2 (5,7%) pacientes precisaron una tercera dosis de ¹³¹I y otros 6 (17,2%) permanecían hipertiroides cuando se analizaron los datos. El tratamiento propuesto para estos últimos habría sido una nueva dosis de ¹³¹I, pero se descartó por su edad avanzada y las enfermedades concomitantes. La necesidad de dosis de ¹³¹I posteriores es variable en distintos trabajos (entre 0 y el 50%) y depende básicamente de las dosis iniciales, aunque parece inevitable que en al menos entre un 5-10% de los pacientes fracase el tratamiento⁹. Es probable que el empleo de dosis superiores en el BMN hubiera disminuido la tasa de fracasos en este grupo, aun a expensas de una mayor frecuencia de hipotiroidismo.

Ahmad et al⁸ obtienen unos resultados similares a los nuestros, 10 años después de la administración de ¹³¹I (dosis fijas, inicialmente 15 mCi y posteriormente 11 mCi) a 274 pacientes con hipertiroidismo (186 GB, 60 BMN y 28 AT). La frecuencia general de hipotiroidismo fue del 86,1%, y por grupos, del 77,4% en GB,

el 33,3% en BMN y el 39,3% en AT. Permanecieron eutiroideos el 50% de AT y BMN y el 12,9% de GB, e hipertiroides el 9,7% de GB, el 10,7% de AT y 16,7% de BMN. Al comparar dosis de 15 con las de 11 mCi, las tasas generales de hipotiroidismo fueron del 72,1 y el 56,6% ($p < 0,05$).

Otros factores que han sido implicados en los resultados del tratamiento con ¹³¹I son la presencia de anticuerpos antitiroideos⁸, el tratamiento con antitiroideos^{16,17} antes y después del ¹³¹I, la gravedad del hipertiroidismo inicial, el tamaño glandular¹⁸ y la edad y el sexo del paciente. En los pacientes con mayor riesgo (GB, anticuerpos positivos, que no hayan recibido antitiroideos y sin bocio palpable) debería emplearse una dosis inferior para minimizar en lo posible el desarrollo de hipotiroidismo⁸. Por el contrario, en los pacientes con menor riesgo de hipotiroidismo, dosis de ¹³¹I mayores disminuirían el riesgo de persistencia del hipertiroidismo.

CONCLUSIONES

El ¹³¹I es un método sencillo y eficaz en el tratamiento del hipertiroidismo, que consigue tasas elevadas de curación cuando se administra en una o varias dosis. Con dosis de ¹³¹I similares, en la enfermedad de GB la incidencia de hipotiroidismo definitivo es significativamente superior a la que se produce en la enfermedad uninodular o multinodular. En el bocio multinodular son necesarias dosis superiores a las empleadas en la enfermedad de GB y el AT, dados el mayor índice de fracasos y la persistencia del hipertiroidismo. Así se evitaría, en parte, la necesidad de dosis de ¹³¹I posteriores y los efectos deletéreos del hipertiroidismo, aun a expensas de una mayor incidencia de hipotiroidismo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franklyn Jayne A. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1994;330:1731-8.
2. Wartofsky L, Glinoer 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.
3. Ross DS. Radioiodine in the treatment of hyperthyroidism. En: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley: UpToDate; 2005.
4. Kaplan M, Meier D, Dworkin H. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:205-23.
5. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med*. 1984;311:426-32.
6. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Lfunggren J, Tauge A, et al, and The Thyroid Study Group. Graves hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine -A prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2986-93.
7. Leslie W, Ward L, Salamon E, Ludwig S, Rowe R, Cowden E. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:978-83.

Ollero García-Agulló D et al. Tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo: resultados a largo plazo

8. Ahmad A, Ahmad M, Young E. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146: 767-75.
9. Alexander E, Reed Larsen P. High dose 131-I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1073-7.
10. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WMN. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. *Br Med J*. 1984;289:361-3.
11. Allahabadi A, Daykin J, Shepard M, Gough S, Franklyn J. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3611-7.
12. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves hyperthyroidism. *QJM*. 1995;88:175-80.
13. Abós MD, Banzo J, Razola P, García F, Prats E. Tratamiento con ^{131}I del bocio multinodular tóxico. Valoración de un protocolo de dosis fijas. *Rev Esp Med Nucl*. 2000;19:182-6.
14. Abós MD, Banzo J, Razola P, García F, Prats E. Tratamiento con ^{131}I del nódulo autónomo tóxico. Valoración de un protocolo de dosis fijas. *Rev Esp Med Nucl*. 1999;18:431-5.
15. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen K, Hansen J. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med*. 1999;159:1364-8.
16. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1229-33.
17. Bonnema S, Bennedbaek F, Veje A, Marving J, Hegedus L. Propylthiouracil before ^{131}I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4439-44.
18. Chiavato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:40-6.