

ORIGINAL

Estudio prospectivo comparativo de dos métodos de cálculo individual de la actividad de ^{131}I en el tratamiento del hipertiroidismo

Francisco José Pena Pardo^{a,*}, Rafael López Serrano^b,
Francisco Javier García Cases^c, María Carmen Redal Peña^d, Aurora Crespo-Jara^e,
Ana María García Vicente^a y Andrés Martínez-Almagro Andreo^f

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Universidad de Murcia, Murcia, España

^c Servicio de Protección Radiológica y Radiofísica, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España

^d Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^e Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España

^f Departamento de Anatomía Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Murcia, Guadalupe de Maciascoque, Murcia, España

Recibido el 26 de agosto de 2019; aceptado el 2 de febrero de 2020

Disponible en Internet el 24 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

^{131}I ;
Radioterapia
metabólica;
Hipertiroidismo;
Dosis fija;
Dosis calculada;
Dosimetría

Resumen

Objetivo: El radioyodo (^{131}I) constituye una modalidad establecida de tratamiento definitivo del hipertiroidismo. A pesar de la vasta experiencia existente, persisten varios aspectos por clarificar, como qué tipo de dosis emplear, ¿fijas o calculadas? El objetivo del estudio fue determinar si se podría mejorar la eficacia de este tratamiento implementando un método simple de cálculo dosimétrico que incluyera la estimación ecográfica del volumen tiroideo y una medida única de captación de ^{131}I (24 h).

Métodos: Diseñamos un estudio prospectivo de no inferioridad comparando entre dos modalidades de cálculo de la actividad de radioyodo: el método de dosis «semifijas» (A) y el de dosis «calculadas» (B). El primero consistió en escaladas de actividad (peldaños de 185 MBq) teniendo en cuenta: etiología del hipertiroidismo, captación de ^{131}I y objetivo terapéutico. El segundo se basó en el concepto de «compromiso dosimétrico», considerando como únicos factores la captación y el volumen tiroideos, empleando una vida media estándar de 5,5 días. La dosis absorbida diana fue 150 Gy, aunque tras un análisis preliminar (100 primeros casos) se aumentó a 200 Gy en los bocios difusos tóxicos (BDT).

Resultados: Se incluyeron 212 pacientes. El método B resultó al menos igual de eficaz en cuanto al resultado final y funcional, con tendencia a más éxitos y menos hipotiroidismo. Además, las actividades administradas fueron significativamente menores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjpena@msn.com (F.J. Pena Pardo).

KEYWORDS

^{131}I ;
Radionuclide
therapy;
Hyperthyroidism;
Fixed dose;
Calculated dose;
Dosimetry

Conclusión: En la terapia con radioyodo del hipertiroidismo se pudo implementar un método dosimétrico sencillo que proporcionó resultados al menos iguales a los de un método basado en dosis fijas, con actividades administradas inferiores.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A prospective comparative study of two methods of individual calculation of ^{131}I activity in the treatment of hyperthyroidism**Abstract**

Objective: Radioiodine (^{131}I) is an established modality of definitive treatment of hyperthyroidism. In spite of the vast experience available, there are still several aspects to be clarified, such as whether fixed or calculated doses should be used. The aim of this study was to assess whether efficacy of this treatment could be improved by implementing a simple dosimetric calculation method including ultrasonographic estimation of thyroid volume and a single measurement of 24-hour ^{131}I thyroid uptake.

Methods: A prospective non-inferiority study was designed to compare two procedures to calculate radioiodine activity: the «semi-fixed» dose method (A), and the «calculated» dose method (B). The first consisted of activity escalation (185 MBq steps) based on etiology of hyperthyroidism, ^{131}I uptake, and treatment objective. The second method was based on the «dosimetric compromise» concept, considering 24-hour uptake and thyroid volume as the only factors and using a standard half-life of 5.5 days. The target absorbed dose was 150 Gy, but after a preliminary analysis (first 100 cases) it was increased to 200 Gy in diffuse toxic goiters (DTGs).

Results: A total of 212 patients were included. Method B was at least as effective in terms of final and functional outcome, with a trend to more success and less hypothyroidism. In addition, activities administered were significantly lower.

Conclusion: In radioiodine therapy of hyperthyroidism, a simple dosimetric method that provided results at least equal to those of a fixed dose-based method, with lower administered activities, could be implemented.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El hipertiroidismo es un trastorno endocrino cuya manifestación más peligrosa es la taquiarritmia en forma de fibrilación auricular. Es importante mejorar rápidamente sus síntomas y disminuir la sobreproducción de hormonas tiroideas. Además de la habitual aproximación inicial en base a fármacos anti-tiroideos, es muy frecuente el requerimiento de una solución definitiva.

El radioyodo, o yodo-131 (^{131}I), se viene utilizando desde los años cuarenta en el tratamiento de patología tiroidea tanto benigna como maligna¹⁻⁴, y es considerado, junto con la cirugía, una modalidad de tratamiento definitivo en las principales patologías causantes de hipertiroidismo: enfermedad de Graves-Basedow (EGB) y bocios nodulares tóxicos^{5,6}. Su eficacia es muy alta y depende básicamente del tipo de trastorno, del tamaño tiroideo y de la actividad de ^{131}I administrada.

El principal problema inherente al tratamiento es que una tasa máxima de curación conlleva inevitablemente una mayor tasa de hipotiroidismo. El objetivo ideal sería restaurar el eutiroidismo, con la posible excepción del tratamiento «definitivo» de la EGB (la mayor tendencia a la recaída del hipertiroidismo autoinmune podría hacer aconsejable la «ablación»).

A pesar de la vasta experiencia existente, persisten varios aspectos por clarificar: ¿debe primar la remisión del hipertiroidismo con un solo tratamiento, aun a costa de ocasionar/precipitar hipotiroidismo? ¿Deben emplearse actividades bajas o altas? ¿Qué factores influyen en el resultado? ¿Es posible contemplarlos todos al planificar la terapia con radioyodo? La cuestión más en boga hoy día es qué tipo de dosis deben emplearse: ¿fijas o calculadas?

La forma clásica, y todavía más frecuente, de administrar el tratamiento es en base a las llamadas «dosis fijas»: rango de actividades que la experiencia de años ha llevado a considerar como las idóneas. Las guías británicas todavía defienden esta estrategia sencilla⁷. Sin embargo, en los últimos años, y de la mano de normativas más estrictas en cuanto a la exposición a la radiación⁸ y de los principios básicos de radioprotección (como el principio ALARA [*As Low As Reasonably Achievable*]), la mayoría de guías actuales recomiendan el empleo de «dosis calculadas». Las variables que deben introducirse para el cálculo de las actividades necesarias para una terapia «personalizada» son fundamentalmente la medida de la/s captación/es tiroidea/s y el tamaño del tejido diana. Una mayor precisión en la dosis absorbida real implica una cantidad importante de medidas preterapéuticas y postterapéuticas de captación de radioyodo, lo que resta sencillez y funcionalidad al tratamiento.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que se podría mejorar la eficacia del tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo implementando un método simple de cálculo dosimétrico que incluyera la estimación ecográfica del volumen tiroideo y una medida única de captación tiroidea de ^{131}I a las 24 h. El objetivo final era implementar un método de cálculo individual de la actividad de ^{131}I al menos igual de eficaz que el que veníamos utilizando, una variante ponderada de los de dosis fijas (que llamamos de dosis «semifijas»).

Pretendíamos comparar de forma prospectiva ambos métodos en cuanto a tasa de éxitos (estado no hipertiroides) y resultados funcionales (proporción de hipotiroidismos); valorar si se lograba con actividades de ^{131}I inferiores (menos irradiación total al paciente), y estudiar la dependencia del tipo de patología hipertiroides en los resultados.

Material y método

En marzo de 2010 iniciamos un estudio prospectivo comparativo entre dos modalidades de estimación de la actividad del radioyodo en el tratamiento del hipertiroidismo. Diseñamos un estudio prospectivo de no inferioridad según el cual a los 50 primeros pacientes hipertiroides consecutivos remitidos para terapia con ^{131}I se les aplicaría el primer método, de dosis «semifijas» —a partir de ahora, método A—, y a los 50 siguientes el método dosimétrico o de dosis «calculadas» —método B—. La idea era realizar un análisis preliminar de los primeros 100 pacientes para comprobar la no inferioridad y calibrar la necesidad de hacer ajustes en el método B.

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes recibidos entre marzo de 2010 y mayo de 2014. Debían poder completar el estudio inicial y no cumplir ningún criterio de exclusión.

No contemplamos pacientes eutiroides referidos para terapia con radioyodo para disminuir el volumen glandular. También constituyeron criterios de exclusión las contraindicaciones absolutas recogidas en las guías de la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM): embarazo y lactancia.

Sin embargo, sí consideramos candidatos a los enfermos con oftalmopatía tiroidea consensuados con su médico de referencia, siempre con profilaxis corticoidea.

Se instaba a suspender la medicación antitiroidea 5 días antes de la prueba de captación, y se aconsejaba restringir la toma de otros fármacos que pudieran interferir en la incorporación del radioyodo al tiroides y seguir una dieta baja en yodo.

El primer día el paciente era visto en consulta y, tras firmar el consentimiento informado, procedíamos con las pruebas complementarias necesarias. El segundo día se completaba el procedimiento de medición de la captación de ^{131}I , se citaba al paciente para el tratamiento, recomendando seguir sin medicación antitiroidea (y con la dieta), si este iba a ser cercano, o reiniciar la misma y discontinuarla después al menos 5 días, si no pudiera tratarse al paciente la semana siguiente. También se procedía a la asignación de actividades y/o al cálculo de las mismas.

Pruebas complementarias

Gammagrafía de tiroides

Se inyectaban 185 MBq (5 mCi) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato y se adquiría imagen centrada en región cervicotorácica en proyección anterior a los 10-15 min. Solo utilizamos la gammagrafía para su análisis visual, pero no para hacer cálculos de captación ni estimaciones del tamaño glandular o del tejido tiroideo funcionante.

Los resultados de la misma podían modificar la actitud terapéutica en dos casos:

- Imagen de nódulo «caliente» de comportamiento autónomo en pacientes remitidos como bocio multinodular. Pasaban a catalogarse como «nódulo autónomo tóxico» (NAT).
- Nódulos «fríos» no estudiados previamente. Eran remitidos al médico de referencia para su valoración ecográfica y posible punción aspiración con aguja fina (PAAF) ecoguiada, si existiera componente sólido o imagen sospechosa⁹.

Captación tiroidea de ^{131}I a las 24 h

El día 1 se administraba una dosis oral de 3,7 MBq (100 μCi) de ^{131}I , disuelta en agua. El día 2 se procedía a su cálculo. Utilizamos la sonda CAPTUS 2000 (Capintec®) para realizar las mediciones necesarias, habiendo prefijado como parámetros principales: radioisótopo ^{131}I , en forma líquida, contajes de 300 segundos y distancia de 30 cm.

Ecografía de tiroides

Se adquiría colocando al paciente en decúbito supino con hiperextensión del cuello. Se utilizaba un ecógrafo con una sonda lineal de alta frecuencia, 7-15 MHz, acompañada de gel transductor soluble. Se determinaba el volumen de cada uno de los lóbulos y el total tiroideo en mililitros, haciendo barridos longitudinales y trasversales, empleando la fórmula de Brunn¹⁰, que considera el volumen del istmo despreciable. Se asume que cada uno de los lóbulos es un elipsoide, de tal modo que:

Volumen del lóbulo (ml) = diámetro transverso $\times$ longitudinal $\times$ anteroposterior (cm) $\times \pi/6$

Volumen total = volumen derecho + volumen izquierdo

Asignación de actividades

Método A

Basado en escaladas de actividad en peldaños de 185 MBq (5 mCi). Sus características principales eran las siguientes:

- Criterios de dosificación (actividades):
 - Bocio difuso tóxico (BDT): 185/370/550 MBq (5/10/15 mCi).
 - NAT: 370/550/740 MBq (10/15/20 mCi).
 - Bocio multinodular tóxico (BMT): 550/740/925 MBq (15/20/25 mCi).
- Estos niveles de actividad dentro de cada patología se asignaban en función de la *captación tiroidea calculada*:

Tabla 1 Características de la población del análisis preliminar

	Pacientes 100 (85 con seguimiento de 6 meses)	
	Método A (45)	Método B (40)
Sexo	34 M (76%) y 11 H (24%)	62 M (73%) y 23 H (27%) 28 M (70%) y 12 H (30%)
Edad, años	52 (19-80)	mediana 53 (rango 19-87) 55 (26-87)
Patologías	• BDT: 24 (53%) • BMNT: 14 (31%) • NAT: 7 (16%)	• BDT: 44 (52%) • BMNT: 29 (34%) • NAT: 12 (14%) • BDT: 20 (50%) • BMNT: 15 (37,5%) • NAT: 5 (12,5%)
Resultados	• Fracazos: 14 (31%)^a • Éxitos: 31 (69%)	• Fracazos: 23 (27%) • Éxitos: 62 (73%) • Fracazos: 9 (22,5%)^b • Éxitos: 31 (77,5%)

^a 10/14 (71%) BD.^b 5/9 (56%) BD.

- > 50%: primer nivel (la actividad menor).
- 25-50%: segundo nivel (actividad intermedia).
- < 25%: tercer nivel (la actividad mayor).

- Además se consideraba el *objetivo terapéutico*: se ascendía un nivel del anterior esquema (+185 MBq), siempre que por criterios clínicos prevaleciera la eficacia en una dosis única frente al efecto secundario del hipotiroidismo.
- Por tanto, la *actividad mínima* que administrábamos era de 185 MBq (5 mCi) y la *máxima*, de 1,11 GBq (30 mCi).

Método B

Asumimos el concepto de «compromiso dosimétrico»¹¹; el volumen diana no es el tejido autónomo (difícil de determinar con precisión), sino toda la glándula. En un intento de que prevaleciera la sencillez, adoptamos como únicos factores la captación de ^{131}I a las 24 h y el volumen tiroideo. La actividad a administrar se calculaba a través del algoritmo de Marinelli^{12,13}:

Actividad de ^{131}I (MBq) = (dosis diana × volumen tiroideo) / (0,04 × capt 24 h ^{131}I × T1/2)

- La *dosis diana* fue de 150 Gy para al menos los 50 primeros pacientes, con la posibilidad de tener que cambiarla en la segunda fase del estudio en función de la patología causante del hipertiroidismo.
- El *volumen tiroideo* lo medimos con ecografía, pues es la prueba, sencilla y económica, con mejor correlación con la resonancia magnética, el *gold standard*.
- Además, al hacer una única determinación de la captación de ^{131}I era necesario utilizar una *vida media estándar* para el radioyodo (5,5 días).

Se decidió, con fines comparativos y por temas de protección radiológica, adoptar los mismos límites de actividad que en el método A: *actividad mínima* 185 MBq y *máxima* 1,11 GBq. Esto quiere decir que si la actividad calculada era

< 185 MBq, asignábamos 185 MBq, y si era > 1,11 GBq, asignábamos 1,11 GBq.

A raíz del análisis preliminar de los 100 primeros pacientes tratados (50 por cada método) (tabla 1) se decidió aumentar la dosis diana a 200 Gy en el BDT¹⁴.

Tratamiento y seguimiento

El día del tratamiento el paciente debía acudir en ayunas (al menos 4 h). En mujeres en edad fértil se obtenía un test de gestación. El paciente permanecía ingresado 24 h, pues así se concertó con el servicio de protección radiológica.

Al alta, era instruido en cuanto a medicación y seguimiento. Se recomendaba reintroducir la medicación antitiroidea a los 5 días y seguir una pauta descendente de la misma durante 3 semanas (disminuyendo la dosis semanalmente).

El seguimiento se basó en los resultados de las analíticas de perfil tiroideo a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento con radioyodo. En caso de aparecer clínica de hipotiroidismo o hipertiroidismo antes de las fechas fijadas para los análisis y consulta, se recomendaba adelantarlas.

Se consideró «éxito» la ausencia de hipertiroidismo y «fracaso» al hipertiroidismo persistente (incluido el subclínico).

Análisis estadístico

Utilizamos el software RStudio versión 0.98.1091, realizándose análisis de comparación de medias. La variable principal (éxito o fracaso) es una variable dicotómica que no se distribuye normalmente, con lo que fue necesario aplicar el test de Wilcoxon-Man-Whitney.

Para estudiar si el tipo de dosificación suministraba una cantidad de medicamento menor en el caso del método B frente al A, la variable estudiada (actividad administrada) es

Tabla 2 Principales características de los pacientes

	Método A	Método B	Global
<i>n</i>	48	164	212
<i>Sexo</i> (♂/♀) (%)	12/36 (25/75)	43/121 (26/74)	55/157 (26/74)
<i>Edad media</i> (rango)	53,8 (18-80)	53,7 (22-87)	53,7 (18-87)
<i>Patología</i> (%)			
BDT	26 (54)	97 (59)	123 (58)
BMNT	14 (29)	45 (27,5)	59 (28)
NAT	8 (17)	22 (13,5)	30 (14)
<i>Objetivo terapéutico</i> (eu/hipo) (%)	41/7 (85/15)	160/4 (98/2)	201/11 (95/5)
<i>Antitiroideo</i> (%) ^a			
No	5 (11)	25 (16)	30 (15)
Tiamazol	27 (56)	93 (58)	120 (58)
Carbimazol	16 (33)	38 (24)	54 (26)
Propiltiouracilo	0 (0)	3 (2)	3 (1)
<i>Captación 24 h media</i> (rango)	45,5% (18,9-80,2)	47,7% (12,1-88,6)	47,2% (12,1-88,6)
<i>Volumen medio</i> (rango)	—	22,2 ml (4,0-91,6)	22,2 ml (4,0-91,6)

BDT: bocio difuso tóxico; BMNT: bocio multinodular tóxico; NAT: adenoma tóxico.

^a Solo se recogieron datos de 207 pacientes.

una variable cuantitativa continua, por lo que se utilizó otro test estadístico para la comparación de medias. Se realizó previamente un test de comparación de varianzas y normalidad de la variable (test de Kolmogorov-Smirnov), a fin de posteriormente aplicar el test de Student (si las varianzas fueran iguales) o el test de Welch (si fueran distintas).

Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Entre el 3 de marzo de 2010 y el 26 de mayo de 2014 tratamos a un total de 221 pacientes hipertiroideos con radioyodo en nuestro servicio. Se excluyeron 9 pacientes, en los que usamos dosis fijas al no poder realizarse la medida de captación (por falta de disponibilidad del paciente). Por tanto, la población de estudio estaba constituida por 212 enfermos. En cuanto al resultado final y funcional, solo se pudo valorar en 179 pacientes (en 33 casos no se pudo establecer por seguimiento insuficiente o pérdida del mismo).

Las principales características de la población se muestran en la [tabla 2](#), y no se aprecian grandes diferencias entre los tratados por uno u otro método.

Las mujeres representaron casi 3/4 del total; la edad media fue de 53,7 años (rango: 18-87). La patología más frecuente fue la EGB, mientras que entre la patología nodular el bocio multinodular era predominante. Solo en 11 enfermos (5%) el objetivo terapéutico fue el hipotiroidismo.

La captación de ¹³¹I a las 24 h y el volumen tiroideo estimado ecográficamente eran dos variables necesarias para el cálculo de la actividad en el método dosimétrico. Además, la captación también se requería para la asignación de actividades en el método A. Así, dispusimos de datos de la primera para el total de pacientes (212), pero de la segunda solo en los del método B (163). Respecto al tamaño del tiroides, a pesar de algunos valores extremos (4-91,6 ml), en nuestra población las glándulas tiroideas por lo general no eran grandes ($22,25 \pm 15,92$ ml) ([tabla 2](#)).

Resultados según el método de cálculo

De los 212 pacientes, 48 recibieron su tratamiento según el método A y el resto (164) por el B, de los cuales 104 (49% del total) tenían como dosis absorbida tiroidea objetivo 150 Gy (B1) y 60 (28%; todos con EGB) 200 Gy (B2). En la [tabla 3](#) se recogen las actividades calculadas y realmente administradas y los resultados obtenidos con cada método.

La actividad calculada fue $11,21 \pm 9,17$ mCi (rango: 1,9-89,6 mCi). La actividad media administrada con el método A fue de 14,16 mCi, vs. 10,55 mCi con el B. Tras comprobar, con el test de Kolmogorov-Smirnov, que la variable «actividad administrada» satisfacía la hipótesis de normalidad, se aplicó el test de igualdad de medias de Student, obteniendo una $p = 0,002$; por tanto, la actividad administrada con el método B fue significativamente menor a la del A.

El resultado fue exitoso en 131 de los 179 pacientes evaluados (73%) y fracasó (hipertiroidismo persistente) en 48 (27%). En la [tabla 3](#) se puede apreciar el mayor porcentaje de éxitos con el método B que con el A, aunque sin una p significativa.

La [tabla 3](#) también muestra la destacada proporción de hipotiroidismos resultantes, independientemente del método de asignación de dosis: superior al número de eutiroidismos, incluso aunque sumáramos los hipotiroidismos subclínicos. Dentro del grupo de fracasos al tratamiento, en los pacientes tratados con el método A predominaron los hipertiroidismos francos, mientras que con el método B, los subclínicos. Desde el punto de vista funcional tampoco se hallaron diferencias significativas.

Resultados en función de la patología causal

Del total de pacientes incluidos, el 58% tenían BDT, el 28% BMT y el 14% NAT. La [tabla 4](#) recoge las actividades de ¹³¹I y los resultados del tratamiento en cada tipo de patología.

Tabla 3 Resultados en función del método de cálculo

	Método A	Método B ^a	Global	p
n (%)	48 (23)	164 (77) • B1: 104 (49) • B2: 60 (28)	212	
Actividad calculada, media (rango)	13,3 (5-30)	10,6 (1,9-89,6)	11,2 (1,9-89,6)	
Actividad administrada, media (rango) ^b	14,2 (4,7-31,8)	10,6 (4,8-33,3)	11,4 (4,7-33,3)	0,002
Resultado final: éxito/fracaso (%) ^c	31/14 (69/31)	100/34 (75/25) • B1: 62/20 (76/24) • B2: 38/14 (73/27)	131/48 (73/27)	NS
Resultado funcional (%) ^c				
EU	10 (22)	31 (23)	41 (23)	NS
HIPO SUB	5 (11)	12 (9)	17 (9)	
HIPO	16 (36)	57 (43)	73 (41)	
HIPER SUB	4 (9)	22 (16)	26 (15)	
HIPER	10 (22)	12 (9)	22 (12)	

^a B1 (dosis objetivo 150 Gy); B2 (200 Gy, solo se aplicó en BDT).

^b Actividad real administrada (medida en activímetro antes de su administración).

^c El resultado final y funcional se aplica a los 179 pacientes con seguimiento suficiente.

EU: eutiroidismo; HIPER: hipertiroidismo; HIPER SUB: hipertiroidismo subclínico; HIPO: hipotiroidismo; HIPO SUB: hipotiroidismo subclínico; NS: no significativo.

Tabla 4 Resultados por patologías

		BDT	BMNT	NAT	Global
n (%)	Total	123	59	30	212
	• A	26	14	8	48
	• B1 ^a	37	45	22	104
	• B2 ^a	60	—	—	60
Actividad calculada, media (mediana)	Total	7,7 (6,3)	16,6 (14,2)	15 (14,4)	11,2 (9,1)
	• A	7,5 (5)	22,5 (22,5)	16,2 (15)	
	• B1 ^a	6,8 (5,9)	14,8 (11,3)	14,6 (11,3)	
	• B2 ^a	8,4 (7,1)	—	—	
Actividad administrada, media (mediana) ^b	Total	8,2 (6,2)	16,2 (14)	14,7 (15)	11,4 (9,2)
	• A	8 (5,7)	23,8 (23,6)	17,4 (15,9)	
	• B1 ^a	7,3 (5,6)	13,8 (11,4)	13,7 (11,3)	
	• B2 ^a	8,9 (7,6)	—	—	
Resultado final: éxito/fracaso (%) ^c	Total	73/33 (69/31)	34/11 (76/24)	24/4 (86/14)	131/48 (73/27)
	• A	15/10 (60/40)	10/3 (77/23)	6/1 (86/14)	
	• B1 ^a	20/9 (69/31)	24/8 (75/25)	18/3 (86/14)	
	• B2 ^a	38/14 (73/27)	—	—	
Resultado funcional (%) ^c	• EU	9 (8)	20 (44)	12 (43)	41 (23)
	• HIPO SUB	4 (4)	4 (9)	9 (32)	17 (9)
	• HIPO	60 (57)	10 (22)	3 (11)	73 (41)
	• HIPER SUB	17 (16)	7 (16)	2 (7)	26 (15)
	• HIPER	16 (15)	4 (9)	2 (7)	22 (12)

^a B1 (dosis objetivo 150 Gy); B2 (200 Gy, solo se aplicó en BDT).

^b Actividad real administrada (medida en activímetro antes de su administración).

^c El resultado final y funcional se aplica a los 179 pacientes con seguimiento suficiente. BDT: bocio difuso tóxico; BMNT: bocio multinodular tóxico; EU: eutiroidismo; HIPO SUB: hipotiroidismo subclínico; HIPO: hipotiroidismo; HIPER SUB: hipertiroidismo subclínico; HIPER: hipertiroidismo; NAT: adenoma tóxico.

Las actividades medias administradas fueron 8,2, 16,2 y 14,7mCi en BDT, BMT y NAT, respectivamente. Las mayores diferencias entre las actividades administradas según el método A o B se dieron en los bocios nodulares, en especial en el BMT (media 23,8 versus 13,8mCi, A vs. B).

El mayor porcentaje de éxitos se produjo en el grupo de pacientes con NAT (86%), mientras que en los BDT era más frecuente el fracaso que en el resto (31% vs. 24% en BMT y 14% en NAT).

Fue también entre los enfermos con EGB donde hubo mayor proporción de hipotiroidismos resultantes: 57% frente

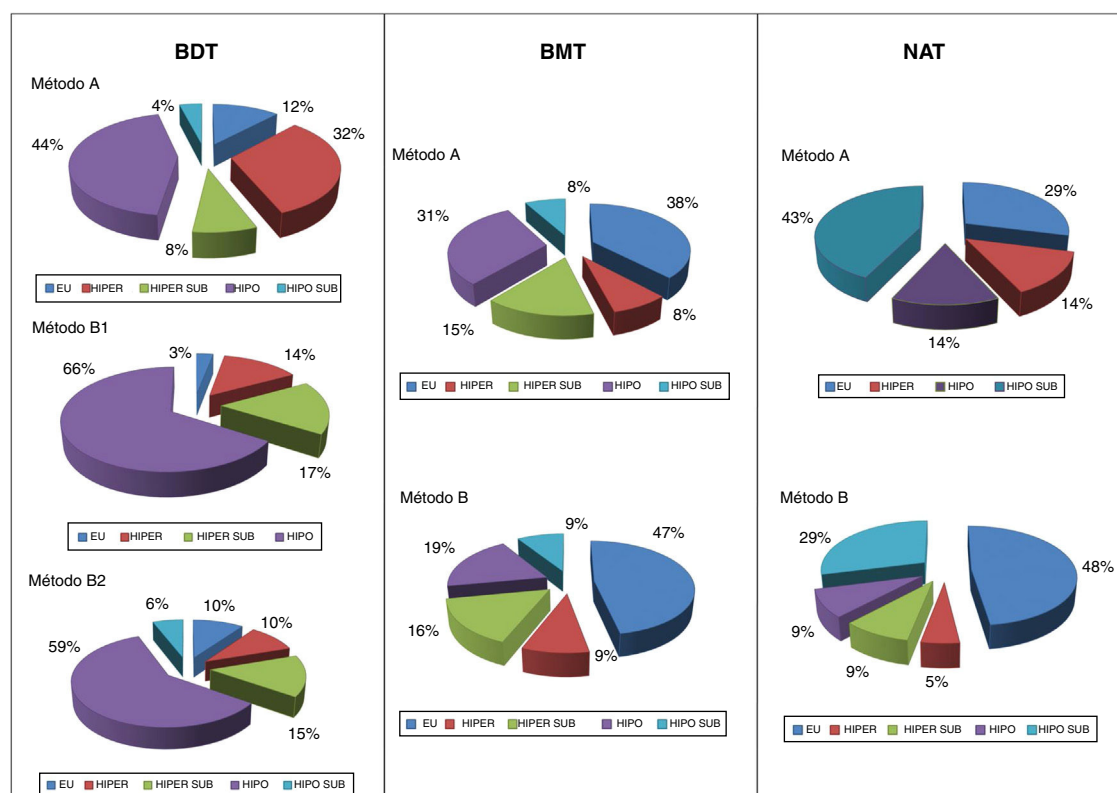


Figura 1 Resultado funcional en BDT, BMT y NAT según el método de cálculo. Método B1 (dosis objetivo 150 Gy). Método B2 (200 Gy; solo se aplicó en BDT).

al 8% de eutiroidismos «puros» (sin requerimiento farmacológico). El estatus eutiroides fue claramente más habitual en los bocios nodulares (44% en BMT y 43% en NAT). La patología con menor proporción de hipotiroidismos que requirió medicación hormonal sustitutiva fue el NAT (11%).

En BDT, el porcentaje de fracasos con el método A alcanzó el 40%, mientras que con el B, con dosis absorbida diana de 150 Gy (B1), fue del 31%, y con 200 Gy (B2), del 27%. En BMT, la tasa de éxitos con uno y otro método fue muy similar (77 y 75%, A vs. B), siendo aún todavía mejor en los NAT (86% en ambos casos).

En cuanto al resultado funcional, se pudo observar que el mayor porcentaje de éxitos con el método B en BDT fue a expensas de un aumento paralelo en los hipotiroidismos resultantes. No obstante, al afinar la dosis objetivo a 200 Gy se consiguió frenar esa tendencia. En cambio, en los bocios nodulares la balanza hipo/eutiroidismo se invertía, siendo notable la mejora en los resultados funcionales con el método de dosis calculadas, rozando, tanto en BMT como en NAT, el 50% de eutiroidismos. Incluso en los NAT (con idéntico porcentaje de éxitos por ambos métodos) se apreció un claro incremento del porcentaje final de eutiroidismo (48 vs. 29%) (fig. 1).

Al comparar los resultados según la patología causal, los datos no presentaron evidencias suficientes como para suponer que el éxito dependiera del tipo de patología. En el caso de BDT vs NAT el valor de p estuvo muy próximo a rechazarse, aunque fue $> 0,05$. Al comparar los resultados funcionales, si nos fijamos en la variable agrupada (R.Fxl.agr), apreciamos que se presentaban diferencias del nivel BDT con el resto (tabla 5).

Tabla 5 Test de W-M-W para la comparación de medias de R.Final, R.Funcional y R.Funcional.Agr separadas por patologías

Variable	W	p
R.Final (BDT vs. BMNT)	2.544,5	0,4112
R.Final (BDT vs. NAT)	1.734	0,0778
R.Final (BMNT vs. NAT)	566	0,3034
R.Funcional (BDT vs. BMNT)	3.241,5	0,0002
R.Funcional (BDT vs. NAT)	1661	0,3048
R.Funcional (BMNT vs. NAT)	714	0,3186
R.Funcional.Agr (BDT vs. BMN)	3.363,5	0,0000
R.Funcional.Agr (BDT vs. NAT)	1.924	0,0069
R.Funcional.Agr (BMNT vs NAT)	678	0,5617

R.Final: resultado final (éxito/fracaso); R.Funcional: resultado funcional (eutiroidismo/hipotiroidismo/hipotiroidismo subclínico/hipertiroidismo/hipertiroidismo subclínico). R.Funcional.Agr: resultado funcional agrupado (los subclínicos se integran en su correspondiente categoría). BDT: bocio difuso tóxico; BMNT: bocio multinodular tóxico; NAT: adenoma tóxico.

Discusión

En el global de los 179 pacientes tratados con seguimiento suficiente, la tasa de curación del hipertiroidismo fue del 73%. Al comparar los resultados obtenidos por uno y otro método, encontramos una tendencia favorable al método dosimétrico frente al A (75 vs. 69%) (tabla 3), aunque sin diferencias significativas. Esos porcentajes de éxito están

dentro de lo esperable según la literatura. Bonnema y Hegedüs¹⁵ describían unas tasas de curación al año que oscilaban entre el 50 y el 90%.

Bernard et al.¹⁶ publicaron los resultados de una encuesta nacional en Francia sobre las prácticas de la medicina nuclear respecto al tratamiento con radioyodo del hipertiroidismo. Aunque no recogieron datos sobre las tasas de curación, sí mencionaban que estas varían considerablemente entre estudios y son dependientes tanto de la propia definición del resultado como del conocimiento y la integración de varios factores que influyen en el mismo, muchos de los cuales no son tenidos en cuenta en las fórmulas dosimétricas. Es interesante también el dato respecto a la aproximación terapéutica más habitual en ese momento en Francia, donde las dosis fijas son las más frecuentemente utilizadas (en el 60% de los EGB y en el 72,5% de los bocios nodulares).

En nuestro estudio, aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo (tabla 3), aunque tampoco se apreciaron diferencias significativas entre ambos métodos. Nuestros resultados coinciden con lo publicado en la literatura, aunque el hipotiroidismo derivado de la terapia con ^{131}I está sujeto a una aún mayor variabilidad y su significado es motivo de controversia. Así, las guías de la EANM⁹ dicen que «el principal efecto adverso del tratamiento con radioyodo es el hipotiroidismo, y su incidencia continúa creciendo a lo largo del tiempo de seguimiento». Puntualizan que la predicción pretratamiento no es posible usando las variables actuales y que, no obstante, su incidencia es mayor en EGB que en BMT, siendo rara en NAT. De hecho, con seguimientos más largos el hipotiroidismo permanente parece inevitable en la EGB post-radioyodo¹⁵.

Bernard et al.¹⁶ recogieron que el 33% de los médicos remitentes consideraban resultado exitoso el eutiroidismo, frente al 26% cuyo objetivo sería el hipotiroidismo. También hacían alusión a si el hipotiroidismo es una complicación o un resultado negativo, aunque, como Shapiro¹⁷, opinaban que es más bien un punto final post-radioyodo, fácilmente detectable y solucionable.

Se sabe que una tasa máxima de curación se asocia de forma invariable a una mayor tasa de hipotiroidismo¹⁸. En el debate editorial planteado en 2007 entre Van Isselt et al.¹⁹ y Sisson et al.²⁰ sobre dosis fijas o calculadas, uno de los temas de discrepancia era el objetivo terapéutico (eutiroidismo o hipotiroidismo). Así, Van Isselt no era partidario de buscar el hipotiroidismo como resultado inicial. Ambos grupos coincidían en que el empleo de dosis calculadas permitiría cumplir mejor con el principio ALARA.

Unos magníficos resultados en cuanto a curación del hipertiroidismo con una sola dosis, como los obtenidos con la prescripción de endocrinólogos en el trabajo de Leow et al.²¹, no deberían conseguirse a costa de aumentar la dosis de radiación.

Las actividades administradas en base a dosis calculadas fueron inferiores a las de las dosis semifijas (tabla 3), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Es decir, con tasas de curación e hipotiroidismo estadísticamente no peores (incluso tendencia a mayor tasa de éxitos) las actividades administradas al paciente, y por ende la exposición a la radiación, fueron menores con el método B. Estos resultados apoyan, por tanto, la utilización del método dosimétrico, ya

que se adecúa mejor al principio ALARA y a la Directiva del Consejo de la Unión Europea 2013/59/EURATOM⁸.

En 2004 Jönsson y Mattsson²² realizaron un estudio comparativo en 187 enfermos con EGB tratados mediante diversos protocolos, comprobando que en aquellos en que no se utilizaba ninguna medida de captación de ^{131}I pretratamiento, la mayoría recibieron una actividad innecesariamente alta (siendo el exceso promedio de 2,5 y, en algunos casos, de hasta 8 veces).

Dos son las revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles en la literatura que comparan actividad estimada (dosis fija) versus calculada en el tratamiento del hipertiroidismo^{23,24} —la segunda de ellas, solo en el ámbito del bocio nodular tóxico²⁴—. De Rooij et al.²³ incluyeron 8 estudios (3 aleatorizados y 5 no aleatorizados) y Rokni et al.²⁴, 7 estudios (2 y 5, respectivamente); coincidiendo en 4 de los estudios seleccionados. En ambos trabajos el principal factor limitante era la enorme heterogeneidad: diferentes fórmulas para el cálculo de la actividad de ^{131}I , diferentes formas de asignar las actividades estimadas (fijas), distintas maneras de determinar el volumen tiroideo (en algunos casos, por palpación), definiciones dispares de «baja» y «alta» dosis, etc.

Al igual que en nuestro estudio, ambos métodos de tratamiento resultaron igualmente exitosos para De Rooij et al.²³, mientras que en el metaanálisis de Rokni et al.²⁴ la tasa de respuesta fue mayor con las dosis calculadas, sin que se incrementaran de forma reseñable los hipotiroidismos, por lo que concluían que estas eran preferibles. En ninguna de las revisiones se hallaron diferencias significativas en la cantidad de ^{131}I administrada en ambos grupos.

Por patologías, las tasas de éxito fueron del 69, del 76 y del 86% (BDT, BMT y NAT) (tabla 4). Es algo conocido que los resultados varían según el tipo de etiología responsable, siendo más amplio el rango de tasas de curación publicadas en BDT que en patologías nodulares, y habitualmente menor el porcentaje de éxitos de una sola dosis. A este respecto, es determinante el objetivo del tratamiento en la EGB (concepto que tuvimos en cuenta en el método A). Estamos ante dos conceptos contrapuestos¹⁰: tratamiento «orientado a la función»²⁵ versus «dosis ablativa»²⁶. Sin embargo, desde los inicios del tratamiento con radioyodo en la EGB se vio que la mayoría de estos pacientes acaban hipotiroideos a largo plazo, a diferencia de los bocios nodulares tóxicos²⁷.

El rango publicado de tasas de curación del hipertiroidismo debido a EGB es más amplio que en los bocios nodulares (50-90% vs 75-95%), siendo también más frecuente el hipotiroidismo permanente en los primeros¹⁵. Muchos factores que explican por qué son menos predecibles los resultados de la terapia con radioyodo en BDT son inherentes a la propia enfermedad²⁸: se trata de un trastorno autoinmune en el que el hipertiroidismo es causado por anticuerpos que actúan contra los tirocitos²⁹ y en el que el recambio de radioyodo está habitualmente acelerado (por un aumento de la vascularización y una mayor actividad metabólica de los tirocitos)³⁰. Por contra, la menor frecuencia de hipotiroidismo en BMT y NAT se debe, al menos en parte, a una captación de ^{131}I reducida en el tejido tiroideo paraneuronal, parcialmente suprimido.

Como queda reflejado en la tabla 5, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al

resultado final (éxito/fracaso) entre BDT y los bocios nodulares, sí las hubo en el resultado funcional: la tasa de hipotiroidismo fue significativamente mayor en el BDT, en consonancia con lo descrito en la literatura.

Conclusión

Para el tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo, el método sencillo de cálculo de actividades que proponemos fue, al menos, igual de exitoso que el que utilizábamos previamente, basado en un rango de actividades fijas. Aunque no significativa, se observó una tendencia favorable, con mayor porcentaje de curaciones.

Igualmente sucedió con el resultado funcional, sin diferencias significativas pero con una tendencia en favor del método B, al menos en los bocios nodulares (menor proporción de hipotiroidismos).

Estos resultados se consiguieron administrando a los pacientes actividades significativamente más bajas, lo que redunda en una menor exposición a la radiación.

Los resultados obtenidos no mostraron de forma global dependencia significativa en función de la patología causal. No obstante, tanto en BMT como en NAT se apreció una tendencia a mejores resultados funcionales finales.

Autoría

Francisco José Pena Pardo es el autor principal, responsable de la concepción y el diseño del estudio, la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos, así como de la redacción del manuscrito. El Sr. López Serrano contribuyó con el análisis estadístico de los datos, el Dr. García Cases colaboró en el diseño del estudio y en los sistemas de registro informático de los datos, las Dras. Redal Peña y Crespo-Jara en la adquisición de los datos y los Dres. García Vicente y Martínez-Almagro Andreo en la revisión crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El trabajo se desarrolló en el Hospital Quironsalud Torrevieja, y no hubiera sido posible sin los enfermeros del Servicio de Medicina Nuclear (Mónica Berná Campos, Encarnación Salinas Sánchez, Pedro Jorge Contreras Sánchez, Stefano Bonetti, M. Carmen Ortuño Meseguer, M. Carmen Balboa Almira, Nuria Armengol Hernández, Noelia García Amat y Santos Maciá Berna) por su gran profesionalidad y su labor desinteresada en la recogida de datos.

Bibliografía

- Silberstein EB. Radioiodine: The classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012;42:164–70.
- Lee SL. Radioactive iodine therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:420–8.
- Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *JAMA.* 1946;131:81–6.
- Seldin S, Marinelli L, Oshry E. Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of thyroid. *JAMA.* 1946;132:837–47.
- 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;26:1343–421.
- DeGroot LJ. Graves' disease and the manifestations of thyrotoxicosis. En: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285567/>.
- Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: Clinical guidelines. Report of a Working Party. London: RCP; 2007.
- European Society of Radiology (ESR). Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: Essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging.* 2015;6:411–7.
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2218–28.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl.). *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106:1338–40.
- Gotthardt M, Rubner C, Bauhofer A, Berce F, Oyen WJ, Goecke J, et al. What is the best pre-therapeutic dosimetry for successful radioiodine therapy of multifocal autonomy? *Nuklearmedizin.* 2006;45:206–12.
- Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1948;59:260–81.
- Schlafke-Stelson AT, Watson EE, Cloutier RJ. A history of medical internal dosimetry. *Health Phys.* 1995;69:766–82.
- Pena Pardo FJ, García Cases FJ, Redal Peña MC, Crespo de la Jara A, Vegas San Martín J, Fernández Latorre F. Estudio prospectivo comparativo de 2 métodos de cálculo individual de la actividad de ¹³¹I en el tratamiento del hipertiroidismo: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012;31 Supl 1:37.
- Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: Effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33:920–80.
- Bernard D, Desruet MD, Wolf M, Roux J, Boin C, Mazet R, et al. Radioiodine therapy in benign thyroid disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014;75:241–6.
- Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: What have we learned after 50 years? *J Nucl Med.* 1993;34:1638–41.
- Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:757–64.
- Van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: Fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:883–4.
- Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: Fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1129–30.
- Leow MK, Loh KC, Zhu M, Chan SP, Sundram FX. Iodine-131 therapy for hyperthyroidism prescribed by endocrinologist — our preliminary experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117:616–21.
- Jönsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry.* 2004;108:107–14.

23. 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;161:771–7.
24. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12:e14424.
25. Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Küstner H, Schümichen C. Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklearmedizin*. 2005;44:238–42.
26. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, et al. Graves' disease and radioiodine therapy: Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin*. 2008;47:13–7.
27. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:641–8.
28. Szumowski P, Abdelrazek S, Kociura Sawicka A, Mojsak M, Kos-tecki J, Sykała M, et al. Radioiodine therapy for Graves' disease — retrospective analysis of efficacy factors. *Endokrynol Pol*. 2015;66:126–31.
29. Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, et al. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (^{131}I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol Jpn*. 1991;38:429–33.
30. Gessl A, Lemmens-Gruber R, Kautzky-Willer A. Thyroid disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2012:361–86, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_17.